

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adjupanrix, suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable.
Vacuna antigripal pandémica (H5N1) (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/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 3,75 microgramos**

* propagado en huevos

** hemaglutinina (HA)

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS y con la decisión de la Unión Europea 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 mezclados los viales de la suspensión y la emulsión se obtiene un envase multidosis. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.

Excipientes con efecto conocido

La vacuna contiene 5 microgramos de tiomersal y 5 miligramos de polisorbato 80 (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable.
La suspensión es un líquido incoloro ligeramente opalescente.
La emulsión es un líquido lechoso homogéneo de color blanquecino a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de la gripe en una situación pandémica declarada oficialmente.

El uso de Adjupanrix debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos a partir de los 18 años de edad:

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

Para una máxima eficacia, se debe administrar una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de, al menos, tres semanas y hasta doce meses después de la primera dosis.

En base a datos muy limitados, los adultos > 80 años pueden requerir una dosis doble de Adjupanrix en la fecha elegida y nuevamente tras un intervalo de, al menos, tres semanas, para alcanzar una respuesta inmune (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Niños de 6 meses a < 36 meses de edad:

Una dosis de 0,125 ml (equivalente a la cuarta parte de la dosis para adultos por inyección) en la fecha elegida.

Una segunda dosis de 0,125 ml al menos tres semanas después de la primera dosis para obtener la máxima eficacia.

Niños y adolescentes de 36 meses a < 18 años de edad:

Una dosis de 0,25 ml (equivale a la mitad de la dosis para adultos por inyección) en la fecha elegida.

Una segunda dosis de 0,25 ml al menos tres semanas después de la primera dosis para obtener la máxima eficacia.

Niños < 6 meses de edad:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Adjupanrix en niños menores de 6 meses.

Forma de administración

La inmunización se debe realizar por inyección intramuscular.

En caso de administrarse una dosis doble, las inyecciones se deben administrar en extremidades diferentes, preferiblemente en el músculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo (dependiendo de la masa muscular).

Para consultar las instrucciones para la mezcla del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Historia de reacción anafiláctica (p.ej., potencialmente mortal) a cualquiera de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico) de esta vacuna. Sin embargo, en una situación de pandemia, puede ser apropiado administrar la vacuna, siempre que estén disponibles de forma inmediata los medios necesarios para la reanimación en caso de necesidad. Ver sección 4.4

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

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 incluidos en la sección 6.1, al tiomersal y a residuos (proteínas del huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico).

Enfermedades concomitantes

Si la situación de pandemia lo permite, se deberá posponer la inmunización en pacientes con enfermedad febril grave o con infección aguda.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Adjupanrix no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia. No hay datos relativos a la administración de Adjupanrix por vía subcutánea. Por lo tanto, el profesional sanitario deberá evaluar 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.

Protección

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.

En pacientes con inmunosupresión endógena o yatrogénica, la respuesta de anticuerpos puede ser insuficiente.

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

Síncope

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Narcolepsia

Los estudios epidemiológicos relacionados con otra vacuna adyuvada con AS03 (Pandemrix H1N1, fabricada en la misma instalación que Adjupanrix) en varios países europeos han indicado un incremento del riesgo de narcolepsia, con o sin cataplexia, en los individuos vacunados respecto a los no vacunados. En los niños/adolescentes (hasta los 20 años de edad), estos estudios han indicado entre 1,4 y 8 casos adicionales por cada 100 000 individuos vacunados. Los datos epidemiológicos disponibles en adultos mayores de 20 años han indicado 1 caso adicional, aproximadamente, por cada 100 000 individuos vacunados. Estos datos sugieren que el exceso de riesgo tiende a disminuir con el aumento de edad en el momento de la vacunación. No se han observado casos de narcolepsia en los ensayos clínicos con Adjupanrix. No obstante, los ensayos clínicos no tienen la potencia suficiente para detectar acontecimientos adversos muy raros con tasas de incidencia tan bajas como la narcolepsia ($\approx 1,1/100\ 000$ personas-año).

Población pediátrica

Los datos clínicos en niños menores de 6 años de edad que recibieron dos dosis de la vacuna de preparación para la pandemia (H5N1) reflejan un aumento en la frecuencia de fiebre (axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) tras la administración de la segunda dosis. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de la temperatura y tomar medidas posvacunación para reducir la fiebre (tales como medicación antipirética cuando sea clínicamente necesario) en niños pequeños (p.ej., hasta aproximadamente los 6 años de edad).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

Esta vacuna contiene 5 miligramos de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay datos de coadministración de Adjupanrix con otras vacunas. Si se va a administrar al mismo tiempo que otras vacunas, se deben inyectar en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden intensificar.

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

Tras la vacunación antigripal, es posible obtener 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 falsos positivos transitorios pueden deberse a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Adjupanrix durante el embarazo.

Se ha administrado una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo HA de H1N1 a mujeres en cada trimestre del embarazo. La información de la que actualmente se dispone sobre los resultados estimados a partir de más de 200.000 mujeres que fueron vacunadas durante el embarazo es limitada. No hubo evidencia de un incremento del riesgo de resultados adversos en más de 100 embarazos que fueron controlados en un ensayo clínico prospectivo.

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

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.

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

Lactancia

Adjupanrix puede usarse en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad.

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

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación fue evaluada en ensayos clínicos en, aproximadamente, 5 000 sujetos de ≥ 18 años de edad que recibieron formulaciones de la vacuna H5N1 que contenían la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con, al menos, 3,75 microgramos de HA/AS03.

La incidencia de reacciones adversas fue evaluada en dos ensayos clínicos en aproximadamente 824 niños de 3 a <18 años de edad que recibieron la mitad de la dosis para adultos, 0,25 ml, que contenía la cepa A/Indonesia/2005 (H5N1) con, al menos, 1,9 microgramos de HA/AS03.

La incidencia de reacciones adversas fue evaluada en tres ensayos clínicos en aproximadamente 437 niños de 6 meses a <36 meses de edad que recibieron la mitad de la dosis para adultos, 0,25 ml, (n=400) o un cuarto de la dosis para adultos, 0,125 ml, (n=37).

Listado de reacciones adversas

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

Las frecuencias se notifican como:

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 ($< 1/10\ 000$)

A continuación, se incluyen las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos con la vacuna de preparación para la pandemia (ver sección 5.1 para más información sobre vacunas de preparación para la pandemia).

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

Adultos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, somnolencia, parestesia
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Equimosis en el lugar de la inyección, aumento de la sudoración
	Poco frecuentes	Prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, hinchazón e induración en el lugar de la inyección, fatiga, fiebre
	Frecuentes	Calor y prurito en el lugar de la inyección, enfermedad similar a la gripe, escalofríos
	Poco frecuentes	Malestar

Población pediátrica

Se han notificado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Niños de 6 a < 36 meses de edad

Los datos para este grupo de edad proceden de la combinación de datos de seguridad de 3 estudios (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 and Q-PAN-H5N1-023).

6 a < 36 (meses)		
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas gastrointestinales (tales como diarrea y vómitos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción/Erupción macular
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes ¹	Fiebre (≥ 38.0 °C)
	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección

	Poco frecuentes	Induración en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Costra en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Hinchazón de la cara
	Poco frecuentes	Hematoma en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Eccema en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de la vacunación

¹Hubo una mayor frecuencia de fiebre después de la segunda dosis en comparación con la primera, en cada grupo de edad.

Niños 36 meses a < 18 años

Los datos para este grupo de edad proceden de la combinación de datos de seguridad de 2 estudios (D-PAN-H5N1-032 y Q-PAN-H5N1-021).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia		Reacciones adversas
	3 a < 6 (años)	6 a < 18 (años)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Cefalea
	NN	Poco frecuentes	Hipoestesia
	NN	Poco frecuentes	Mareos
	NN	Poco frecuentes	Síncope
	NN	Poco frecuentes	Temblor
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes		Síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes		Erupción
	NN	Frecuentes	Hiperhidrosis
	NN	Poco frecuentes	Úlcera cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Mialgia
	NN	Poco frecuentes	Rigidez músculo-esquelética
	NN	Muy frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes		Dolor en el lugar de la inyección
	Frecuentes ¹		Fiebre (≥ 38.0 °C)
	Frecuentes		Enrojecimiento en el lugar de la inyección
	Frecuentes		Hinchazón en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Cansancio
	Poco frecuentes	Frecuentes	Escalofríos

	Poco frecuentes	NN	Hematoma en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes		Prurito en el lugar de la inyección
	NN	Poco frecuentes	Dolor axilar

¹Hubo una mayor frecuencia de fiebre después de la segunda dosis en comparación con la primera, en cada grupo de edad.

NN=No notificado

Se obtuvieron resultados de reactogenicidad parecidos en un ensayo clínico (D-PAN-H5N1-009) realizado en niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad, de los cuales 102 sujetos recibieron 2 dosis de 0,25 ml de Adjupanrix. En este estudio, la fiebre fue frecuente y su incidencia no aumentó después de la segunda dosis de la pauta primaria. Además, también se observaron las siguientes reacciones adversas: equimosis en el lugar de la inyección, escalofríos y aumento de la sudoración. Las tres reacciones fueron frecuentes.

Vigilancia poscomercialización

No se dispone de datos de vigilancia poscomercialización tras la administración de Adjupanrix.

Vacunas adyuvadas con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de la cepa A/California/7/2009 (H1N1)

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas adyuvadas con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de la cepa A/California/7/2009 (H1N1) a partir de la experiencia postcomercialización:

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

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas trivalentes interpandémicas como resultado de la vigilancia poscomercialización:

Raras:

Neuralgia, trombocitopenia transitoria.

Muy raras:

Vasculitis con afectación transitoria renal.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna antigripal, código ATC: J07BB02.

Efectos farmacodinámicos

Esta sección describe la experiencia clínica con vacunas de preparación para la pandemia.

Las vacunas de preparación para la pandemia contienen antígenos diferentes de los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos pueden considerarse como antígenos nuevos y simulan una situación donde la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con las vacunas de preparación para la pandemia apoyarían una estrategia de vacunación que podría ser utilizada para la vacuna pandémica: los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con estas vacunas de preparación para la pandemia son importantes para las vacunas pandémicas.

Adultos

Adultos de 18 a 60 años

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 en sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-hemaglutinina (anti-HA) fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004				
	Esquema 0, 21 días (D-Pan-H5N1-002)		Esquema 0, 6 meses (D-Pan-H5N1-012)		
	21 días después de la 1ª dosis N=925	21 días después de la 2ª dosis N=924	21 días después de la 1ª dosis N=55	7 días después de la 2ª dosis N=47	21 días después de la 2ª dosis N=48
Tasa de seroprotección ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasa de seroconversión ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversión ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT, por sus siglas en inglés) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Después de la administración de dos dosis separadas entre sí 21 días o 6 meses, en el 96,0% de los sujetos se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes y el 98-100% tuvieron un título de, al menos, 1:80.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-002 para evaluar la persistencia de la respuesta inmune. Las tasas de seroprotección a los 6, 12, 24 y 36 meses después de la primera dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004
---------------------	---

	6 meses después de la 1ª dosis N=256	12 meses después de la 1ª dosis N=559	24 meses después de la 1ª dosis N=411	36 meses después de la 1ª dosis N=387
Tasa de seroprotección ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

En un ensayo clínico (Q-Pan-H5N1-001) en el que se administraron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21 a 140 sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005		
	Día 21 N=140	Día 42 N=140	Día 180 N=138
Tasa de seroprotección ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Tasa de seroconversión ²	45,7%	96,4%	48,6%
Factor de seroconversión ³	4,7	95,3	5,2

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

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq$ 1:40 tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 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 observó un incremento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos neutralizantes en el 79,2% de los sujetos veintiún días después de la administración de la primera dosis, en el 95,8% veintiún días después de la segunda dosis y en el 87,5% seis meses después de la segunda dosis.

En un segundo ensayo clínico, 49 sujetos de 18-60 años de edad recibieron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21. En el día 42, la tasa de seroconversión para los anticuerpos anti-HA fue del 98%, todos los sujetos estaban seroprotectidos y el factor de seroconversión fue 88,6. Además, todos los sujetos tenían un título de anticuerpos neutralizantes de, al menos, 1:80.

Reactividad cruzada de la respuesta inmune inducida por la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Tras la administración de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, las respuestas de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	A/Indonesia/5/2005		
	Esquema 0, 21 días (D-Pan-H5N1-002)	Esquema 0, 6 meses (D-Pan-H5N1-012)	
	21 días después de la 2ª dosis N = 924	7 días después de la 2ª dosis N = 47	21 días después de la 2ª dosis N = 48
Tasa de seroprotección* ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Tasa de seroconversión ²	50,2%	74,5%	83,3%
Factor de seroconversión ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA $\geq$ 1:40

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

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq$ 1:40 tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 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.

Después de dos dosis, independientemente del esquema, se alcanzó un incremento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Indonesia/5/2005 en > 90% de los sujetos. Tras la administración de las dos dosis separadas entre sí 6 meses, todos los sujetos tuvieron un título de, al menos, 1:80.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-002 para evaluar la persistencia de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005. Las tasas de seroprotección fueron del 2,2%, 4,7%, 2,4% y 7,8% a los 6, 12, 24 y 36 meses, respectivamente.

En un ensayo clínico diferente (D-Pan-H5N1-007) realizado en 50 sujetos de 18-60 años de edad, las tasas de seroprotección de anticuerpos anti-HA 21 días después de la administración de la segunda dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 fueron del 20% frente a la cepa A/Indonesia/5/2005, del 35% frente a la cepa A/Anhui/01/2005 y del 60% frente a la cepa A/Turquía/Turquía1/2005.

Reactividad cruzada de la respuesta inmune inducida por la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Después de administrar dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de la cepa A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21 a 140 sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA frente a A/Vietnam/1194/2004 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004	
	Día 21 N=140	Día 42 N=140
Tasa de seroprotección ¹	15%	59,3%
Tasa de seroconversión ²	12,1%	56,4%
Factor de seroconversión ³	1,7	6,1

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

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq$ 1:40 tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 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.

En el día 180, la tasa de seroprotección fue del 13%.

Se observó un incremento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Vietnam en el 49% de los sujetos veintiún días después de la primera dosis, en el 67,3% veintiún días después de la segunda dosis y en el 44,9% seis meses después de la segunda dosis.

Esquemas alternativos

En el estudio D-H5N1-012 se investigó un intervalo entre dosis ampliado en el que un grupo de sujetos entre 18 y 60 años de edad recibió dos dosis de Adjupanrix con una separación de 6 meses o 12 meses. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal frente a A/Vietnam/1194/2004 en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 6 meses fueron, respectivamente, del 89,6% y del 95,7%. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 12 meses fueron, respectivamente, del 92,0% y del 100%.

En este estudio también se observó la reactividad cruzada de las respuestas inmunes frente a A/Indonesia/5/2005. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 6 meses fueron, respectivamente, del 83,3% y del 100%. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de

seroprotección y la tasa de respuesta vacunal en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 12 meses fueron, respectivamente, del 84,0% y del 100%.

Una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 administrada después de una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004

En un ensayo clínico (D-Pan-H5N1-012), se administró a sujetos de 18-60 años una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, o bien derivada de A/Indonesia/05/2005, 6 meses después de haber sido primovacunados con una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 el día 0 o los días 0 y 21, respectivamente. Las respuestas anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Frente a A/Vietnam 21 días después de la vacunación de recuerdo con A/Vietnam N=46		Frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de recuerdo con A/Indonesia N=49	
	Después de una dosis de la primovacunación	Después de dos dosis de la primovacunación	Después de una dosis de la primovacunación	Después de dos dosis de la primovacunación
Tasa de seroprotección ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Tasa de seroconversión de la dosis de recuerdo ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de seroconversión de la dosis de recuerdo ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

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

Con independencia de que 6 meses antes los sujetos se hubieran primovacunado con una o dos dosis de vacuna, las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia fueron $>80\%$ después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, y las tasas de seroprotección frente a A/Vietnam fueron $>90\%$ después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Todos los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de, al menos, 1:80 frente a cada una de las dos cepas, independientemente del tipo de HA contenida en la vacuna y del número de dosis administradas previamente.

En otro ensayo clínico (D-Pan-H5N1-015), 39 sujetos de 18-60 años que habían recibido catorce meses antes dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 los días 0 y 21, recibieron una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de recuerdo fueron del 92% y, el día 180, del 69,2%.

En otro ensayo clínico (D-Pan-H5N1-038), 387 sujetos de 18-60 años recibieron 1 dosis de una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/5/2005 treinta y seis meses después de que hubiesen recibido 2 dosis de A/Vietnam/1194/2004. La tasa de

seroprotección, la tasa de seroconversión de la dosis de recuerdo y el factor de seroconversión de la dosis de recuerdo frente a A/Indonesia/5/2005 veintidós días después de la vacunación de recuerdo fue del 100%, 99,7% y 123,8, respectivamente.

Adultos de edad avanzada (> 60 años)

En otro ensayo clínico (D-Pan-H5N1-010), 297 sujetos > 60 años (estratificados por rangos de edad desde los 61 a los 70 años, desde los 71 a los 80 años y > 80 años) recibieron bien una única dosis o una dosis doble de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. Las respuestas de anticuerpos anti-HA el día 42 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	De 61 a 70 años		De 71 a 80 años		> 80 años	
	Dosis única N=91	Dosis doble N=92	Dosis única N=48	Dosis doble N=43	Dosis única N=13	Dosis doble N=10
Tasa de seroprotección ¹	846%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasa de seroconversión ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversión ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq$ 1:40 tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 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.

A pesar de que tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) se alcanzó una respuesta inmune adecuada el día 42, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna la respuesta observada fue mayor.

Datos muy limitados en sujetos seronegativos > 80 años (N=5) mostraron que ninguno de estos sujetos alcanzó niveles de seroprotección tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Sin embargo, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna, la tasa de seroprotección el día 42 fue del 75%.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-010 para evaluar la persistencia de la respuesta inmune. Las tasas de seroprotección a los 6, 12 y 24 meses después de la vacunación fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004					
	6 meses después de la vacunación		12 meses después de la vacunación		24 meses después de la vacunación	
	Dosis única (N=140)	Dosis doble (N=131)	Dosis única (N=86)	Dosis doble (N=81)	Dosis única (N=86)	Dosis doble (N=81)
Tasa de seroprotección ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

Además, según el grupo de dosificación, en el 44,8% y 56,1% de los sujetos, se observó un incremento de 4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes séricos desde el día 0 hasta el día 42, y el 96,6% y 100% de los sujetos tuvieron un título de, al menos, 1:80 el día 42.

Doce y veinticuatro meses después de la vacunación, los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron los siguientes:

Anticuerpos neutralizantes	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004			
	12 meses después de la vacunación		24 meses después de la vacunación	
	Dosis única N=51	Dosis doble N=54	Dosis única N=49	Dosis doble N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Tasa de seroconversión ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥ 1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Media Geométrica de los Títulos

² incremento de 4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes séricos

³ % de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos neutralizantes séricos de, al menos, 1:80.

En 297 sujetos mayores de 60 años, las tasas de seroprotección y de seroconversión de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 el día 42 después de dos dosis de la vacuna con adyuvante AS03 conteniendo 3,75 microgramos de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 fueron del 23%, y el factor de seroconversión fue 2,7. Se alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de, al menos, 1:40 o de, al menos, 1:80 en el 87% y 67%, respectivamente, de los 87 sujetos analizados.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del estudio D-Pan-H5N1-010 que recibieron una dosis única para determinar la persistencia de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005. Las tasas de seroprotección fueron del 16,3% y 4,7% a los 12 y 24 meses, respectivamente. Las tasas de seroconversión para los anticuerpos neutralizantes frente a A/Indonesia/5/2005 fueron del 15,7% y 12,2% a los 12 y 24 meses, respectivamente. El porcentaje de sujetos que alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes > 1/80 fue del 54,9% y 44,9% a los 12 y 24 meses, respectivamente.

Población pediátrica (niños de 6 meses a < 18 años)

Niños de 6 a <36 meses de edad

En un ensayo clínico (Q-Pan-H5N1-023), se administraron, a 37 niños de 6 a < 36 meses, dos dosis de 0,125 ml que contenían la cepa A/Indonesia/2005 H5N1 los días 0 y 21.

Las tasas de seroconversión para las respuestas inmunes anti-HA frente a la cepa homóloga (A/Indonesia/05/2005) en este grupo de edad, en el día 42 (21 días después de la segunda dosis), fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 días después de la 2ª dosis (día 42) N ¹ =33
Tasa de seroconversión ²	100%
Factor de seroconversión ³	168,2

¹ cohorte de inmunogenicidad por protocolo (PP);

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

³ factor de seroconversión: relación entre el título de IH recíproco posterior a la vacunación y el título de IH recíproco previo a la vacunación (día 0).

En niños de 6 a < 36 meses de edad que recibieron una dosis de 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), el 100% (N=31) tuvo una tasa de respuesta a la vacuna para A/Indonesia/05/2005, el 96,9% (N =32) tuvo una tasa de respuesta a la vacuna para la cepa heteróloga A/Vietnam/1194/2004 y el 96,9 % (N=32) tuvo una tasa de respuesta a la vacuna para la cepa heteróloga A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Se realizó un seguimiento de los sujetos reclutados en Q-Pan-H5N1-023 para determinar la persistencia de la respuesta inmune anti-HA frente a la cepa homóloga A/Indonesia/05/2005 y a las cepas heterólogas A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 y A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 después de 12 meses. Las tasas de seroconversión, en niños de 6 a < 36 meses, 12 meses después de la segunda dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	0,125 ml			
	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005	Respuesta inmune frente a A/duck/Bangladesh/19097/2013	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004	Respuesta inmune frente a A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 meses después de la 2ª dosis N ¹ =33	12 meses después de la 2ª dosis N ¹ = 29	12 meses después de la 2ª dosis N ¹ = 29	12 meses después de la 2ª dosis N ¹ = 29
Tasa de seroconversión ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹cohorte de inmunogenicidad por protocolo (PP), el día 385 (persistencia);

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

Para el estudio Q-PAN-H5N1-023, después de la vacunación primaria con dos dosis de 0,125 ml que contenían la cepa A/Indonesia/2005 (H5N1), se administró una dosis de refuerzo de la misma vacuna Q-H5N1 en el mes 12. Se evaluó la respuesta inmune anti-HA frente a A/Indonesia/05/2005, 7 días después de la dosis de refuerzo. Las tasas de seroconversión fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	0,125 ml			
	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005	Respuesta inmune frente a A/duck/Bangladesh/19097/2013	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004	Respuesta inmune frente a A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 días después de la dosis de refuerzo N ¹ =33	7 días después de la dosis de refuerzo N ¹ = 29	7 días después de la dosis de refuerzo N ¹ = 29	7 días después de la dosis de refuerzo N ¹ = 29
Tasa de seroconversión ²	100%	100%	100%	51,7%

¹cohorte de inmunogenicidad por protocolo (PP), el día 392 después de la dosis de refuerzo;

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

Niños de 36 meses a < 18 años de edad

En un ensayo clínico (D-Pan-H5N1-032), se administraron, a 312 niños de 3 a < 18 años, dos dosis de 0,25 ml que contenían la cepa A/Indonesia/2005 H5N1 los días 0 y 21. Se presenta a continuación el resultado del grupo donde los sujetos recibieron 2 dosis (D0, D21) de H5N1 Indonesia y 1 dosis de refuerzo (D182) de H5N1 Turquía (1,9 microgramos de HA + AS03B), 1 dosis (D364) de Havrix.

Veintiún días después de la segunda dosis (día 42), las respuestas inmunes en términos de tasa de seroconversión frente a la cepa homóloga fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005		Respuesta inmune frente a A/Turquía/01/2005	
	21 días después de la 2ª dosis N ¹ =155		21 días después de la 2ª dosis N ¹ =155	
	3 a < 10 años N ² =79	10 a < 18 años N ² =76	3 a < 10 años N ² =79	10 a < 18 años N ² =76
Tasa de seroconversión ³	100%	98,7%	100%	97,4%
Factor de seroconversión ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹cohorte PP día 42 para cohorte de inmunogenicidad;

²cohorte PP día 42 para cohorte de inmunogenicidad para categoría específica por edad;

³tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq 1:40$ tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

⁴factor de seroconversión: relación entre el título de IH recíproco posterior a la vacunación y el título de IH recíproco previo a la vacunación (día 0).

Se realizó un seguimiento a los sujetos del D-Pan-H5N1-032 para la persistencia de la respuesta inmune frente a la cepa homóloga A/Indonesia/05/2005 y a la cepa heteróloga A/Turquía/01/2005 después de 6 meses. Las tasas de seroconversión en el día 182, en niños de 3 a < 18 años, fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005		Respuesta inmune frente a A/Turquía/01/2005	
	Esquema 0, 21 días		Esquema 0, 21 días	
	Día 182 N ¹ =155		Día 182 N ¹ =155	
	3 a < 10 años N ² =79	10 a < 18 años N ² =76	3 a < 10 años N ² =79	10 a < 18 años N ² =76
Tasa de seroconversión ³	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
Factor de seroconversión ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹cohorte PP día 42 para cohorte de inmunogenicidad;

²cohorte PP día 42 para cohorte de inmunogenicidad para categoría específica por edad;

³tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq 1:40$ tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

⁴factor de seroconversión: relación entre el título de IH recíproco posterior a la vacunación y el título de IH; recíproco previo a la vacunación (día 0).

Después de la vacunación primaria con dos dosis de 0,25 ml que contenían la cepa A/Indonesia/2005 (H5N1), se administró, a niños de 3 a < 18 años, en el mes 6, una dosis de refuerzo de D-H5N1 que contenía A/Turquía/2005/HA (D -PAN-H5N1-032). La inmunogenicidad de anticuerpos frente a A/Indonesia/05/2005 se evaluó a los 10 días (día 192) después del refuerzo, y la persistencia de anticuerpos a los 6 meses (día 364) después de la dosis de refuerzo. Las tasas de seroconversión y los factores de seroconversión en estos puntos temporales fueron los siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Día 192 N ¹ =127	
	3 a < 10 años N ² =68	10 a < 18 años N ² =59
Tasa de seroconversión ⁵	100%	100%

Factor de seroconversión ⁶	142,6	94,4
	Día 364 N ³ =151	
	3 a < 10 años N ⁴ =79	10 a < 18 años N ⁴ =72
Tasa de seroconversión ⁵	100%	100%
Factor de seroconversión ⁶	42,4	30,4

¹cohorte PP mes 6 para cohorte de inmunogenicidad;

²cohorte PP mes 6 para cohorte de inmunogenicidad para categoría específica por edad;

³cohorte PP mes 12 para cohorte de inmunogenicidad;

⁴cohorte PP mes 12 para cohorte de inmunogenicidad para categoría específica por edad;

⁵tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título $\geq 1:40$ tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

⁶factor de seroconversión: relación entre el título de IH recíproco posterior a la vacunación y el título de IH; recíproco previo a la vacunación (día 0).

En el ensayo clínico (D-PAN-H5N1-009), realizado en 102 niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad que recibieron 2 dosis de 0,25 ml de Adjuvanrix que contenía A/Vietnam/1194/2004, se obtuvieron resultados de inmunogenicidad similares para la primovacuna. Además, este estudio evaluó la persistencia frente a la cepa homóloga A/Vietnam/1194/2004 hasta 24 meses después de la segunda dosis. La tasa de seroconversión fue del 38,3% en niños de 3 a 5 años y del 22,9% para niños de 6 a 9 años en el mes 24. También se observaron respuestas de anticuerpos de reactividad cruzada frente a la cepa heteróloga A/Indonesia/05/2005 y, aunque disminuyeron, persistieron hasta 24 meses después de la segunda dosis.

Información de estudios preclínicos:

La capacidad de la vacuna para inducir protección frente a las cepas homólogas y heterólogas fue evaluada mediante estudios preclínicos usando modelos de protección con hurones.

En cada experimento, cuatro grupos de seis hurones fueron inmunizados intramuscularmente con una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo HA derivada de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). En el experimento de exposición a cepas homólogas se administraron dosis de 15, 5, 1,7 o 0,6 microgramos de HA, y en el experimento de exposición a cepas heterólogas se administraron dosis de 15, 7,5, 3,8 o 1,75 microgramos de HA. Los grupos control incluían hurones inmunizados con el adyuvante solo, con la vacuna sin adyuvante (15 microgramos de HA) o con una solución tampón de fosfato salino. Los hurones fueron vacunados los días 0 y 21 y expuestos por vía intratraqueal a una dosis letal de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 o de la cepa heteróloga H5N1/A/Indonesia/5/05 el día 49. De los animales que recibieron la vacuna adyuvada, el 87% y 96% quedaron protegidos tras la exposición letal a las cepas homólogas o heterólogas, respectivamente. También se redujo la carga viral en el tracto respiratorio superior de los animales vacunados con respecto a los controles, lo que sugiere una reducción del riesgo de transmisión viral. En el grupo control sin adyuvante, al igual que en el grupo control con adyuvante, todos los animales murieron o tuvieron que ser sacrificados, al estar moribundos, a los tres o cuatro días tras la exposición.

Este medicamento se ha autorizado en "circunstancias excepcionales".

Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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:

Polisorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)

Cloruro de potasio (KCl)

Cloruro de magnesio hexahidrato ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)

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 Periodo de validez

5 años.

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.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Contenido de un envase:

- un envase de 10 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de suspensión con tapón (goma de butilo)
- un envase de 10 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

Adjupanrix está formada 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 (durante un mínimo de 15 minutos). Cada vial se debe agitar y 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), no mezclar la vacuna.
2. La vacuna se mezcla extrayendo todo el contenido del vial que contiene el adyuvante con una jeringa de 5 ml y añadiéndolo en el vial que contiene el antígeno. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja 23-G. Sin embargo, en el caso de que este tamaño de aguja no estuviera disponible, se podría utilizar una aguja 21-G. El vial que contiene el adyuvante se debe mantener boca abajo para facilitar el vaciado de todo el contenido.
3. Después de la adición del adyuvante al antígeno, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión líquida lechosa homogénea de color blanquecino a amarillento. En el caso de apreciar alguna variación, no administrar la vacuna.
4. El volumen del vial de Adjupanrix tras la mezcla es de al menos 5 ml. La vacuna se debe administrar de acuerdo con la posología recomendada (ver sección 4.2).
5. 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), no administrar la vacuna.
6. Cada una de las dosis de 0,5 ml o 0,25 ml o 0,125 ml de la vacuna se debe extraer con una jeringa con la graduación apropiada para inyección y administrar por vía intramuscular. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja estrecha, no mayor de 23-G.
7. 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 ésta alcance la temperatura ambiente (durante un mínimo de 15 minutos) 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

EU/1/09/578/001

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

Fecha de la primera autorización: 19 octubre 2009

Fecha de la última renovación: 31 julio 2019

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 <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y
FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON
LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL
MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO
MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON
UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN
CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

GlaxoSmithKline Biologicals
Sucursal de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresde
Alemania

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

Adjupanrix sólo se puede comercializar cuando haya una declaración oficial de la OMS/UE de una pandemia de gripe, con la condición de que el titular de la autorización de comercialización de Adjupanrix tenga en cuenta la cepa de pandemia declarada oficialmente.

- **Liberación oficial de los lotes**

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

Fuera del período de pandemia, se mantendrá la periodicidad y el formato normal de los IPs, con una revisión específica de los AESI y los posibles acontecimientos adversos relacionadas con los adyuvantes. Esto debería incluir datos de los estudios en marcha, o si aplica, de su uso real, de las cepas de preparación para la pandemia y de cualquier dato relevante de seguridad del sistema adyuvante.

Con el objeto de monitorizar de manera efectiva el perfil de seguridad de Adjupanrix durante una pandemia de gripe H5N1 declarada oficialmente, GSK Biologicals preparará IPs mensuales simplificados, acompañados de un resumen de la distribución de la vacuna, como se describe en las recomendaciones del CHMP para los planes de FV de vacunas frente a la gripe pandémica (EMA /359381/2009). La preparación y presentación de los informes de seguridad se describen a continuación.

Objetivos del IPS simplificado

Entre los objetivos del IPS simplificado se incluyen los siguientes, según lo indicado por el CHMP:

- Notificar a las autoridades reguladoras los AER que se han recibido dentro de un período de tiempo preestablecido y que pueden tener implicaciones importantes para el balance riesgo-beneficio en una pandemia.
- Señalar cualquier problema de seguridad preliminar y priorizarlos para una evaluación adicional dentro de un marco de tiempo apropiado.

Frecuencia de presentación

- El tiempo comenzará desde el primer lunes después del envío del primer lote de la vacuna
- El primer punto de corte de datos es 28 días después.
- El envío del informe no será posterior al día 43 (15 días después del punto de corte de datos), según lo acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) durante la pandemia de gripe H1N1 dado que el día 14 después del punto de corte de datos siempre caerá en domingo.
- Los informes se presentarán mensualmente durante los primeros 6 meses de la pandemia.
- La periodicidad será revisada por GSK Biologicals y el (Co-)Rapporteur a intervalos de 6 meses.

Formato del IPS simplificado

El informe incluirá las siguientes tablas de datos agregados, utilizando el formato especificado en las recomendaciones del CHMP (EMA/359381/2009), en el orden que se indica a continuación:

1. Una descripción general de todas las notificaciones espontáneas por país, estratificados de acuerdo al tipo de informe (medicamento confirmado o no) y gravedad, para el periodo cubierto por el informe y de forma acumulada.
2. Una descripción general de todos los acontecimientos adversos espontáneos por SOC, Términos de Nivel Alto (HLT) y Término Preferente (PT), estratificadas de acuerdo con el tipo de informe (medicamento confirmado o no) e incluyendo el número de informes mortales, para el periodo cubierto por el informe y de forma acumulada.
3. Acontecimientos Adversos de Especial Interés estratificados de acuerdo al tipo de informe (medicamento confirmado o no). Los AESI se definirán como sigue:

- Neuritis:	PT “Neuritis”
- Convulsión:	Consulta estandarizada de MedDRA (SMQ) restringida “Convulsiones”
- Anafilaxis:	SMQ restringida “Reacción anafiláctica” y SMQ restringida “Angioedema”
- Encefalitis:	SMQ restringida “Encefalitis no infecciosa”
- Vasculitis:	SMQ restringida “Vasculitis”
- Síndrome Guillain-Barré:	SMQ restringida “Síndrome Guillain-Barré” (los PT “Polirradiculopatía desmielinizante crónica” y “Polineuropatía desmielinizante” se tabularán en la categoría “Desmielinización”)
- Desmielinización:	SMQ restringida “Desmielinización” (como el SGB se incluye también en SMQ restringida, habrá un solapamiento en el número de casos para estas dos categorías).
- Parálisis de Bell:	PT “Parálisis de Bell”
- Narcolepsia:	PT “Narcolepsia”; SMQ “Convulsiones”; SMQ “Crisis convulsivas generalizadas después de la inmunización”; SMQ “Trastornos autoinmunes/inmunomediados”
- Hepatitis autoinmune:	PT “Hepatitis autoinmune”; SMQ “Trastornos autoinmunes/inmunomediados”

- Aumento de la concentración de enzimas hepáticas:
PT “Aumento de las enzimas hepáticas”; SMQ
“Investigaciones relacionadas con el hígado, signos y síntomas”
- Enfermedades potencialmente inmunomediadas:
GSKMQ_pIMD

4. Reacciones adversas graves inesperadas (SOC, HLT, PT), estratificadas de acuerdo al tipo de informe (medicamento confirmado o no), para el periodo cubierto por el informe y de forma acumulada.
5. Todas las reacciones adversas espontáneas por grupo de edad, por SOC, HLT, PT, estratificadas de acuerdo al tipo de informe (medicamento confirmado o no), para el periodo cubierto por el informe y de forma acumulada. Se utilizarán los siguientes grupos de edad: < 2 años, 2-8 años, ≥ 9 años y edad desconocida.
6. Todas las reacciones adversas espontáneas (SOC, HLT, PT) que ocurrieron en mujeres embarazadas, estratificadas de acuerdo al tipo de informe (medicamento confirmado o no), para el periodo cubierto por el informe y de forma acumulada.

A la hora de recopilar la información, se deben seguir los siguientes principios:

- La Tabla 1 del IPS se basará en el número de informes, mientras que todas las demás tablas se basarán en el número de reacciones (presentadas a nivel de PT, ordenadas por SOC y HLT).
- Todas las tablas se basarán en datos genéricos y no específicos de producto, asumiendo que el nombre del producto no se proporcionará en un número significativo de casos. Los datos específicos de producto se evaluarán durante la evaluación de la señal.
- “De forma acumulada” significa todos los acontecimientos adversos desde el uso de la vacuna.
- Todos los acontecimientos no confirmados médicamente serán aquellos que se hayan introducido en la base de datos de seguridad clínica mundial de GSK (denominada ARGUS) hasta el punto de corte de datos. Los que no se hayan introducido todavía, se deberán notificar en los siguientes IPSs.
- “Grave” se refiere a la gravedad usando criterios regulatorios basados en resultados. Se utilizará esta definición en todas las tablas.
- Los formularios CIOMS I para los casos mortales y los informes de SGB se proporcionarán como anexos.

Se proporcionará un breve resumen en el que se describirá el número total de nuevos AER desde el último IPS simplificado y se destacarán las señales validadas y las áreas de preocupación, se priorizará la evaluación de señales (en caso de múltiples señales) y se proporcionarán plazos adecuados para la presentación de un informe completo de evaluación de la señal.

Las señales que se presenten en mujeres embarazadas se resumirán en una tabla que incluirá los siguientes datos: edad gestacional en el momento de la vacunación, edad gestacional en el momento en que se produjo el acontecimiento adverso, acontecimiento adverso y resultado.

Informe de distribución de la vacuna

Para contextualizar el informe de seguridad, se debe incluir un resumen de la distribución de vacunas y se proporcionarán detalles del número de dosis de la vacuna distribuidas en

- i) Estados miembros de la UE para el periodo de comunicación por número de lote,
- ii) datos acumulados de Estados miembros de la UE y
- iii) el resto del mundo

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Durante la pandemia, el solicitante recogerá los datos de seguridad clínica y efectividad de la vacuna pandémica y presentará la información al CHMP para evaluación.	Dependiendo de, y después de la implementación de la vacuna cuando tenga lugar la primera pandemia.
Durante la pandemia, el solicitante realizará un estudio prospectivo de cohortes tal y como se define en el plan de Farmacovigilancia.	Dependiendo de, y después de la implementación de la vacuna cuando tenga lugar la primera pandemia.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 1 ENVASE CON 10 VIALES DE SUSPENSIÓN Y 1 ENVASE CON 10 VIALES DE EMULSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adjupanrix, suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable
Vacuna antigripal pandémica (H5N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

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

Cepa similar a: A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 3,75 microgramos*

El adyuvante AS03 está compuesto por escualeno, DL- α -tocoferol y polisorbato 80

* hemaglutinina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Cloruro de sodio (NaCl)
Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)
Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)
Cloruro de potasio (KCl)
Cloruro de magnesio hexahidrato ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable.

10 viales: suspensión (antígeno)

10 viales: emulsión (adyuvante)

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 0,5 ml de vacuna

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular

Agitar antes de usar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

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

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

Antes de la administración la suspensión y la emulsión se deben mezclar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

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

Eliminar de acuerdo con la normativa local

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/578/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ENVASE DE 10 VIALES DE SUSPENSIÓN
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suspensión para emulsión inyectable para Adjupanrix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno* equivalente a 3,75 microgramos hemaglutinina/dosis*

*Antígeno: Cepa similar a: A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polisorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloruro de sodio

Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro de potasio

Cloruro de magnesio hexahidrato

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable del antígeno

10 viales: suspensión

2,5 ml por vial

Tras mezclar con la emulsión del adyuvante: **10 dosis** de 0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía intramuscular

Agitar antes de usar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

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

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

Suspensión para mezclar exclusivamente con la emulsión del adyuvante antes de la administración

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GSK Biologicals S.A., Rixensart - Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/578/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ENVASE DE 10 VIALES DE EMULSIÓN
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emulsión para preparación de emulsión inyectable para Adjupanrix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Contenido: Adyuvante AS03 compuesto de escualeno (10,69 miligramos), DL- α -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Cloruro de sodio

Hidrogenofosfato de disodio

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro de potasio

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Emulsión inyectable del adyuvante

10 viales: emulsión

2,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía intramuscular

Agitar antes de usar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

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

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

Emulsión para mezclar exclusivamente con la suspensión del antígeno antes de la administración.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GSK Biologicals S.A., Rixensart - Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/578/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

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

VIAL DE SUSPENSIÓN

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

Suspensión de antígeno para
Adjupanrix
Cepa similar a A/VietNam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14)
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con la emulsión del adyuvante antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Después de mezclar: Utilizar en 24 horas y no conservar a temperatura superior a 25 °C.
Fecha y hora de mezclado:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml
Después de mezclar con la emulsión del adyuvante: 10 dosis de 0,5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C), no congelar, protegerlo de la luz

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

VIAL DE EMULSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS(S) DE ADMINISTRACIÓN

Emulsión de adyuvante para
Adjupanrix
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar en la suspensión del antígeno antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C), no congelar, protegerlo de la luz

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Adjupanrix suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable Vacuna antigripal pandémica (H5N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Adjupanrix y para qué se utiliza

Qué es Adjupanrix y para qué se utiliza

Adjupanrix es una vacuna para prevenir la gripe en una situación de pandemia oficialmente declarada.

La gripe pandémica es un tipo de gripe que se presenta en intervalos que oscilan entre menos de 10 años y varias décadas. Se disemina rápidamente por el mundo. Los signos de la gripe pandémica son similares a los de la gripe común, pero pueden ser más graves.

Cómo funciona Adjupanrix

Cuando una persona recibe la vacuna, el sistema de defensa natural del cuerpo (sistema inmunitario) produce su propia protección (anticuerpos) frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede causar gripe.

Al igual que todas las vacunas, puede que Adjupanrix no proteja completamente a todas las personas vacunadas.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Adjupanrix

No deben administrarle Adjupanrix

- Si ha tenido previamente cualquier reacción alérgica súbita y potencialmente mortal a cualquier componente de esta vacuna (incluidos en la sección 6) o a cualquier otra sustancia que pueda estar presente en cantidades muy pequeñas, como: proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina (antibiótico) o desoxicolato sódico.
 - Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, falta de aire e inflamación de la cara o la lengua.
 - Sin embargo, en una situación de pandemia, puede ser apropiado que se vacune, siempre que haya tratamiento médico disponible de inmediato, en caso de reacción alérgica.

No use Adjupanrix en caso de encontrarse en cualquiera de las situaciones anteriores.

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

Advertencias y precauciones

Antes de que le administren Adjupanrix, hable con su médico o enfermero:

- si ha tenido cualquier reacción alérgica distinta a una reacción alérgica súbita y potencialmente mortal a cualquiera de los componentes contenidos en Adjupanrix (incluidos en la sección 6), al tiomersal, a la proteína de huevo y de pollo, a la ovoalbúmina, al formaldehído, al sulfato de gentamicina (antibiótico) o al desoxicolato sódico.
- si tiene una infección grave con fiebre (superior a 38 °C). Si es su caso, deberá posponer la vacunación hasta que se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debería ser un problema, aunque será su médico el que le indique si deben administrarle Adjupanrix.
- si padece problemas del sistema inmunitario, ya que su respuesta a la vacuna puede ser insuficiente.
- si se va a realizar un análisis de sangre para determinar la presencia de infección por determinados virus. En las primeras semanas después de la vacunación con Adjupanrix los resultados de estos análisis pueden no ser correctos. Avise al médico que le haya pedido estos análisis de que le han administrado Adjupanrix recientemente.
- si tiene problemas de coagulación o le salen moratones con facilidad.

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermera si usted se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Si cualquiera de las circunstancias anteriores le afecta (o no está seguro), hable con su médico o enfermero antes de que le administren Adjupanrix. Esto se debe a que tal vez no se le recomiende la vacunación o pueda ser necesario retrasarla.

Niños < 6 años de edad

Si su hijo recibe la vacuna, usted debería saber que los efectos adversos pueden ser más intensos tras la segunda dosis, especialmente una temperatura superior a 38 °C. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de la temperatura así como tomar medidas para reducirla (tales como administrar paracetamol u otros medicamentos que reduzcan la fiebre) tras cada dosis.

Otros medicamentos y Adjupanrix

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, o si se le ha administrado cualquier otra vacuna recientemente.

En concreto, informe a su médico o enfermero si está tomando cualquier tratamiento (como corticosteroides o quimioterapia para el cáncer) que afecte a su sistema inmunitario. Se le puede administrar Adjupanrix, aunque su respuesta a la vacuna podría ser insuficiente.

No se recomienda administrar Adjupanrix simultáneamente con otras vacunas. Sin embargo, si es necesario, la otra vacuna se deberá inyectar en el otro brazo. Cualquier efecto adverso que tenga lugar puede ser más grave.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos adversos mencionados en la Sección 4. “Posibles efectos adversos” pueden afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Es preferible que observe cómo le afecta Adjupanrix antes de emprender estas actividades.

Adjupanrix contiene tiomersal

Adjupanrix contiene tiomersal como conservante y es posible que sufra una reacción alérgica. Informe a su médico si usted o su hijo tiene alguna alergia conocida.

Adjupanrix contiene sodio y potasio

Adjupanrix contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio y menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio y potasio".

Adjupanrix contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 5 miligramos de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo administrar Adjupanrix

Adultos a partir de 18 años de edad

- A partir de 18 años de edad: recibirá dos dosis de Adjupanrix (cada una de 0,5 ml). La segunda dosis debe ser administrada después de un intervalo de al menos tres semanas y hasta doce meses después de la primera dosis.
- A partir de 80 años de edad: puede recibir dos inyecciones dobles de Adjupanrix. Las dos primeras inyecciones se deben administrar en la fecha elegida y las otras dos inyecciones se deben administrar preferiblemente 3 semanas después.

Niños de 6 meses a < 36 meses de edad

Su hijo recibirá dos dosis de Adjupanrix (cada una de 0,125 ml, equivalente a la cuarta parte de la dosis para adulto por inyección). Preferiblemente, la segunda dosis se administrará al menos tres semanas después de la primera dosis.

Niños y adolescentes de 36 meses a < 18 años de edad

Su hijo recibirá dos dosis de Adjupanrix (cada una de 0,25 ml, equivalente a la mitad de la dosis para adultos por inyección). Preferiblemente, la segunda dosis se administrará al menos tres semanas después de la primera dosis.

Su médico o enfermero le administrará Adjupanrix.

- Le administrarán Adjupanrix mediante una inyección en un músculo.
- La administración será normalmente en la parte superior del brazo.
- Las inyecciones dobles se administrarán en brazos diferentes.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas que pueden producirle una bajada peligrosa de la presión sanguínea. Si no se trata puede conducir al colapso. Los médicos son conscientes de ello y tienen disponible el tratamiento de emergencia para su uso en estos casos.

Otros efectos adversos:

Efectos adversos que ocurrieron en adultos $\geq$ 18 años de edad

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza.
- Sensación de cansancio.
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o induración en el lugar de la inyección.
- Fiebre.
- Dolor muscular y de las articulaciones.

Frecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 10 personas

- Calor, picor o aparición de moratones en el lugar de la inyección.
- Aumento de la sudoración, escalofríos, síntomas similares a los de la gripe.
- Inflamación de los ganglios del cuello, las axilas o las ingles.

Poco frecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas

- Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies.
- Somnolencia.
- Sensación de mareo.
- Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas.
- Picor, erupción.
- Malestar general.
- Insomnio.

Efectos adversos que ocurrieron en niños de 6 a < 36 meses de edad

Muy frecuentes: pueden ocurrir con más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna

- Síntomas gastrointestinales (tales como diarrea y vómitos).
- Disminución del apetito.
- Somnolencia.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Fiebre.
- Irritabilidad/Agitación.

Frecuentes: pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna

- Enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes: pueden ocurrir hasta con 1 de cada 100 dosis de la vacuna

- Bulto (duro), costra, hematoma y eccema en el lugar de la inyección.
- Hinchazón de la cara.
- Erupción, incluyendo manchas rojas.
- Urticaria.

Efectos adversos que ocurrieron en niños de 3 a < 6 años de edad

Muy frecuentes: pueden ocurrir con más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna

- Disminución del apetito.
- Somnolencia.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Irritabilidad/Agitación.

Frecuentes: pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna

- Síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal).
- Fiebre.
- Enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes: pueden ocurrir hasta con 1 de cada 100 dosis de la vacuna

- Dolor de cabeza.
- Erupción.

- Dolor muscular.
- Cansancio.
- Escalofríos.
- Hematomas y picor en el lugar de la inyección.

Efectos adversos que ocurrieron en niños de 6 a < 18 años de edad

Muy frecuentes: pueden ocurrir con más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna

- Dolor de cabeza.
- Dolor muscular.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Cansancio.

Frecuentes: pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna

- Síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal).
- Sudoración excesiva.
- Fiebre.
- Enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección.
- Escalofríos.

Poco frecuentes: pueden ocurrir hasta con 1 de cada 100 dosis de la vacuna

- Disminución del apetito.
- Irritabilidad/Agitación.
- Somnolencia.
- Entumecimiento.
- Mareos.
- Desmayos.
- Temblores.
- Erupción.
- Úlcera cutánea.
- Rigidez músculo-esquelética.
- Picor en el lugar de la inyección.
- Dolor en la axila.

En niños de 3 a 9 años de edad, también se observaron los siguientes efectos adversos: moratones, escalofríos y aumento de la sudoración.

Los efectos adversos que se enumeran a continuación han ocurrido con vacunas H1N1 que contienen AS03. También pueden ocurrir con Adjuvanrix. Si ocurre alguno de los siguientes efectos adversos, dígaselo a su médico o enfermero inmediatamente:

- Reacciones alérgicas que conducen a una bajada peligrosa de la presión sanguínea. Si no se trata pueden conducir al colapso. Los médicos son conscientes de ello y tienen disponible el tratamiento de emergencia para su uso en estos casos.
- Convulsiones.
- Reacciones generalizadas de la piel, incluyendo urticaria (habones).

Los efectos adversos que se listan a continuación ocurrieron durante los días o las semanas posteriores a la vacunación con vacunas antigripales que se administran de forma rutinaria cada año. Estos efectos adversos también pueden ocurrir con Adjuvanrix. Si le ocurre alguno de estos efectos adversos, por favor informe a su médico o enfermero inmediatamente:

Muy raros: pueden afectar a menos de 1 de cada 10 000 personas

- Problemas del cerebro y de los nervios, tales como inflamación del sistema nervioso central (encefalomielitis), inflamación de los nervios (neuritis) o un tipo de parálisis conocida como “Síndrome de Guillain-Barré”.
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis), que puede ocasionar erupciones de la piel, dolor de las articulaciones y problemas de riñón.

Raros: pueden afectar a menos de 1 de cada 1 000 personas

- Dolor punzante grave en uno o más nervios.
- Recuento de plaquetas en sangre bajo, que puede conducir a sangrado o aparición de moratones.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Adjupanrix

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

Antes de mezclar la vacuna:

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

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

Después de mezclar la vacuna:

Después de mezclar, la vacuna se debe utilizar en las 24 horas siguientes y no se debe conservar a una temperatura superior a 25 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Adjupanrix

- **Principio activo:**

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

Cepa similar a A/Vietnam/1194/2004 (H5N1): (NIBRG-14) 3,75 microgramos** por cada dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos

** expresado en microgramos de hemaglutinina

Esta vacuna cumple con la recomendación de la OMS y la Decisión de la UE sobre la pandemia.

- **Adyuvante:**

La vacuna contiene un “adyuvante” AS03. Este adyuvante contiene escualeno (10,69 miligramos), DL- α -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos). Los adyuvantes se utilizan para mejorar la respuesta del organismo a la vacuna.

- **Otros componentes:**

Los demás componentes son: polisorbato 80, octoxinol 10, tiomersal, cloruro de sodio (NaCl), hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4), dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4), cloruro de potasio (KCl), cloruro de magnesio hexahidrato ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

La suspensión es un líquido incoloro ligeramente opalescente.

La emulsión es un líquido lechoso homogéneo de color blanquecino a amarillento.

Antes de la administración, se deben mezclar las dos partes. La vacuna mezclada es una emulsión líquida lechosa homogénea de color blanquecino a amarillento.

Un envase de Adjupanrix contiene:

- un envase con 10 viales de 2,5 ml de suspensión (antígeno)
- un envase con 10 viales de 2,5 ml de emulsión (adyuvante)

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a esta vacuna dirigiéndose al representante local del titular de autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en "circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Adjupanrix está compuesta por 2 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 el mezclado y la 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 (durante un mínimo de 15 minutos). Cada vial se debe agitar y examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), no mezclar la vacuna.
2. La vacuna se mezcla extrayendo todo el contenido del vial que contiene el adyuvante con una jeringa de 5 ml y añadiéndolo en el vial que contiene el antígeno. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja 23-G. Sin embargo, en el caso de que este tamaño de aguja no estuviera disponible, se podría utilizar una aguja 21-G. El vial que contiene el adyuvante se debe mantener boca abajo para facilitar el vaciado de todo el contenido.
3. Después de la adición del adyuvante al antígeno, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión líquida lechosa homogénea de color blanquecino a amarillento. En el caso de apreciar alguna variación, no administrar la vacuna.
4. El volumen del vial de Adjupanrix tras la mezcla es de al menos 5 ml. La vacuna se debe administrar de acuerdo con la posología recomendada (ver sección 3 “Cómo administrar Adjupanrix”).
5. 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), no administrar la vacuna.
6. Cada una de las dosis de 0,5 ml o 0,25 ml o 0,125 ml de la vacuna se debe extraer con una jeringa con graduación apropiada para inyección y administrar por vía intramuscular. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja estrecha, no mayor de 23-G.
7. 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 ésta alcance la temperatura ambiente (durante un mínimo de 15 minutos) antes de la extracción de cada dosis.

La vacuna no se debe administrar por vía intravascular.

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.