

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arepanrix suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

* propagado en huevos embrionados

** hemaglutinina

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

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

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

Excipientes: la vacuna contiene 5 microgramos de tiomersal

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

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

La emulsión es un líquido homogéneo blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

También datos disponibles de:

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

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

Adultos de 18 a 60 años:

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

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

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

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

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

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

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

Niños y adolescentes de 10 a 17 años

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

Niños de 6 meses a 9 años de edad

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

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

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

Niños menores de 6 meses de edad

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

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

Ver sección 4.4 para Advertencias y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

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

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

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

Arepanrix puede usarse en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareo, parestesia

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, diarrea

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: aumento de la sudoración

Poco frecuentes: prurito, erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor articular, dolor muscular

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de inyección, cansancio

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

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

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

Adultos

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

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

Niños de 10 a 17 años

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

Niños de 3 a 9 años de edad

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

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

ND = No disponible

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

Niños de 6 a 35 meses de edad

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

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

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

- Vigilancia postcomercialización

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones febriles

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema, reacciones generalizadas en la piel, urticaria

Vacunas trivalentes interpandémicas

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

Raras:

Neuralgia, trombocitopenia transitoria.

Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria.

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

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC: J07BB02.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adultos de 18 a 60 años

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

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

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

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

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

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

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

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

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

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

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

Niños de 10 a 17 años

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

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

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

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

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

Niños de 3 a 9 años

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

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

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

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

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

Niños de 6 a 35 meses de edad

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

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

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

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

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

⁴ todos los sujetos eran seronegativos antes de la vacunación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Información de estudios no clínicos:

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de suspensión:

Tiomersal
Cloruro de sodio (NaCl)
Hidrogenofosfato de disodio (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfato de potasio (KH₂PO₄)
Cloruro de potasio (KCl)
Agua para preparaciones inyectables

Vial de emulsión:

Cloruro de sodio (NaCl)
Hidrogenofosfato de disodio (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfato de potasio (KH₂PO₄)
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

12 meses.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Contenido de un envase:

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

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Arepanrix está formado por dos envases:
Suspensión: vial multidosis que contiene el antígeno,
Emulsión: vial multidosis que contiene el adyuvante.

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

Instrucciones para la mezcla y administración de la vacuna:

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/624/001

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

Fecha de la primera autorización: 23/03/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. **FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. **CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. **OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

IB Biomedical Corporation of Quebec que comercia como
GlaxoSmithKline Biologicals Norte América
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Canadá G1P 4R8

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 DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización debe acordar con los Estados Miembros las medidas que faciliten la identificación y trazabilidad de la vacuna pandémica A/H1N1 administrada a cada paciente, con el objetivo de minimizar los errores en la medicación y ayudar a los pacientes y a los profesionales sanitarios a notificar las reacciones adversas. El Titular de la Autorización de Comercialización debe comprobar la posible confusión del diseño del estuche con otras vacunas pandémicas suministradas en la UE.
- El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización debe acordar con los Estados Miembros los mecanismos que permitan a los pacientes y a los profesionales sanitarios tener un acceso continuo a la información actualizada de Arepanrix.
- El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización debe acordar con los Estados Miembros la elaboración de una comunicación dirigida a profesionales sanitarios, que debe abordar los siguientes puntos:
 - La forma correcta de preparar la vacuna antes de la administración.
 - Las sospechas de reacciones adversas que deben notificarse con mayor prioridad, es decir, las que produzcan la muerte, las que supongan una amenaza para la vida y

las reacciones adversas graves e inesperadas, así como las de especial interés (RAEI).

- La información mínima que se debe recoger en las notificaciones individuales de sospecha de reacción adversa para facilitar la evaluación e identificación de la vacuna administrada a cada individuo, incluyendo el nombre comercial, el fabricante de la vacuna y el número de lote.
 - Cómo notificar reacciones adversas, en caso de que se haya puesto en marcha un sistema de notificación específico.
- **OTRAS CONDICIONES**

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

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 3.05 (fecha de septiembre de 2009) presentada en el Módulo 1.8.1 de la solicitud de autorización de comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPs) durante la pandemia de gripe:

En una situación de pandemia, la frecuencia de presentación de Informes Periódicos de Seguridad especificada en el Artículo 24 de la Reglamentación (EC) No 726/2004 no sería adecuada para monitorizar la seguridad de una vacuna pandémica de la que se esperan unos altos niveles de exposición en un corto periodo de tiempo. Tal situación requiere una rápida notificación de la información sobre seguridad que pueda tener mayores implicaciones en relación el balance riesgo-beneficio durante una situación de pandemia. El análisis inmediato de la información de seguridad acumulada, teniendo en cuenta el alcance de la exposición, será crucial para la toma de decisiones reguladoras y para la protección de la población que será vacunada. El Titular de la Autorización de Comercialización deberá presentar mensualmente un informe periódico de seguridad simplificado dentro de los plazos, con el formato y contenido definidos en las Recomendaciones del CHMP relativas al Plan de Farmacovigilancia incluido como parte del Plan de Gestión de Riesgos que deberá ser presentado en la solicitud de autorización de comercialización para una vacuna antigripal pandémica (EMEA/359381/2009) y en cualquier actualización posterior.

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a llevar a cabo los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detallados en el Plan de Farmacovigilancia, acordados en la versión 4 (con fecha de enero 2010) del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Modulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación continua del perfil beneficio/riesgo.

Área	Descripción	Fecha de vencimiento
Calidad	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a no liberar lotes preparados utilizando la formulación ampliada/proceso de llenado hasta que los datos relevantes de validación se presenten y aprueben (RR#7Q5).	31 enero 2010
Calidad	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a establecer una disminución máxima del 20% en el contenido de HA para el Principio Activo y a revisar los datos de H1N1 cuando estén disponibles (Planteado en Q1 RR#13).	26 febrero 2010
Aspectos Clínicos	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a proporcionar el resumen del siguiente estudio realizado en niños Estudio Q-Pan H1N1-003 (6 meses-8 años, búsqueda de dosis) <ul style="list-style-type: none"> - resumen post dosis 1 Oleada 1 (datos inmunológicos, síntomas solicitados y no solicitados; acontecimientos adversos graves) - resumen post dosis 2 Oleadas 1 y 2 (datos inmunológicos, síntomas solicitados y no solicitados; acontecimientos adversos graves.) 	5 marzo 2010 4 junio 2010
Aspectos Clínicos	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a proporcionar el resumen del siguiente estudio realizado en adultos: Estudio Q-Pan H1N1-001 resumen post dosis 1 y post dosis 2 (≥ 18 años, búsqueda de dosis, vacuna adyuvada vs no adyuvada)	30 abril 2010
Aspectos Clínicos	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a proporcionar el resumen del siguiente estudio realizado en adultos: Estudio Q-Pan H1N1-019 (18-60 años, efecto y coadministración con vacuna antigripal trivalente) <ul style="list-style-type: none"> - resumen post dosis 3 (datos inmunológicos, síntomas solicitados y no solicitados, acontecimientos adversos graves) 	4 junio 2010
Aspectos Clínicos	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a proporcionar el resumen del siguiente estudio realizado en niños: Estudio Q-Pan H1N1-031 (9-17 años, Seguridad/Inmunogenicidad)	

	- resumen post dosis 1 y post dosis 2 (datos inmunológicos, síntomas solicitados y no solicitados, acontecimientos adversos graves)	4 junio 2010
Aspectos Clínicos	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a proporcionar el resumen del siguiente estudio realizado en niños: Estudio Q-Pan H1N1-032 (2-5 meses, Seguridad/Inmunogenicidad) - resumen post dosis 1 y post dosis 2 (datos inmunológicos, síntomas solicitados y no solicitados, acontecimientos adversos graves)	8 julio 2010 (dependiendo del reclutamiento de sujetos y de la disponibilidad de datos)
Farmacovigilancia	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización realizará un estudio de seguridad de cohortes prospectivo y otro retrospectivo con Arepanrix en al menos 9.000 pacientes, de acuerdo con los protocolos presentados en el Plan de Gestión de Riesgos. Se presentará los resultados intermedios y finales una semana después de que los datos estén disponibles.	Tiempos descritos en el Plan de Gestión de Riesgos. <i>Cohorte prospectiva:</i> iniciado el 23 de octubre de 2009; primeros resultados disponibles en febrero de 2010 <i>Cohorte retrospectiva:</i> inicio en febrero de 2010; Análisis preliminar en abril
Farmacovigilancia	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a proporcionar los resultados de un estudio que se realizará con los datos del registro de embarazos de Arepanrix	Los resultados, incluyendo todos los análisis preliminares, se proporcionarán en el IPS (simplificado).
Farmacovigilancia	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar un estudio de efectividad que está en marcha con Arepanrix y a presentar los resultados una semana después de que estén disponibles.	Los resultados se proporcionarán 1 semana después de estar disponibles. Estudio iniciado en octubre 2009. Informe final previsto en abril 2010
Farmacovigilancia	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar un estudio post-autorización en sujetos inmunocomprometidos (adultos con VIH) llevado a cabo por PCIRN (Agencia de Sanidad Pública de Canadá - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) y a proporcionar los resultados finales	Actualizaciones de su situación y los resultados disponibles, incluyendo análisis preliminar, se proporcionarán en el IPS (simplificado)
Farmacovigilancia	El Solicitante/Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a investigar rápidamente cualquier problema	Tras la Decisión de la Comisión, es decir, la obtención de la

	<p>que surja de seguridad y efectividad que afecte la relación beneficio-riesgo.</p> <p>El Titular de la Autorización de Comercialización debe proporcionar una relación de todas las bases de datos que utiliza para investigar rápidamente cualquier problema que surja de seguridad y efectividad que afecte la relación beneficio-riesgo. Se deben notificar los detalles relativos a las bases de datos (fuentes, características de los datos, análisis potenciales)</p>	<p>Autorización de Comercialización, se deben acordar con la EMEA las características y la validez de estas fuentes en 1 mes, para poder realizar estudios adicionales para la evaluación del beneficio-riesgo.</p>
--	--	---

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE DE 1 ENVASE CON 50 VIALES DE SUSPENSIÓN Y 2 ENVASES CON 25 VIALES
DE EMULSIÓN**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arepanrix suspensión y emulsión para emulsión inyectable
Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (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/California/7/2009 (H1N1): (X-179A) 3,75 microgramos*

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

* hemaglutinina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Tiomersal
Cloruro de sodio (NaCl)
Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)
Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)
Cloruro de potasio (KCl)
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable

50 viales: suspensión (antígeno)

50 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 vacuna 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 del alcance y de la vista 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 protegerla 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/1/10/624/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE DE 50 VIALES DE SUSPENSIÓN (ANTÍGENO)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suspensión para emulsión inyectable para Arepanrix
Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Tiomersal, cloruro de sodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de potasio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de antígeno
50 viales: suspensión
2,5 ml por vial.
Después de mezclar con la emulsión de 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 del alcance y de la vista de los niños.

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

Suspensión para mezclar exclusivamente con la emulsión de 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 protegerla 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, Rixensart - Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/624/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE DE 25 VIALES DE EMULSIÓN (ADYUVANTE)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emulsión para emulsión inyectable para Arepanrix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Contenido: Adyuvante AS03 compuesto por 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 de adyuvante
25 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 del alcance y de la vista de los niños.

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

Emulsión para mezclar exclusivamente con la suspensión de 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 protegerla 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, Rixensart - Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/624/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
VIAL DE SUSPENSIÓN**

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

Suspensión de antígeno para Arepanrix
Vacuna antigripal pandémica
Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-179A)
Vía intramuscular

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con la emulsión de 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 de adyuvante: 10 dosis de 0,5 ml

6. OTROS

Conservación (entre 2 °C y 8 °C), no congelar, proteger 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 Arepanrix
Vía intramuscular

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

Conservación (entre 2 °C y 8 °C), no congelar, proteger de la luz

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Arepanrix suspensión y emulsión para emulsión inyectable

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

Para acceder a la información más actualizada, por favor consulte la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/> o la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.es/>

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Arepanrix y para qué se utiliza
2. Antes de que le administren Arepanrix
3. Cómo administrar Arepanrix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Arepanrix
6. Información adicional

1. Qué es Arepanrix y para qué se utiliza

Arepanrix es una vacuna para prevenir la gripe pandémica (gripe).

La gripe pandémica es un tipo de gripe que se presenta cada varias décadas y que se disemina rápidamente por el mundo. Los síntomas de la gripe pandémica son similares a los de la gripe “común” pero pueden ser más graves.

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

Como todas las vacunas, puede que Arepanrix no proteja completamente a todas las personas vacunadas.

2. Antes de que le administren Arepanrix

No deben administrarle Arepanrix

- si ha tenido previamente cualquier reacción alérgica repentina potencialmente mortal a cualquier componente de Arepanrix (incluidos al final de este prospecto) o a cualquiera de las siguientes sustancias que pueden aparecer en cantidades traza: proteína de huevo y pollo, ovoalbúmina, formaldehído o desoxicolato sódico. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, falta de aire e hinchazón de la cara y 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.

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

Tenga especial cuidado con Arepanrix

- si usted ha tenido cualquier reacción alérgica distinta a una reacción alérgica súbita y grave a cualquiera de los componentes contenidos en esta vacuna, al tiomersal, a la proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído o desoxicolato sódico (ver sección 6 de este prospecto)
- 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, pero su médico le indicará si deben administrarle Arepanrix o no,
- si tiene una respuesta inmununitaria débil (como por ejemplo debida a una terapia inmunosupresora, ej. tratamientos con corticoesteroides o quimioterapia para el cáncer),
- 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 Arepanrix los resultados de estos análisis pueden no ser correctos. Avise al médico que le haya pedido estos análisis de que se le ha administrado Arepanrix recientemente.

En cualquiera de estos casos, INFORME A SU MÉDICO O ENFERMERA, puesto que puede que no se recomiende la vacunación, o puede ser necesario retrasarla.

En el caso de que su hijo reciba la vacuna, debe saber que los efectos adversos pueden ser más intensos tras la administración de la segunda dosis, especialmente fiebre superior a 38 °C. Por lo tanto, tras la administración de cada dosis se recomienda controlar la temperatura y tomar las medidas necesarias para disminuir la temperatura (tales como la administración de paracetamol u otros medicamentos para disminuir la fiebre).

Por favor, informe a su médico o enfermera en caso de que tenga problemas de coagulación o le salgan moratones con facilidad.

Uso de otros medicamentos

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

Arepanrix se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas de la gripe estacional que no contengan un adyuvante.

Las personas que han recibido una vacuna frente a la gripe estacional que no contenga un adyuvante, pueden recibir Arepanrix tras un intervalo de al menos tres semanas.

No se dispone de información acerca de la administración de Arepanrix con otras vacunas y tampoco se dispone de información acerca de la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricado empleando un proceso diferente con cualquier otra vacuna, excepto de la vacuna antigripal estacional no adyuvada. Sin embargo, si esto no se puede evitar, las vacunas se deben inyectar en distintas extremidades. En casos como este, debe tener en cuenta que los efectos adversos pueden ser más intensos.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo o planea quedarse embarazada. Debe hablar con su médico para decidir si deben administrarle Arepanrix.

La vacuna se puede utilizar durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4. "Posibles efectos adversos" pueden afectar a la capacidad de conducir o usar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Arepanrix

Esta vacuna contiene tiomersal como conservante por lo que puede producir reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio y menos de 39 mg (1 mmol) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio y potasio".

3. **Cómo administrar Arepanrix**

Su médico o enfermera le administrará la vacuna de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacuna se inyectará en el músculo (generalmente en la parte superior del brazo).

Adultos, incluyendo a sujetos de edad avanzada, y niños a partir de los 10 años

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

Los datos clínicos con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricado empleando un proceso diferente sugieren que una única dosis puede ser suficiente.

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

Niños de 6 meses a 9 años de edad

Se administrará una dosis de la vacuna (0,25 ml).

En caso de que se administre una segunda dosis de 0,25 ml, se dejará un intervalo de al menos tres semanas después de la primera dosis.

Niños menores de 6 meses de edad

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

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

4. **Posibles efectos adversos**

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

Tras la vacunación pueden ocurrir reacciones alérgicas, que en raras ocasiones pueden llevar al shock. Los médicos conocen esta posibilidad y tienen disponible el tratamiento de emergencia para su uso en estos casos.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que se listan a continuación se determina usando la siguiente definición:

Muy frecuentes (afecta a más de 1 vacunado de cada 10)

Frecuentes (afecta de 1 a 10 vacunados de cada 100)

Poco frecuentes (afecta de 1 a 10 vacunados de cada 1.000)

Raros (afecta de 1 a 10 vacunados de cada 10.000)

Muy raros (afecta a menos de 1 vacunado de cada 10.000)

Los efectos adversos que se listan a continuación se han observado en ensayos clínicos con Arepanrix (H5N1) en adultos, incluyendo sujetos de edad avanzada. En estos ensayos clínicos la mayoría de los efectos adversos fueron leves y de corta duración. Generalmente los efectos adversos son similares a los relacionados con las vacunas de la gripe estacional.

Estos efectos adversos también se han observado con frecuencias similares en los ensayos clínicos en adultos, incluyendo sujetos de edad avanzada y en niños de 10 a 17 años con una vacuna similar (H1N1), excepto el enrojecimiento (poco frecuente en adultos y frecuente en sujetos de edad avanzada) y la fiebre (poco frecuente en adultos y en sujetos de edad avanzada). En niños de 10 a 17 años de edad se observó mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales y escalofríos. En niños de 3 a

9 años que recibieron una primera dosis de la mitad de dosis de adulto de una vacuna similar (H1N1), los efectos adversos fueron similares a los notificados en adultos, excepto los escalofríos, la sudoración y los síntomas gastrointestinales que se notificaron con mayor frecuencia en niños de 3 a 9 años. Además, en niños de 3 a 5 años se notificó muy frecuentemente adormecimiento, irritabilidad y pérdida de apetito.

Muy frecuentes:

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

Frecuentes:

- Enrojecimiento e inflamación en el lugar de inyección
- Fiebre
- Sudoración
- Escalofríos
- Diarrea, náuseas

Poco frecuentes:

- Reacciones en el lugar de inyección tales como cardenales, endurecimiento, picor, calor
- Inflamación de los ganglios en la axila
- Mareo
- Malestar general
- Debilidad anormal
- Vómitos, dolor de estómago, indigestión ácida
- Insomnio
- Hormigueo o entumecimiento de las manos y los pies
- Falta de aliento
- Dolor en el pecho
- Picor, erupción
- Dolor en la espalda o el cuello, rigidez muscular, espasmos musculares, dolor en una extremidad, como la pierna o la mano

Los niños de 6 a 35 meses que recibieron la mitad de dosis de adulto (0,25 ml) de una vacuna similar (H1N1) padecieron fiebre e irritabilidad con más frecuencia que los niños de 3 a 9 años que recibieron la mitad de dosis de adulto (0,25 ml) de una vacuna similar (H5N1).

En los niños de 6 a 35 meses que recibieron dos dosis de 0,25 ml (mitad de dosis de adulto), los efectos adversos tras la administración de la segunda dosis fueron más intensos, especialmente la fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), que apareció muy frecuentemente.

Estos efectos adversos desaparecen normalmente transcurridos 1 ó 2 días. Si persisten, CONSULTE CON SU MÉDICO.

Los efectos adversos enumerados a continuación ocurrieron durante la experiencia postcomercialización con una vacuna similar (H1N1). Estos efectos adversos pueden aparecer con Arepanrix.

- Reacciones alérgicas que conllevan un descenso peligroso de la presión sanguínea que, si no se trata, puede ocasionar colapso. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de tratamiento de emergencia para tales casos.
- Reacciones generalizadas en la piel, que incluyen hinchazón y urticaria (habones).
- Ataques debidos a la fiebre.

Los efectos adversos que se listan a continuación tuvieron lugar en los días o las semanas siguientes a la vacunación con vacunas antigripales que se administran de forma rutinaria cada año. Estos efectos adversos pueden ocurrir con Arepanrix:

Raros

- Dolor pulsátil o punzante grave a lo largo de uno o más nervios
- Recuento de plaquetas en sangre bajo que puede conducir a sangrado o moratones

Muy raros

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

Si padece cualquiera de estos efectos adversos, consulte a su médico o enfermera inmediatamente.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o aprecia cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. Conservación de Arepanrix

Mantener fuera del alcance y la vista 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 protegerla 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de Arepanrix

- **Principio activo:**

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

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-179A) 3,75 microgramos** por cada dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos embrionados

** expresado en microgramos de hemaglutinina

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

- **Adyuvante:**
La vacuna contiene un “adyuvante” AS03 para favorecer una mejor respuesta. Este adyuvante contiene escualeno (10,69 miligramos), DL- α -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos).
- **Otros componentes:**
Los demás componentes son: tiomersal, cloruro de sodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de potasio, agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

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

La emulsión es un líquido homogéneo blanquecino.

Antes de la administración, se deben mezclar los dos componentes. La vacuna mezclada es una emulsión blanquecina.

Un envase de Arepanrix contiene:

- un envase con 50 viales de 2,5 ml de suspensión (antígeno)
- dos envases con 25 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 este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 40 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial 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 (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Este prospecto ha sido aprobado en.

Arepanrix se ha autorizado con una "Aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente cualquier información nueva del medicamento y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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

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

Arepanrix contiene 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 la mezcla y administración de la vacuna:

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

La 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.