

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Focetria suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-181) 7,5 microgramos** por dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos embrionados

** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

Escualeno	9,75 miligramos
polisorbato 80	1,175 miligramos
trioleato de sorbitán	1,175 miligramos

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Líquido blanco lechoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Las recomendaciones de dosis se basan en los datos disponibles de estudios en curso en sujetos sanos que, en su mayoría, recibieron una dosis única de Focetria (H1N1) y de estudios clínicos en sujetos sanos que recibieron dos dosis de una versión de Focetria que contiene HA derivado de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

En algunos grupos de edad los datos disponibles sobre una o ambas versiones de Focetria son limitados (adultos mayores de 60 años) o no existen (niños menores de 6 meses), tal y como se describe en las secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos (de 18 a 60 años):

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

Los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos tres semanas después de la administración de Focetria (H1N1) en estudios clínicos sugieren que una dosis única puede ser suficiente. Si se administra 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 una fecha determinada.

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas. Ver sección 5.1.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años:

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

Los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos tres semanas después de la administración de Focetria (H1N1) en estudios clínicos sugieren que una dosis única puede ser suficiente. Si se administra una segunda dosis, entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Niños de 3 a 8 años:

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

Los datos sobre la inmunogenicidad muestran que se produce una nueva respuesta inmunológica a la segunda dosis de 0,5 ml administrada al cabo de tres semanas. Antes de la administración de una segunda dosis deberá tenerse en cuenta la información contenida en la sección 5.1.

Niños de 6 a 35 meses:

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

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas.

Niños menores de 6 meses:

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

Se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de Focetria completen la pauta de vacunación con Focetria (ver sección 4.4).

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral (en función de la masa muscular)

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)) de esta vacuna. Si se considera que la vacuna es necesaria, debería haber disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4 para advertencias especiales y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes y a restos (huevos y proteína de pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)).

Como con todas las vacunas inyectables, debe estar siempre fácilmente disponible un tratamiento médico y supervisión adecuados en caso de una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna.

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debería ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

Focetria no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular. No existen datos sobre el uso de Focetria por vía subcutánea. Por ello, los profesionales sanitarios tienen que valorar los beneficios y los posibles riesgos de la administración de la vacuna en personas con trombocitopenia o cualquier trastorno hemorrágico que podrían constituir una contraindicación para la inyección intramuscular, salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo de hemorragias.

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

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

En caso de administración de una segunda dosis, se debe tener en cuenta que no existen datos sobre seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Focetria con otras vacunas pandémicas H1N1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Focetria (H1N1) puede ser administrado de forma simultánea con una vacuna no adyuvada frente a la gripe estacional. Los datos obtenidos de la coadministración de Focetria (H1N1) con una vacuna de subunidades no adyuvada frente a la gripe estacional en adultos sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 60 años no sugirieron ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a Focetria. La respuesta inmunitaria a los antígenos estacionales fue satisfactoria.

La coadministración no se asoció a tasas más altas de reacciones locales o sistémicas en comparación con la administración de Focetria únicamente.

El mismo estudio demostró que la administración previa de vacunas adyuvadas o no adyuvadas frente a la gripe estacional a adultos y sujetos de edad avanzada no causó ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a Focetria.

Por consiguiente, los datos indican que la coadministración de Focetria con vacunas no adyuvadas frente a la gripe estacional (con inyecciones en extremidades opuestas) es posible.

No existen datos sobre la coadministración de Focetria con otras vacunas.

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

Después de la vacunación con la vacuna antigripal, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), el virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. En dichos casos, el método Western Blot es negativo. Las reacciones transitorias de tipo falso positivo pueden ser debidas a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Focetria durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas sin adyuvantes no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal ni neonatal.

Un estudio en animales con la vacuna modelo H5N1 no indicó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Focetria durante el embarazo si se considera necesario, teniendo en consideración las recomendaciones oficiales.
Focetria puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Adultos y sujetos de edad avanzada

En un ensayo clínico en curso, 131 adultos y 123 sujetos de edad avanzada fueron expuestos a dos dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1). El perfil de seguridad de Focetria fue similar al de las vacunas modelo H5N1. La mayoría de las reacciones fueron leves y de corta duración. En general, la incidencia de los síntomas observados en los sujetos mayores de 60 años de edad fue menor frente a la observada en el grupo de edad de 18-60 años.

Muy frecuentes:

Dolor, induración y eritema, mialgia, dolor de cabeza, sudoración, malestar y fatiga

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 3400 sujetos aproximadamente fueron expuestos a las vacunas modelo.

La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

Más abajo se detallan reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos con la vacuna modelo (ver sección 5.1 para más información sobre las vacunas modelo y Focetria).

La incidencia de síntomas observados en sujetos mayores de 60 años de edad fue menor en comparación con la población de 18-60 años.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Raras: convulsiones

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración

Poco frecuentes: urticaria

Raras: inflamación de los ojos

Trastornos óseos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náusea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga, malestar y escalofríos

Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección y, fiebre ,

Poco frecuentes: síntomas pseudogripales

Raras: reacción anafiláctica

Las reacciones frecuentes generalmente desaparecen al cabo de 1-2 días sin tratamiento.

Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años

Ensayos clínicos con Focetria (H1N1)

Los datos sobre la seguridad después de la primera y la segunda dosis en niños y adolescentes indican un perfil de seguridad comparable con el perfil referido para la formulación de la vacuna modelo H5N1.

Las reacciones adversas una semana tras la vacunación de 87 niños de 3 a 8 años y de 95 niños y adolescentes de 9 a 17 años que han recibido la formulación de 7,5 µg notificadas fueron las siguientes:

	Inyección 1	Inyección 2
Niños (de 3 a 8 años)	N = 87	N = 85
Cualquier reacción adversa	67%	61%
Locales	56%	49%
Sistémicas	32%	31%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Otras reacciones adversas	13%	15%
Adolescentes (de 9 a 17 años)	N = 95	N = 94
Cualquier reacción adversa	67%	55%
Locales	60%	49%
Sistémicas	38%	26%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	11%	9%

Los datos de niños y adolescentes de 3 a 17 años indican un ligero descenso de la reactogenicidad tras recibir la segunda dosis, sin que se haya producido un aumento de la fiebre.

Las reacciones muy frecuentes notificadas por niños y adolescentes de 3 a 17 años son: dolor, induración y eritema, malestar, mialgia, cefalea y fatiga.

Los datos de 81 niños de 12 a 35 meses que han recibido la formulación de 7,5 µg mostraron que el 68% de los sujetos refirió por lo menos una reacción adversa de cualquier tipo una semana después de la primera vacunación, mientras que el 49% de los sujetos refirió reacciones locales en el lugar de la inyección y el 53% refirió reacciones sistémicas.

Las reacciones muy frecuentes notificadas por niños de 12 a 35 años son:

Dolor, induración y eritema, irritabilidad, llanto inusual, somnolencia, diarrea y cambio en los hábitos alimenticios.

El 14% de los sujetos de 12 a 35 meses han referido fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$): Uno de ellos (1%) ha experimentado fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Ensayos clínicos con la vacuna modelo H5N1

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 con 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenían H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 μg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1. Se ha evaluado asimismo el efecto de la administración de una dosis de refuerzo a los 12 meses de la administración de la segunda dosis.

Se vigiló la reactogenicidad local y sistémica durante la semana siguiente a la administración de la vacuna. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda inoculación.

La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

En estos grupos de edad, la frecuencia de las reacciones en función de la dosis fue mayor que la registrada en adultos y sujetos de edad avanzada. Se observó asimismo una mayor incidencia de fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$.

Algunas reacciones adversas por dosis que se notificaron con gran frecuencia en el grupo de edad de 6 a 35 meses fueron irritabilidad, llanto atípico, somnolencia, diarrea y alteraciones en los hábitos alimentarios. Algunas de las reacciones muy frecuentes en niños son dolor de cabeza y fatiga. En el caso de los adolescentes, las reacciones muy frecuentes fueron: malestar, mialgia, dolor de cabeza, fatiga, sudoración, náuseas y escalofríos.

A continuación se muestran los porcentajes de sujetos con reacciones solicitadas y espontáneas.

	Inyección 1	Inyección 2
Niños pequeños (de 6 a 35 meses)	N = 145	N = 138
Locales	47%	46%
Sistémicas	59%	51%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Otras reacciones adversas	54%	49%
Niños (de 3 a 8 años)	N = 96	N = 93
Locales	66%	58%
Sistémicas	32%	33%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	36%	31%
Adolescentes (de 9 a 17 años)	N = 93	N = 91
Locales	81%	70%
Sistémicas	69%	52%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	30%	27%

- Vigilancia post-comercialización

Focetria (H1N1)

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, durante la etapa de post-comercialización de Focetria H1N1 se han referido las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

Trastornos cardíacos

Palpitación, taquicardia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos respiratorios

Tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones alérgicas, anafilaxia, incluida disnea, broncoespasmo, edema laríngeo que en raras ocasiones pueden llevar a un shock.

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización con vacunas trivalentes estacionales en todos los grupos de edad y con vacunas trivalentes estacionales adyuvadas con MF59 con una composición similar a la de Focetria (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada con MF59C.1) con indicación aprobada en mayores de 65 años.

Raras:

Trombocitopenia transitoria.

Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria y eritema exudativo multiforme.

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

Este medicamento ha sido autorizado en «Circunstancias excepcionales».

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente toda la información nueva que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

Las vacunas modelo contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como «nuevos» antígenos y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con una vacuna modelo apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: Los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

Los estudios clínicos con Focetria (H1N1) ofrecen:

- Datos disponibles sobre la seguridad e inmunogenicidad obtenidos después de la administración de una o dos dosis de Focetria (H1N1) a niños y adolescentes sanos de 3 a 17 años y a adultos sanos, incluidos sujetos de edad avanzada.

Los estudios clínicos en los que se administró una versión de Focetria con HA derivado de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) los días 1 y 22 ofrecen:

- Datos sobre la seguridad e inmunogenicidad en niños y adolescentes sanos de 6 meses a 17 años y en adultos, incluidos sujetos de edad avanzada.

Respuesta inmunitaria a Focetria (H1N1)

- Estudios en adultos y sujetos de edad avanzada.

A continuación se muestran los resultados de inmunogenicidad con dos dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1) obtenidos del ensayo clínico en curso en adultos y sujetos de edad avanzada.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a A/H1N1 en los adultos y sujetos de edad avanzada medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de 7,5 µg de Focetria fueron las siguientes:

	Adultos (18-60 años)			
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 120	Seronegativos al inicio del ensayo N = 46	Total N = 120	Seronegativos al inicio del ensayo N = 46
Tasa de seroprotección (IC 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

	Sujetos de edad avanzada (> 60 años)			
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 117	Seronegativos al inicio del ensayo N = 25	Total N = 117	Seronegativos al inicio del ensayo N = 25

Tasa de seroprotección (IC 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (IC 95%)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Estudios en niños

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H1N1 en niños y adolescentes de 9 a 17 años medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de 7,5 µg de Focetria fueron los siguientes:

	Niños y adolescentes (9-17 años)			
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 88	Seronegativos al inicio del ensayo N = 51	Total N = 88	Seronegativos al inicio del ensayo N = 51
Tasa de seroprotección (IC 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (IC 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

^ Surgirán datos adicionales del mismo estudio.

Los datos sobre la respuesta a una segunda dosis administrada al cabo de tres semanas han mostrado un aumento del GMT global de 793 a 1065 (N = 88), así como un incremento del GMT de 522 a 870 en niños seronegativos al inicio del ensayo (N = 51).

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H1N1 en niños de edades de 3 a 8 años medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de 7,5 µg de Focetria fueron los siguientes:

	Niños (3-8 años)			
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 70	Seronegativos al inicio del ensayo N = 48	Total N = 70	Seronegativos al inicio del ensayo N = 48
Tasa de seroprotección (IC 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (IC 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)

Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)
---	--------------	---------------	--------------	---------------

Los datos sobre la respuesta a una segunda dosis administrada al cabo de tres semanas han mostrado un aumento del GMT global de 319 a 702 (N = 70), así como un incremento del GMT de 247 a 726 en niños seronegativos al inicio del ensayo (N = 48).

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H1N1 en niños de edades de 12 a 35 meses medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de una única dosis de 7,5 µg de Focetria fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Niños (12-35 meses)	
	Total N = 80	Seronegativos al inicio del ensayo N = 53
Tasa de seroprotección (Día 22)	99% (IC 95%: 93-100)	100% (IC 95%: 93-100)
GMR (Día 22 a día 1)	29 (IC 95%: 17-50)	47 (IC 95%: 30-75)
Seroconversión o aumento significativo (Día 22)	96% (IC 95%: 89-99)	100% (IC 95%: 93-100)

Los datos limitados disponibles sobre la respuesta a una segunda dosis administrada al cabo de tres semanas han mostrado un aumento del GMT global de 333 a 976 (N = 871), así como un incremento del GMT de 237 a 766 en niños seronegativos al inicio del ensayo (N = 46).

Respuesta inmunitaria a la vacuna modelo H5N1:

- Estudios en adultos y sujetos de edad avanzada

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 486 voluntarios adultos sanos. Se administraron, con un intervalo de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en adultos medido mediante SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	41% (IC 95%: 33-49)	86% (IC 95%: 79-91)
Tasa de seroconversión	39% (IC 95%: 31-47)	85% (IC 95%: 79-91)
Factor de seroconversión	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en sujetos de más de 60 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	53% (IC 95%: 44-65)	81% (IC: 71-89)
Tasa de seroconversión	45% (IC 95%: 34-56)	71% (IC 95%: 60-81)

Factor de seroconversión	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)
--------------------------	------------------	------------------

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

Los datos limitados sobre la persistencia de los anticuerpos en los sujetos de edad avanzada vacunados con las vacunas modelo H5N1 demostraron que hasta un 50% de los sujetos lograron seroprotección a los seis meses.

Reactividad cruzada de variantes altamente patógenas de la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en sujetos a partir de 18 años.

Se llevaron a cabo análisis antigénicos para la gripe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) con HI, SRH y MN; y para la gripe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1), con HI y MN, en sueros extraídos pasadas 3 semanas desde la segunda vacunación (día 43) y 3 semanas tras la vacunación de refuerzo (día 223).

En ambos grupos de edad, las respuestas ante las cepas heterólogas aumentaron en gran medida tras la vacunación de refuerzo con la vacuna modelo, según demuestran todos los métodos de evaluación utilizados.

- Estudios en niños

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con un intervalo de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 μg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 6 a 35 meses medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	47% (IC: 38-55)	100% (IC: 97-100)
Tasa de seroconversión	44% (IC: 36-53)	99% (IC: 95-100)
Factor de seroconversión	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 3 a 8 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	54% (IC: 44-65)	100% (IC: 96-100)
Tasa de seroconversión	56% (IC: 45-66)	100% (IC: 96-100)
Factor de seroconversión	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 9 a 17 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	59% (IC: 48-69)	100% (IC: 96-100)
Tasa de seroconversión	57% (IC: 46-67)	99% (IC: 94-100)

Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)
--------------------------	------------------	------------

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

- Estudios de soporte

En dos estudios de búsqueda de dosis, 78 adultos recibieron una vacuna modelo adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/Duck/Singapore/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 μg HA/dosis) con una separación de tres semanas. Se analizaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100% de los sujetos lograron seroprotección y el 100% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 μg . Se observó que la vacuna adyuvada también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna que contenían la cepa H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 μg HA/dosis) con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de inhibición de hemoaglutinación (Hemagglutination Inhibition, HI) mostraron que el 92% de los sujetos lograron seroprotección y el 75% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 μg .

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo (vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1) y con la vacuna estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de eficacia, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Potasio dihidrógeno fosfato
Fosfato de disódico dihidrato
Cloruro de magnesio hexahidrato
Cloruro de calcio dihidrato
Citrato de sodio
Ácido cítrico
Agua para preparaciones inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

1 año.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón-émbolo (caucho de bromobutilo). Envases de 1 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su administración. Agitar suavemente antes de usar.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 de mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2010

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.agemed.es/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Focetria suspensión inyectable en envase multidosis

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-181) 7,5 microgramos** por dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos embrionados

** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

Escualeno	9,75 miligramos
polisorbato 80	1,175 miligramos
trioleato de sorbitán	1,175 miligramos

Excipientes:

Tiomersal	0,05 miligramos
-----------	-----------------

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

Esto es un envase multidosis. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable

Líquido blanco lechoso.

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

Las recomendaciones de dosis se basan en los datos disponibles de estudios en curso en sujetos sanos que, en su mayoría, recibieron una dosis única de Focetria (H1N1) y de estudios clínicos en sujetos sanos que recibieron dos dosis de una versión de Focetria que contiene HA derivado de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

En algunos grupos de edad los datos disponibles sobre una o ambas versiones de Focetria son limitados (adultos mayores de 60 años) o no existen (niños menores de 6 meses), tal y como se describe en las secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos (de 18 a 60 años):

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

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

Si se administra una segunda dosis, entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años):

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

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas. Ver sección 5.1.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años:

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

Los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos tres semanas después de la administración de Focetria (H1N1) en estudios clínicos sugieren que una dosis única puede ser suficiente. Si se administra una segunda dosis, entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Niños de 3 a 8 años:

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

Los datos sobre la inmunogenicidad muestran que se produce una nueva respuesta inmunológica a la segunda dosis de 0,5 ml administrada al cabo de tres semanas. Antes de la administración de una segunda dosis deberá tenerse en cuenta la información contenida en la sección 5.1.

Niños de 6 a 35 meses:

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

Se debería administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas.

Niños menores de 6 meses:

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

Se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de Focetria completen la pauta de vacunación con Focetria (ver sección 4.4).

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral (en función de la masa muscular)

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)) de esta vacuna. Si se considera que la vacuna es necesaria, debería haber disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4. para advertencias especiales y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes, al tiomersal y a los

restos (huevos, proteína de pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)).

Como con todas las vacunas inyectables, debe estar siempre fácilmente disponible un tratamiento médico y supervisión adecuados en caso de una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna.

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debería ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

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

No existen datos sobre el uso de Focetria por vía subcutánea. Por ello, los profesionales sanitarios tienen que valorar los beneficios y los posibles riesgos de la administración de la vacuna en personas con trombocitopenia o cualquier trastorno hemorrágico que podrían constituir una contraindicación para la inyección intramuscular, salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo de hemorragias.

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

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

En caso de administración de una segunda dosis, se debe tener en cuenta que no existen datos sobre seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Focetria con otras vacunas pandémicas H1N1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Focetria (H1N1) puede ser administrado de forma simultánea con una vacuna no adyuvada frente a la gripe estacional. Los datos obtenidos de la coadministración de Focetria (H1N1) con una vacuna de subunidades no adyuvada frente a la gripe estacional en adultos sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 60 años no sugirieron ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a Focetria. La respuesta inmunitaria a los antígenos estacionales fue satisfactoria.

La coadministración no se asoció a tasas más altas de reacciones locales o sistémicas en comparación con la administración de Focetria únicamente.

El mismo estudio demostró que la administración previa de vacunas adyuvadas o no adyuvadas frente a la gripe estacional a adultos y sujetos de edad avanzada no causó ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a Focetria.

Por consiguiente, los datos indican que la coadministración de Focetria con vacunas no adyuvadas frente a la gripe estacional (con inyecciones en extremidades opuestas) es posible.

No existen datos sobre la coadministración de Focetria con otras vacunas.

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

Después de la vacunación con la vacuna antigripal, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), el virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. En dichos casos, el método Western Blot es negativo. Las reacciones transitorias de tipo falso positivo pueden ser debidas a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Focetria durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas sin adyuvantes no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal ni neonatal.

Un estudio en animales con la vacuna modelo H5N1 no indicó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Focetria durante el embarazo si se considera necesario, teniendo en consideración las recomendaciones oficiales.

Focetria puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Adultos y sujetos de edad avanzada

En un ensayo clínico en curso, 131 adultos y 123 sujetos de edad avanzada fueron expuestos a dos dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1). El perfil de seguridad de Focetria fue similar al de las vacunas modelo H5N1. La mayoría de las reacciones fueron leve y de corta duración. En general, la incidencia de los síntomas observados en los sujetos mayores de 60 años de edad fue menor frente a la observada en el grupo de edad de 18-60 años.

Muy frecuentes:

Dolor, induración y eritema, mialgia, dolor de cabeza, sudoración, malestar y fatiga

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 3400 sujetos aproximadamente fueron expuestos a las vacunas modelo..

La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

Más abajo se detallan reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos con la vacuna modelo (ver sección 5.1 para más información sobre las vacunas modelo y Focetria).

La incidencia de síntomas observados en sujetos mayores de 60 años de edad fue menor en comparación con la población de 18-60 años.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Raras: convulsiones

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración

Poco frecuentes: urticaria
Raras: inflamación de los ojos

Trastornos óseos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia
Frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: náusea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga, malestar y escalofríos
Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección y fiebre
Poco frecuentes: síntomas pseudogripales
Raras: reacción anafiláctica

Las reacciones frecuentes generalmente desaparecen al cabo de 1-2 días sin tratamiento.

Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años

Ensayos clínicos con Focetria (H1N1)

Los datos sobre la seguridad después de la primera y la segunda dosis en niños y adolescentes indican un perfil de seguridad comparable con el perfil referido para la formulación de la vacuna modelo H5N1.

Las reacciones adversas una semana tras la vacunación de 87 niños de 3 a 8 años y de 95 niños y adolescentes de 9 a 17 años que han recibido la formulación de 7,5 µg notificadas fueron las siguientes:

	Inyección 1	Inyección 2
Niños (de 3 a 8 años)	N = 87	N = 85
Cualquier reacción adversa	67%	61%
Locales	56%	49%
Sistémicas	32%	31%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Otras reacciones adversas	13%	15%
Adolescentes (de 9 a 17 años)	N = 95	N = 94
Cualquier reacción adversa	67%	55%
Locales	60%	49%
Sistémicas	38%	26%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	11%	9%

Los datos de niños y adolescentes de 3 a 17 años indican un ligero descenso de la reactogenicidad tras recibir la segunda dosis, sin que se haya producido un aumento de la fiebre.

Las reacciones muy frecuentes notificadas por niños y adolescentes de 3 a 17 años son: dolor, induración y eritema, malestar, mialgia, cefalea y fatiga.

Los datos de 81 niños de 12 a 35 meses que han recibido la formulación de 7,5 µg mostraron que el 68% de los sujetos refirió por lo menos una reacción adversa de cualquier tipo una semana después de la primera vacunación, mientras que el 49% de los sujetos refirió reacciones locales en el lugar de la inyección y el 53% refirió reacciones sistémicas.

Las reacciones muy frecuentes notificadas por niños de 12 a 35 años son:

Dolor, induración y eritema, irritabilidad, llanto inusual, somnolencia, diarrea y cambio en los hábitos alimenticios.

El 14% de los sujetos de 12 a 35 meses han referido fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$): Uno de ellos (1%) ha experimentado fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Ensayos clínicos con la vacuna modelo H5N1

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 con 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenían H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 μg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1. Se ha evaluado asimismo el efecto de la administración de una dosis de refuerzo a los 12 meses de la administración de la segunda dosis.

Se vigiló la reactogenicidad local y sistémica durante la semana siguiente a la administración de la vacuna. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda inoculación.

La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

En estos grupos de edad, la frecuencia de las reacciones en función de la dosis fue mayor que la registrada en adultos y sujetos de edad avanzada. Se observó asimismo una mayor incidencia de fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$.

Algunas reacciones adversas por dosis que se notificaron con gran frecuencia en el grupo de edad de 6 a 35 meses fueron irritabilidad, llanto atípico, somnolencia, diarrea y alteraciones en los hábitos alimentarios. Algunas de las reacciones muy frecuentes en niños son dolor de cabeza y fatiga. En el caso de los adolescentes, las reacciones muy frecuentes fueron: malestar, mialgia, dolor de cabeza, fatiga, sudoración, náuseas y escalofríos.

A continuación se muestran los porcentajes de sujetos con reacciones, solicitadas y espontáneas.

	Inyección 1	Inyección 2
Niños pequeños (de 6 a 35 meses)	N = 145	N = 138
Locales	47%	46%
Sistémicas	59%	51%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Otras reacciones adversas	54%	49%
Niños (de 3 a 8 años)	N = 96	N = 93
Locales	66%	58%
Sistémicas	32%	33%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	36%	31%
Adolescentes (de 9 a 17 años)	N = 93	N = 91
Locales	81%	70%
Sistémicas	69%	52%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	30%	27%

- Vigilancia post-comercialización

Focetria (H1N1)

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, durante la etapa de post-comercialización de Focetria H1N1 se han referido las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

Trastornos cardíacos

Palpitación, taquicardia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos respiratorios

Tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones alérgicas, anafilaxia, incluida disnea, broncoespasmo, edema laríngeo que en raras ocasiones pueden llevar a un shock.

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización con vacunas trivalentes estacionales en todos los grupos de edad y con vacunas trivalentes estacionales adyuvadas con MF59 con una composición similar a la de Focetria (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada con MF59C.1) con indicación aprobada en mayores de 65 años.

Raras

Trombocitopenia transitoria.

Muy raras

Vasculitis con afectación renal transitoria y eritema exudativo multiforme.

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

Tiomersal:

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercurio) como conservante y es posible, por lo tanto, que ocurran 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: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

Este medicamento ha sido autorizado en «Circunstancias excepcionales».

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará regularmente toda la información nueva que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

Las vacunas modelo contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como «nuevos» antígenos y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con una vacuna modelo apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: Los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

Los estudios clínicos con Focetria (H1N1) ofrecen:

- Datos disponibles sobre la seguridad e inmunogenicidad obtenidos después de la administración de una o dos dosis de Focetria (H1N1) a niños y adolescentes sanos de 3 a 17 años y a adultos sanos, incluidos sujetos de edad avanzada.

Los estudios clínicos en los que se administró una versión de Focetria con HA derivado de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) los días 1 y 22 ofrecen:

- Datos sobre la seguridad e inmunogenicidad en niños y adolescentes sanos de 6 meses a 17 años y en adultos, incluidos sujetos de edad avanzada.

Respuesta inmunitaria a Focetria (H1N1)

- Estudios en adultos y sujetos de edad avanzada.

A continuación se muestran los resultados de inmunogenicidad con dos dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1) obtenidos del ensayo clínico en curso en adultos y sujetos de edad avanzada.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a A/H1N1 en los adultos y sujetos de edad avanzada medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de 7,5 µg de Focetria fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Adultos (18-60 años)			
	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 120	Seronegativos al inicio del ensayo N = 46	Total N = 120	Seronegativos al inicio del ensayo N = 46
Tasa de seroprotección (IC 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

Sujetos de edad avanzada (> 60 años)		
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)	21 días tras la 2ª dosis (día 43)

	Total N = 117	Seronegativos al inicio del ensayo N = 25	Total N = 117	Seronegativos al inicio del ensayo N = 25
Tasa de seroprotección (IC 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (IC 95%)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Estudios en niños

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H1N1 en niños y adolescentes de 9 a 17 años medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de 7,5 µg de Focetria fueron los siguientes:

	Niños y adolescentes (9-17 años)			
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 88	Seronegativos al inicio del ensayo N = 51	Total N = 88	Seronegativos al inicio del ensayo N = 51
Tasa de seroprotección (IC 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (IC 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

^ Surgirán datos adicionales del mismo estudio.

Los datos sobre la respuesta a una segunda dosis administrada al cabo de tres semanas han mostrado un aumento del GMT global de 793 a 1065 (N = 88), así como un incremento del GMT de 522 a 870 en niños seronegativos al inicio del ensayo (N = 51).

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H1N1 en niños de edades de 3 a 8 años medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de 7,5 µg de Focetria fueron los siguientes:

	Niños (3-8 años)			
Anticuerpo anti-HA	21 días tras la 1ª dosis (día 22)		21 días tras la 2ª dosis (día 43)	
	Total N = 70	Seronegativos al inicio del ensayo N = 48	Total N = 70	Seronegativos al inicio del ensayo N = 48

Tasa de seroprotección (IC 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (IC 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversión o aumento significativo (IC 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Los datos sobre la respuesta a una segunda dosis administrada al cabo de tres semanas han mostrado un aumento del GMT global de 319 a 702 (N = 70), así como un incremento del GMT de 247 a 726 en niños seronegativos al inicio del ensayo (N = 48).

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H1N1 en niños de edades de 12 a 35 meses medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la administración de una única dosis de 7,5 µg de Focetria fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Niños (12-35 meses)	
	Total N = 80	Seronegativos al inicio del ensayo N = 53
Tasa de seroprotección (Día 22)	99% (IC 95%: 93-100)	100% (IC 95%: 93-100)
GMR (Día 22 a día 1)	29 (IC 95%: 17-50)	47 (IC 95%: 30-75)
Seroconversión o aumento significativo (Día 22)	96% (IC 95%: 89-99)	100% (IC 95%: 93-100)

Los datos limitados disponibles sobre la respuesta a una segunda dosis administrada al cabo de tres semanas han mostrado un aumento del GMT global de 333 a 976 (N = 871), así como un incremento del GMT de 237 a 766 en niños seronegativos al inicio del ensayo (N = 46).

Respuesta inmunitaria a la vacuna modelo H5N1:

- Estudios en adultos y sujetos de edad avanzada

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 486 voluntarios adultos sanos. Se administraron, con un intervalo de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en adultos medido mediante SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	41% (IC 95%: 33-49)	86% (IC 95%: 79-91)
Tasa de seroconversión	39% (IC 95%: 31-47)	98% (IC 95%: 79-91)
Factor de seroconversión	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en sujetos de más de 60 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	53% (IC 95%: 44-65)	81% (IC: 71-89)
Tasa de seroconversión	45% (IC 95%: 34-56)	71% (IC 95%: 60-81)
Factor de seroconversión	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

Los datos limitados sobre la persistencia de los anticuerpos en los sujetos de edad avanzada vacunados con las vacunas modelo H5N1 demostraron que hasta un 50% de los sujetos lograron seroprotección a los seis meses.

Reactividad cruzada de variantes altamente patógenas de la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en sujetos a partir de 18 años.

Se llevaron a cabo análisis antigénicos para la gripe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) con HI, SRH y MN; y para la gripe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1), con HI y MN, en sueros extraídos pasadas 3 semanas desde la segunda vacunación (día 43) y 3 semanas tras la vacunación de refuerzo (día 223).

En ambos grupos de edad, las respuestas ante las cepas heterólogas aumentaron en gran medida tras la vacunación de refuerzo con la vacuna modelo, según demuestran todos los métodos de evaluación utilizados.

- Estudios en niños

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con un intervalo de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 6 a 35 meses medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	47% (IC: 38-55)	100% (IC: 97-100)
Tasa de seroconversión	44% (IC: 36-53)	99% (IC: 95-100)
Factor de seroconversión	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 3 a 8 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	54% (IC: 44-65)	100% (IC: 96-100)
Tasa de seroconversión	56% (IC: 45-66)	100% (IC: 96-100)
Factor de seroconversión	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 9 a 17 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	59%(IC: 48-69)	100% (IC: 96-100)
Tasa de seroconversión	57% (IC: 46-67)	99% (IC: 94-100)
Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

- Estudios de soporte

En dos estudios de búsqueda de dosis, 78 adultos recibieron una vacuna modelo adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/Duck/Singapore/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 μg HA/dosis) con una separación de tres semanas. Se analizaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100% de los sujetos lograron seroprotección y el 100% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 μg . Se observó que la vacuna adyuvada también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna que contenían la cepa H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 μg HA/dosis) con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de inhibición de hemoaglutinación (Hemagglutination Inhibition, HI) mostraron que el 92% de los sujetos lograron seroprotección y el 75% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 μg .

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo (vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1) y con la vacuna estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de eficacia, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Potasio dihidrógeno fosfato
Fosfato de disódico dihidrato
Cloruro de magnesio hexahidrato
Cloruro de calcio dihidrato
Citrato de sodio
Ácido cítrico
Tiomersal
Agua para preparaciones inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

1 año.

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

5 ml en vial de 10 dosis (vidrio tipo I) con tapón (caucho de halobutilo). Envases de 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar suavemente el vial multidosis siempre que se vaya a cargar una dosis (0,5 ml) de la vacuna a una jeringa. Debe permitirse que la vacuna cargada en la jeringa alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

Aunque el vial multidosis de Focetria contiene un conservante que inhibe el desarrollo microbiano, la minimización del riesgo de contaminación del vial multidosis durante la extracción de cada dosis es responsabilidad del usuario.

Registre la fecha y la hora de carga de la primera dosis en la etiqueta del vial. Entre un uso y el siguiente, guarde el vial multidosis según las condiciones de almacenamiento recomendadas: entre 2 y 8°C (36 y 46°F). El vial multidosis debería utilizarse preferiblemente en las 24 horas posteriores a la primera carga.

Existen datos preliminares disponibles que indican que los viales multidosis podrían utilizarse en un plazo máximo de 72 horas después de la primera carga, aunque un periodo de almacenamiento tan largo no sea la mejor opción.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/385/004

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

2 de mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2010

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.agemed.es/>