

## **ANEXO I**

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celldemic suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante, preparada en cultivos celulares).

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Antígenos de superficie del virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), inactivados, de la cepa\*:

cepa similar a A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramos\*\* por dosis de 0,5 ml

\* propagada en células Madin Darby Canine Kidney (MDCK)

\*\* expresada en microgramos de hemaglutinina

Adyuvante MF59C.1 que contiene por dosis de 0,5 ml:

escualeno	9,75 miligramos
polisorbato 80	1,175 miligramos
trioleato de sorbitán	1,175 miligramos
citrato de sodio	0,66 miligramos
ácido cítrico	0,04 miligramos

Celldemic puede contener trazas de beta-propiolactona, polisorbato 80 y bromuro de cetiltrimetilamonio, que se emplean durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable (inyección).  
Suspensión blanca lechosa.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Celldemic está indicado para la inmunización activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A en adultos y niños a partir de 6 meses de edad.

Celldemic se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

## **4.2 Posología y forma de administración**

### Posología

#### *Adultos y niños a partir de 6 meses de edad*

Celldemic se administra por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis de 0,5 ml cada una. Se recomienda administrar la segunda dosis 3 semanas después de la primera.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada  $\geq 65$  años.

#### *Población pediátrica (niños <6 meses de edad)*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Celldemic en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

#### *Dosis de refuerzo*

No se ha establecido la necesidad de dosis de refuerzo tras la pauta inicial de vacunación. Se ha observado una reducción temprana de los niveles de anticuerpos, especialmente en adultos (ver sección 5.1).

### Intercambiabilidad

No se dispone de datos que apoyen la intercambiabilidad de Celldemic con otras vacunas monovalentes H5.

### Forma de administración

Celldemic se debe administrar por vía intramuscular.

Para las personas a partir de los 12 meses de edad, la zona de inyección preferida es el músculo deltoides del brazo; para niños de 6 a menos de 12 meses de edad, la zona de inyección preferida es la cara anterolateral del muslo.

La vacuna no se debe administrar por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas o medicamentos.

Para consultar las instrucciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a las posibles trazas, tales como beta-propiolactona, bromuro de cetiltrimetilamonio y polisorbato 80. Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) tras una dosis previa de una vacuna antigripal.

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

### 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 y anafilaxia

Se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión adecuados en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la administración de la vacuna.

### Reacciones relacionadas con la ansiedad

Después de la vacunación, se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como una respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante que se implementen precauciones para evitar lesiones causadas por desmayo.

### Enfermedad concomitante

Se debe posponer la vacunación en pacientes que padezcan una enfermedad febril aguda importante o una infección aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve o fiebre leve no debe retrasar la vacunación.

### Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Al igual que con otros medicamentos administrados por vía intramuscular, la vacuna se debe administrar con precaución a personas que reciben tratamiento anticoagulante o que padecen trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación (como hemofilia), ya que en estas personas se pueden producir hemorragias o hematomas tras la administración intramuscular.

### Limitaciones de la efectividad de la vacuna

No existe un marcador inmunitario de protección establecido para la gripe A (H5N1).

Sobre la base de las respuestas inmunitarias humores a la cepa vacunal A/turkey/Turkey/1/2005 después de dos dosis de Celldemic, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los sujetos vacunados, como ocurre con cualquier vacuna.

Se ha observado cierto grado de respuesta inmunitaria de reactividad cruzada frente a los virus H5N1 de clados diferentes al de la cepa vacunal y tras una dosis de refuerzo heteróloga (H5N6) (ver sección 5.1). Sin embargo, se desconoce el grado de protección que se puede obtener frente a las cepas de otros subtipos o clados.

### Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección tras la pauta inicial de vacunación.

Se observó una reducción de los títulos de anticuerpos cuando se evaluaron 6 y 12 meses después de la serie de vacunación primaria.

### Personas inmunodeprimidas

No se han evaluado la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en personas inmunodeprimidas, incluidas las que reciben tratamiento inmunosupresor. La respuesta inmunitaria de Celldemic puede ser menor en personas inmunodeprimidas y puede ser insuficiente para proporcionar protección.

### Convulsiones

Aunque no se dispone de datos poscomercialización del uso de Celldemic, durante la pandemia de 2009 se notificaron casos de convulsiones (con y sin fiebre) con vacunas H1N1 elaboradas con el adyuvante MF59, utilizado de forma similar en Celldemic.

La mayoría de las convulsiones febriles se produjeron en sujetos pediátricos. Se observaron algunos casos en sujetos con antecedentes de epilepsia. Se debe prestar especial atención a los sujetos que padecen epilepsia y el médico debe informar a los receptores de la vacuna (o a los padres) de la posibilidad de presentar convulsiones (ver sección 4.8).

#### Excipientes con efecto conocido

##### *Sodio*

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

##### *Potasio*

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Si Celldemic se administra al mismo tiempo que otras vacunas inyectables, se deben administrar siempre en extremidades distintas. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

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

##### Embarazo

Los datos relativos al uso de Celldemic en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los profesionales sanitarios deben evaluar los beneficios y los posibles riesgos de administrar la vacuna a mujeres embarazadas teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

##### Lactancia

No se ha evaluado Celldemic durante la lactancia. No se espera que la vacuna se excrete en la leche humana y no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes.

##### Fertilidad

Un estudio de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en conejos hembra tratados con Celldemic no reveló alteraciones en la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Celldemic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos adversos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

#### *Adultos a partir de 18 años de edad*

Las reacciones locales y sistémicas más frecuentes notificadas en adultos en los 7 días siguientes a la administración fueron dolor en la zona de inyección (51 %), fatiga (22 %), cefalea (20 %), malestar (19 %), mialgia (14 %) y artralgia (11 %).

Se notificaron reacciones graves en sujetos que recibieron aH5N1c en un 1 % o menos de sujetos para cada reacción. La reactogenicidad fue mayor tras la primera dosis que tras la segunda.

Se evaluaron los datos sobre la seguridad de una dosis de refuerzo heteróloga con aH5N6c en el estudio V89\_18E1, en el que 258 sujetos fueron vacunados. Entre los participantes del estudio, 158 sujetos habían recibido aH5N1c en el estudio V89\_18 aproximadamente 6 años antes. El perfil de seguridad tras una o dos dosis de refuerzo heterólogas de aH5N6c fue comparable al perfil de seguridad observado en los estudios clínicos con aH5N1c.

### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en tres estudios clínicos realizados en 3579 sujetos (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la siguiente convención de frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en adultos a partir de 18 años de edad**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Linfadenopatía
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea		Mareo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Pérdida de apetito, náuseas	Diarrea, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia, artralgia		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor en la zona de inyección, fatiga, malestar	Escalofríos, cardenales en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, fiebre	Eritema en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección

### Población de edad avanzada

Las personas de edad avanzada a partir de 65 años de edad notificaron por lo general menos reacciones locales y sistémicas declaradas en comparación con los adultos más jóvenes.

### Población pediátrica de 6 meses a menos de 18 años de edad

En el estudio V89\_11 se recogieron datos de seguridad clínica de Celldemic en niños de 6 meses a menos de 18 años de edad.

Se trató de un estudio de fase 2, aleatorizado, controlado, multicéntrico y ciego para el observador, realizado en niños de 6 meses a menos de 18 años de edad que recibieron dos dosis de vacuna de 0,5 ml (7,5 mcg HA de H5N1 con 0,25 ml de MF59) o de 0,25 ml (3,75 mcg HA de H5N1 con 0,125 ml de MF59), en un intervalo de 21 días.

En total, 658 sujetos de la población de seguridad recibieron al menos una dosis (dosis de 7,5 mcg, N = 329; dosis de 3,75 mcg, N = 329).

Se recogieron las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas durante 7 días después de cada vacunación en todos los niños, divididos en dos cohortes etarias (6 meses a <6 años de edad y 6 a <18 años de edad).

Tanto en el grupo de dosis de 7,5 mcg como en el de 3,75 mcg, la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fueron de intensidad leve o moderada y remitieron a los pocos días. La frecuencia de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fue similar entre las dosis de 7,5 mcg y 3,75 mcg.

Las reacciones locales y sistémicas declaradas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) notificadas en los 7 días siguientes a la administración de Celldemic en niños de 6 meses a menos de 6 años de edad fueron dolor a la palpación en la zona de inyección (56 %), irritabilidad (30 %), tendencia al sueño (25 %), cambio en los hábitos alimentarios (18 %) y fiebre (16 %).

Las reacciones locales y sistémicas declaradas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) notificadas en los 7 días siguientes a la administración de Celldemic en niños de 6 a menos de 18 años de edad fueron dolor en la zona de inyección (68 %), mialgia (30 %), fatiga (27 %), malestar (25 %), cefalea (22 %), pérdida de apetito (14 %), náuseas (13 %) y artralgia (13 %).

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas en los sujetos que recibieron dosis de 7,5 mcg o de 3,75 mcg de aH5N1c en el estudio V89\_11 se muestran a continuación en la Tabla 2.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con la siguiente convención de frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

**Tabla 2: Reacciones adversas en niños de 6 meses a menos de 18 años de edad**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		6 meses a <6 años de edad	6 a <18 años de edad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas		Muy frecuentes
	Apetito disminuido <sup>1</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes

	Vómitos	Frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia		Muy frecuentes
	Artralgia		Muy frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor/dolor a la palpación en la zona de inyección <sup>2</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Eritema en la zona de inyección	Frecuentes	Frecuentes
	Induración de la zona de inyección	Frecuentes	Frecuentes
	Fatiga		Muy frecuentes
	Somnolencia <sup>3</sup>	Muy frecuentes	
	Malestar		Muy frecuentes
	Irritabilidad	Muy frecuentes	
	Fiebre	Muy frecuentes <sup>4</sup>	Frecuentes

<sup>1</sup> Los términos “Cambio en los hábitos alimentarios” y “Pérdida de apetito” se recogieron en niños de 6 meses a <6 años de edad y de 6 a <18 años de edad, respectivamente.

<sup>2</sup> “Dolor a la palpación en la zona de inyección” se recogió en niños de 6 meses a <6 años de edad.

<sup>3</sup> El término “Tendencia al sueño” se recogió en niños de 6 meses a <6 años de edad.

<sup>4</sup> En el grupo etario de 6 meses a <6 años de edad, se notificó fiebre en un 16 % de los sujetos que recibieron la dosis de 7,5 mcg y en un 8 % de los sujetos que recibieron la dosis de 3,75 mcg.

#### *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

No existe experiencia poscomercialización tras la administración de Celldemic. Sin embargo, se han notificado los siguientes acontecimientos adversos poscomercialización tras el uso de vacunas antigripales en general (Tabla 3).

**Tabla 3: Experiencia poscomercialización notificada tras el uso de vacunas antigripales en general**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacción adversa<sup>1</sup></b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones alérgicas, como hipersensibilidad inmediata, anafilaxia que incluye disnea, broncoespasmo, edema laríngeo y, en raras ocasiones, shock anafiláctico
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Neuralgia, parestesia, neuritis, convulsiones, encefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, reacciones relacionadas con la ansiedad de vacunación, que incluyen presíncope y síncope
<b>Trastornos vasculares</b>	Vasculitis que puede asociarse a una afectación renal transitoria
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones cutáneas generalizadas como urticaria, erupción no específica y reacciones alérgicas locales, incluido angioedema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Hinchazón extensa del miembro vacunado

<sup>1</sup> Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Además, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos en la vigilancia poscomercialización con aH1N1 (una vacuna antigripal monovalente autorizada para su uso a partir de los 6 meses de edad



durante la pandemia de gripe de 2009 y que contiene el mismo adyuvante MF59 que Celldemic) (Tabla 4).

**Tabla 4: Experiencia poscomercialización notificada tras el uso de una vacuna antigripal pandémica similar (aH1N1)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacción adversa<sup>1</sup></b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia
<b>Trastornos cardíacos</b>	Palpitación, taquicardia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Debilidad muscular, dolor en las extremidades
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia

<sup>1</sup> Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### 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 hay experiencia de sobredosis con la vacuna Celldemic. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y considerar un posible tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacuna antigripal, código ATC: J07BB02.

#### Mecanismo de acción

Celldemic proporciona inmunización activa contra la cepa del virus de la gripe contenida en la vacuna. Celldemic induce anticuerpos humorales contra las hemaglutininas de los virus de la gripe A del subtipo H5. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe. Los niveles específicos de títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) tras la vacunación con la vacuna antigripal inactivada no se han correlacionado con la protección frente al virus de la gripe, pero los títulos de anticuerpos IH se han utilizado como medida de eficacia de la vacuna. Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la gripe confieren una protección limitada o nula contra otro tipo o subtipo. Además, los anticuerpos frente a una variante antigénica del virus de la gripe pueden no proteger frente a una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. Celldemic contiene el adyuvante MF59C.1 (MF59), diseñado para aumentar y ampliar la respuesta inmunitaria específica al antígeno y prolongar la duración de la respuesta inmunitaria.

#### Adultos

El estudio V89\_18 fue un estudio de fase 3, aleatorizado, controlado, multicéntrico y ciego para el observador, realizado en Estados Unidos en adultos a partir de los 18 años de edad, que recibieron aH5N1c o placebo en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), con un intervalo de 21 días. En total, 2988 sujetos (18 a <65 años, N = 1488; ≥65 años, N = 1500) de la población por protocolo recibieron ambas dosis de aH5N1c (N = 2249) o placebo (N = 739). Se evaluaron los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) frente a la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) en sueros obtenidos 21 días después de la segunda dosis.

Se evaluaron los títulos de IH según criterios preespecificados para la proporción de sujetos con seroconversión (definida como un título de IH <1:10 antes de la vacunación y un título de IH ≥1:40 después de la vacunación o un título de IH ≥1:10 antes de la vacunación y un aumento ≥4 veces el título de IH) y la proporción de sujetos con un título de IH ≥1:40. Se realizó la evaluación de la proporción de sujetos con seroconversión o un título de IH ≥1:40 después de la vacunación por grupo etario (de 18 a <65 años de edad y ≥65 años de edad). Los criterios de éxito requerían que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la proporción de sujetos con seroconversión fuera ≥40 % para los sujetos de 18 a menos de 65 años de edad, y ≥30 % para los sujetos ≥65 años de edad. Para la proporción de sujetos con un título de IH ≥1:40, se requería que el límite inferior del IC del 95 % bilateral fuera ≥70 % para los sujetos ≥18 a menos de 65 años de edad, y ≥60 % para los sujetos ≥65 años de edad.

En los sujetos de 18 a menos de 65 años de edad y en los sujetos ≥65 años de edad, se cumplieron los criterios preespecificados para la proporción de sujetos con seroconversión y un título de IH ≥1:40 21 días después de la segunda vacunación (Tabla 5). En el estudio V89\_04 para adultos de 18 a menos de 65 años de edad y en el estudio V89\_13 para adultos a partir de 65 años de edad, se observaron resultados de inmunogenicidad comparables.

**Tabla 5. Tasas de seroconversión, porcentaje de sujetos con títulos de IH ≥1:40 y cocientes de la media geométrica de los títulos (GMR, por sus siglas en inglés) tras aH5N1c o placebo (21 días después de 2 vacunaciones) (PPS<sup>a</sup> - estudio V89\_18)**

	Adultos de 18 a menos de 65 años de edad		Adultos a partir de 65 años de edad	
	aH5N1c (N = 1076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1080)	Placebo (N = 351)
<b>Seroconversión<sup>b</sup> (IC del 95 %)</b>	79,9 % (77,4; 82,3)	0,3 % (0,0; 1,6)	54,0 % (51,0; 57,0)	1,7 % (0,6; 3,7)
<b>Título de IH ≥1:40 (IC del 95 %)</b>	95,0 % (93,4; 96,2)	8,5 % (5,9; 12,1)	85,7 % (83,3; 87,9)	20,8 % (16,6; 25,8)
<b>GMR Día 43/Día 1<sup>c</sup> (IC del 95 %)</b>	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

<sup>a</sup> PPS: conjunto por protocolo, sujetos que recibieron correctamente 2 dosis de aH5N1c según el protocolo del estudio.

<sup>b</sup> La seroconversión se define como un título de IH <1:10 antes de la vacunación y un título de IH ≥1:40 después de la vacunación o un título de IH ≥1:10 antes de la vacunación y un aumento ≥4 veces el título de IH.

<sup>c</sup> Media geométrica de los títulos de IH el día 43 en comparación con el día 1.

La **negrita** indica que se cumplió el criterio preespecificado, es decir, un límite inferior del intervalo de confianza del 95 % bilateral para la seroconversión ≥40 %, y para la proporción de sujetos con títulos de anticuerpos contra el IH ≥1:40 un límite inferior del intervalo de confianza del 95 % bilateral ≥70 % para los sujetos de 18 a menos de 65 años de edad y ≥60 % para los sujetos a partir de los 65 años de edad.

Se utilizó el ensayo de microneutralización (MN) para medir la respuesta inmunitaria frente a la cepa homóloga en un subconjunto de 76 adultos de 18 a <65 años de edad en el estudio V89\_18. Mediante el ensayo de MN, se consiguió que el 90 % de los sujetos presentara un aumento de al menos 4 veces

con respecto a los títulos basales el día 43, y que las medias geométricas de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) aumentarán 24 veces el día 43 en comparación con el día 1.

Se observó una reducción de los títulos de anticuerpos 6 meses después de la serie de vacunación primaria, con GMR de 1,53 (IC del 95 %: 1,44; 1,61) en adultos de 18 a <65 años de edad y de 0,97 (IC del 95 %: 0,91; 1,02) en adultos ≥65 años de edad. Se observaron GMR ligeramente superiores, pero por lo general comparables, en el punto temporal de 12 meses de los ensayos de fase 2 V89\_04 (GMR de 1,95 [IC del 95 %: 1,73; 2,19] en adultos de 18 a <65 años de edad) y V89\_13 (GMR de 1,97 [IC del 97,5 %: 1,76; 2,2] en adultos ≥65 años de edad). No se dispone de datos más allá de los 12 meses.

#### Datos de reactividad cruzada en adultos

##### *Respuesta inmunitaria de reacción cruzada provocada por A/turkey/Turkey/1/2005 (clado 2.2.1)*

En los estudios de fase 2, V89\_04 y V89\_13, se evaluaron las respuestas inmunitarias frente a cinco cepas heterólogas de H5N1: A/Anhui/1/2005 (clado 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clado 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clado 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1.3) y A/Vietnam/1203/2004 (clado 1) tres semanas después de la segunda vacunación. Las GMT de IH el día 43 aumentaron entre 2 y 7,3 veces en comparación con el día 1 en los sujetos de 18 a <65 años de edad (estudio V89\_04) y entre 1,5 y 4,8 veces en los sujetos ≥65 años de edad (estudio V89\_13). El porcentaje de sujetos con seroconversión o un título de IH ≥1:40 el día 43 osciló entre el 28 % y el 64 % en los sujetos de 18 a <65 años de edad y entre el 17 % y el 57 % en los sujetos ≥65 años de edad. En la Tabla 6 se presentan los datos sobre las respuestas inmunitarias frente a las cepas heterólogas de H5N1.

**Tabla 6. Tasas de seroconversión, porcentaje de sujetos con títulos de IH ≥1:40 y cocientes de la media geométrica de los títulos (GMR) tras aH5N1c (21 días después de 2 vacunaciones) frente a cepas heterólogas de H5N1 en sujetos de 18 a <65 años de edad y ≥65 años de edad (CAC<sup>a</sup> - Estudios V89\_04 y V89\_13)**

	Adultos de 18 a menos de 65 años de edad (V89_04)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
<b>Seroconversión<sup>b</sup> (IC del 97,5 %)</b>	28 % (16; 41)	55 % (41; 69)	55 % (41; 69)	35 % (22; 49)	52 % (38; 66)
<b>Título de IH ≥1:40 (IC del 97,5 %)</b>	28 % (16; 41)	58 % (44; 71)	64 % (50; 76)	35 % (22; 49)	54 % (40; 67)
<b>GMR Día 43/Día 1<sup>c</sup> (IC del 95 %)</b>	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)
	Adultos ≥65 años de edad (V89_13)				
	N = 35				
<b>Seroconversión<sup>b</sup> (IC del 95 %)</b>	17 % (6; 36)	43 % (24; 63)	46 % (27; 66)	26 % (11; 46)	43 % (24; 63)
<b>Título de IH ≥1:40 (IC del 95 %)</b>	17 % (6; 36)	49 % (29; 68)	57 % (37; 76)	26 % (11; 46)	51 % (32; 71)
<b>GMR Día 43/Día 1<sup>c</sup> (IC del 95 %)</b>	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

<sup>a</sup> CAC: conjunto de análisis completo, sujetos que recibieron al menos una vacuna del estudio y proporcionaron datos de inmunogenicidad el día 1 y el día 43.

<sup>b</sup> La seroconversión se define como un título de IH <1:10 antes de la vacunación y un título de IH ≥1:40 después de la vacunación o un título de IH ≥1:10 antes de la vacunación y un aumento ≥4 veces el título de IH.

<sup>c</sup> Media geométrica de los títulos de IH el día 43 en comparación con el día 1.

Mediante el ensayo de microneutralización (MN) frente a las 5 cepas heterólogas, se alcanzó un aumento de al menos 4 veces respecto a los títulos basales el día 43 en el 32 % al 88 % de los sujetos de 18 a <65 años de edad, y en el 26 % al 74 % de los sujetos  $\geq 65$  años de edad. Las GMT de MN el día 43 aumentaron entre 4,8 y 34 veces en comparación con el día 1 en los sujetos de 18 a <65 años de edad (estudio V89\_04) y entre 3,7 y 12 veces en los sujetos  $\geq 65$  años de edad (estudio V89\_13).

#### *Respuesta inmunitaria tras la vacunación de refuerzo heteróloga con aH5N6c*

Se evaluó la inmunogenicidad de una vacunación de refuerzo heteróloga con aH5N6c en adultos a partir de 18 años de edad en el estudio V89\_18E1. Se trató de un estudio aleatorizado, multicéntrico y ciego para el observador, en el que los sujetos que habían recibido 2 dosis de Celldemic aproximadamente 6 años antes en el estudio V89\_18 (sujetos inmunizados) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir dos dosis de la vacuna aH5N6c, que contiene 7,5 mcg HA de A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, clado 2.3.4.4h) con adyuvante MF59, con un intervalo de 3 semanas o una dosis de la vacuna aH5N6c el día 1 y placebo salino el día 22. Los sujetos que no habían recibido Celldemic se consideraron no inmunizados. Se evaluaron los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) frente a la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 (clado 2.2.1) en los sueros obtenidos 21 días después de la segunda dosis. Los títulos de IH el día 43 en comparación con el día 1 aumentaron entre 30,8 y 31,7 veces en los sujetos inmunizados, que recibieron dos dosis de aH5N6c (grupo 1) o una dosis de aH5N6c y una dosis de placebo salino (grupo 2), respectivamente, y 2,1 veces en los sujetos no inmunizados. El porcentaje de sujetos con seroconversión o un título de IH  $\geq 1:40$  el día 43 osciló entre el 89,6 % y el 93,1 % en los sujetos inmunizados (grupos 1 y 2) y entre el 13,4 % y el 20,0 % en los sujetos no inmunizados. En la Tabla 7 se presentan los datos sobre las respuestas inmunitarias frente a la cepa heteróloga de H5N1 por grupo.

**Tabla 7. Tasas de seroconversión, porcentaje de sujetos con títulos de IH  $\geq 1:40$  y media geométrica de los múltiplos de aumento (GMFI) frente a H5N1 heteróloga tras la vacunación de refuerzo con aH5N6c (21 días después de la segunda vacunación) en adultos a partir de 18 años de edad (CPP<sup>a</sup> – estudio V89\_18E1)**

	<b>Grupo 1 (Inmunizados con H5N1: aH5N6c – aH5N6c) (N = 74)</b>	<b>Grupo 2 (Inmunizados con H5N1: aH5N6c – placebo) (N = 69)</b>	<b>Grupo 3 (No inmunizados aH5N6c – aH5N6c) (N = 95)</b>
<b>Seroconversión<sup>b</sup> (IC del 95 %)</b>	89,6 % (79,7; 95,7)	90,2 % (79,8; 96,3)	13,4 % (6,9; 22,7)
<b>Título de IH <math>\geq 1:40</math> (IC del 95 %)</b>	93,1 % (84,5; 97,7)	90,9 % (81,3; 96,6)	20,0 % (12,1; 30,1)
<b>GMFI día 43/día 1<sup>c</sup> (IC del 95 %)</b>	30,8 (23,1; 41,0)	31,7 (23,4; 43,0)	2,1 (1,6; 2,8)

<sup>a</sup> CPP: conjunto por protocolo, sujetos que recibieron correctamente 2 dosis de aH5N6c según el protocolo del estudio.

<sup>b</sup> La seroconversión se define como un título de IH  $< 1:10$  antes de la vacunación y un título de IH  $\geq 1:40$  después de la vacunación o un título de IH  $\geq 1:10$  antes de la vacunación y un aumento  $\geq 4$  veces el título de IH.

<sup>c</sup> Media geométrica de los múltiplos de aumento (GMFI): cociente de la media geométrica de los títulos de IH el día 43 en comparación con el día 1.

Mediante el ensayo de microneutralización (MN), se consiguió que el 98,6 % de los sujetos del grupo 1, el 95,7 % de los sujetos del grupo 2 y el 11,8 % de los sujetos del grupo 3 alcanzaran la seroconversión frente a la cepa heteróloga de H5N1 en el día 43. La media geométrica de los múltiplos de aumento (GMFI) fue de 51,7 en el grupo 1, 50,5 en el grupo 2 y 1,7 en el grupo 3.

#### Población pediátrica de 6 meses a menos de 18 años de edad

Se evaluaron los datos de inmunogenicidad de aH5N1c en niños de 6 meses a <18 años de edad en el estudio V89\_11. Se trató de un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico y ciego para el observador, realizado en niños de 6 meses a menos de 18 años de edad que recibieron dos dosis de

7,5 mcg HA de H5N1 con MF59 por 0,5 ml o de 3,75 mcg HA de H5N1 con MF59 por 0,25 ml, con un intervalo de 21 días.

En total, 577 sujetos de la población de análisis completo recibieron la dosis de 7,5 mcg (N = 329) o la dosis de 3,75 mcg (N = 329). Se dividió a los sujetos en tres cohortes etarias, de 6 a <36 meses de edad (N = 177), de 3 a <9 años de edad (N = 193) y de 9 a <18 años de edad (N = 207); el 53 % de los sujetos eran varones. El 73 % de los participantes eran asiáticos, el 22 % blancos y el 3 % negros o afroamericanos. Se evaluaron los títulos de anticuerpos IH frente a la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) en sueros obtenidos 21 días después de la segunda dosis en tres cohortes etarias (6 a <36 meses de edad, 3 a <9 años de edad y 9 a <18 años de edad).

Se evaluó la proporción de sujetos con seroconversión y un título de IH  $\geq 1:40$  después de la vacunación de acuerdo con criterios preespecificados. Los criterios de éxito para la proporción de sujetos con seroconversión eran que el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral debía ser  $\geq 40$  % y para la proporción de sujetos con un título de IH  $> 1:40$ , el límite inferior del IC del 97,5 % bilateral debía ser  $\geq 70$  % para las tres cohortes etarias.

En las tres cohortes etarias (6 a <36 meses de edad, 3 a <9 años de edad y 9 a <18 años de edad) se cumplieron los criterios preespecificados para la proporción de sujetos con seroconversión y un título de IH  $\geq 1:40$  21 días después de la segunda vacunación con la dosis de 7,5 mcg o de 3,75 mcg. En la Tabla 8 se presentan los datos correspondientes a la dosis recomendada.

**Tabla 8. Tasas de seroconversión, porcentaje de sujetos con títulos de IH  $\geq 1:40$  y cocientes de la media geométrica de los títulos (GMR) tras la vacunación con aH5N1c en el estudio V89\_11 (CAC<sup>a</sup>)**

<b>Formulación: 7,5 mcg HA/100 % MF59</b>				
	<b>Población general</b>	<b>Subgrupos etarios</b>		
	<b>6 meses a &lt;18 años</b>	<b>6 a &lt;36 meses</b>	<b>3 a &lt;9 años</b>	<b>9 a &lt;18 años</b>
<b>Seroconversión<sup>b</sup> (IC del 97,5 %)<sup>c</sup></b>	96 % (93-98)  N = 279	99 % (94; 100)  N = 84	98 % (92; 100)  N = 93	92 % (85; 97)  N = 102
<b>Título de IH <math>\geq 1:40</math> (IC del 97,5 %)<sup>c</sup></b>	96 % (92-98)  N = 287	98 % (92; 100)  N = 91	98 % (93; 100)  N = 94	92 % (85; 97)  N = 102
<b>GMR Día 43/Día 1<sup>d</sup> (IC del 97,5 %)<sup>c</sup></b>	262 (190-361)  N = 279	302 (192-476)  N = 84	249 (153-404)  N = 93	186 (105-328)  N = 102
<b>Formulación: 3,75 mcg HA/50 % MF59</b>				
<b>Seroconversión<sup>b</sup> (IC del 97,5 %)<sup>c</sup></b>	86 % (81-90)  N = 288	94 % (87-98)  N = 85	86 % (77-92)  N = 98	79 % (70-86)  N = 105
<b>Título de IH <math>\geq 1:40</math><sup>z</sup> (IC del 97,5 %)<sup>c</sup></b>	86 % (81-90)  N = 288	94 % (87-98)  N = 85	86 % (77-92)  N = 98	79 % (70-86)  N = 105

<b>GMR Día 43/Día 1<sup>d</sup></b> <b>(IC del 97,5 %)<sup>c</sup></b>	84 (61-116)  N = 288	116 (74-181)  N = 85	73 (44-121)  N = 98	58 (34-101)  N = 105
---	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------

<sup>a</sup> CAC: conjunto de análisis completo, sujetos que recibieron al menos una dosis de 7,5 o de 3,75 mcg de aH5N1c y proporcionaron datos de inmunogenicidad el día 1 y el día 43.

<sup>b</sup> La seroconversión se define como un título de IH <1:10 antes de la vacunación y un título de IH ≥1:40 después de la vacunación o un título de IH ≥1:10 antes de la vacunación y un aumento ≥4 veces el título de IH.

<sup>c</sup> IC del 95 % utilizado para los subgrupos etarios.

<sup>d</sup> Media geométrica de los títulos de IH el día 43 en comparación con el día 1.

La **negrita** indica que se cumplió el criterio preespecificado, es decir, un límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % bilateral para la seroconversión ≥40 %, y para la proporción de sujetos con un título de IH ≥1:40 un límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 % bilateral ≥70 %.

Se utilizó el ensayo de microneutralización (MN) para evaluar la respuesta inmunitaria frente a la cepa homóloga (A/turkey/Turkey/1/2005) en sujetos de 6 meses a <18 años de edad (N = 69) que recibieron la dosis de 7,5 mcg en el estudio V89\_11. Mediante el ensayo MN, se consiguió que el 100 % de los sujetos presentara un aumento de al menos 4 veces con respecto a los títulos basales el día 43, y que las GMT aumentaran 257 veces el día 43 en comparación con el día 1.

Se observó una reducción de los títulos de anticuerpos cuando se evaluaron 12 meses después de la serie de vacunación primaria (GMR con la dosis de 7,5 mcg: 12 [IC del 97,5 %: 8,76; 17]; con la dosis de 3,75 mcg: 5,62 [IC del 97,5 %: 4,05; 7,81]), pero los GMR seguían siendo mayores en comparación con la población adulta. No se dispone de datos más allá de los 12 meses.

#### Datos de reactividad cruzada en la población pediátrica de 6 meses a menos de 18 años de edad

##### *Respuesta inmunitaria de reacción cruzada provocada por A/turkey/Turkey/1/2005 (clado 2.2.1)*

Se evaluaron las respuestas inmunitarias en sujetos de 6 meses a menos de 18 años de edad (estudio V89\_11) frente a cinco cepas heterólogas de H5N1: A/Anhui/1/2005 (clado 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clado 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clado 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1.3) y A/Vietnam/1203/2004 (clado 1) tres semanas después de la segunda vacunación. Las GMT de IH el día 43 aumentaron entre 8 y 40 veces en comparación con el día 1. El porcentaje de sujetos con seroconversión o un título de IH ≥1:40 el día 43 osciló entre el 32 % y el 72 % en los sujetos de 6 meses a <18 años de edad. En la Tabla 9 se presentan los datos sobre las respuestas inmunitarias frente a las cepas heterólogas de H5N1.

**Tabla 9. Tasas de seroconversión, porcentaje de sujetos con títulos de IH ≥1:40 y cocientes de la media geométrica de los títulos (GMR) tras aH5N1c (21 días después de 2 vacunaciones) frente a cepas heterólogas de H5N1 en sujetos de 6 meses a <18 años de edad (CAC<sup>a</sup> - Estudio V89\_11)**

	Niños de 6 meses a <18 años de edad (V89_11)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
<b>Seroconversión<sup>b</sup></b> <b>(IC del 97,5 %)</b>	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
<b>Título de IH</b> <b>≥1:40</b> <b>(IC del 97,5 %)</b>	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
<b>GMR</b> <b>Día 43/Día 1<sup>c</sup></b> <b>(IC del 97,5 %)</b>	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

<sup>a</sup> CAC: conjunto de análisis completo, sujetos que recibieron al menos una vacuna del estudio y proporcionaron datos de inmunogenicidad el día 1 y el día 43.

<sup>b</sup> La seroconversión se define como un título de IH <1:10 antes de la vacunación y un título de IH ≥1:40 después de la vacunación o un título de IH ≥1:10 antes de la vacunación y un aumento ≥4 veces el título de IH.

<sup>c</sup> Media geométrica de los títulos de IH el día 43 en comparación con el día 1.

Los resultados del ensayo de MN frente a las 5 cepas heterólogas mostraron un importante porcentaje de sujetos pediátricos que alcanzaron un aumento de al menos 4 veces en los títulos de MN el día 43, que osciló entre el 83 % y el 100 %. Las GMT de MN el día 43 aumentaron entre 13 y 160 veces en comparación con el día 1 en los sujetos de 6 meses a <18 años de edad (estudio V89\_11).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Cloruro de potasio  
Cloruro de magnesio hexahidratado  
Fosfato disódico dihidratado  
Dihidrogenofosfato de potasio  
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

1 año

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado.  
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

0,5 ml en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón de émbolo (goma de bromobutilo) y provista de un sistema Luer Lock. No se incluyen las agujas.  
Envase de 10 jeringas precargadas. Cada jeringa precargada contiene 1 dosis de 0,5 ml.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Agitar suavemente antes de usar. Después de agitar, el aspecto normal de la vacuna es una suspensión blanca lechosa.

Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la jeringa precargada por si presenta partículas o cambio de color antes de su administración. Si se observa cualquiera de estas condiciones, no se debe administrar la vacuna.

Para utilizar la jeringa precargada y provista de un sistema Luer Lock, retire el capuchón de la punta desenroscándolo en sentido contrario a las agujas del reloj. Una vez retirado el capuchón de la punta, acople una aguja a la jeringa enroscándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee. Utilice una aguja estéril del tamaño adecuado para inyección intramuscular. Una vez que la aguja esté bloqueada, retire el protector de la aguja y administre la vacuna.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1806/001

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

Fecha de la primera autorización: 19 de abril de 2024

## **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>.



## **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**

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Seqirus Inc.  
475 Green Oaks Parkway  
Holly Springs  
NC 27540  
Estados Unidos

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

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Países Bajos

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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.

Presentación de los IPSs cuando se usa Celldemic durante una pandemia de gripe:

Durante una situación de pandemia, la frecuencia semestral de presentación de los IPSs puede no ser adecuada para monitorizar la seguridad de una vacuna pandémica para la que se esperan altos niveles de exposición en un breve periodo de tiempo. Tal situación requiere una rápida notificación de la información sobre seguridad que pueda tener las mayores implicaciones para el balance beneficio-riesgo en una pandemia. El análisis rápido de la información acumulada sobre seguridad, teniendo en cuenta el grado de exposición, será crucial para la toma de decisiones regulatorias y para la protección de la población que va a ser vacunada.

En consecuencia, tan pronto se declare la pandemia y se utilice la vacuna zoonótica, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará con mayor frecuencia IPSs simplificados con una periodicidad definida en el plan de gestión de riesgos (PGR).

#### **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).

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

## **A. ETIQUETADO**

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

### **CAJA DE LA JERINGA**

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

Cellademic suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante, preparada en cultivos celulares)

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

Una dosis (0,5 ml) contiene: antígenos de superficie del virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), inactivados, propagados en células Madin Darby Canine Kidney (MDCK) y adyuvados con MF59C.1, de la cepa:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 microgramos de hemaglutinina

Adyuvante MF59C.1: escualeno, polisorbato 80, trioleato de sorbitán, citrato de sodio y ácido cítrico.

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

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio hexahidratado, fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, agua para preparaciones inyectables. Para más información, consultar el prospecto.

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

Suspensión inyectable.

10 jeringas precargadas (0,5 ml) sin aguja

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar suavemente antes de usar.

Vía intramuscular.

#### **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**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior 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**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Países Bajos

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

EU/1/24/1806/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**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.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC  
SN  
NN



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

**ETIQUETA DE LA JERINGA**

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

Celldemic inyectable  
Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1)

IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

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

0,5 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Celldemic suspensión inyectable en jeringa precargada**

Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante, preparada en cultivos celulares)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Celldemic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Celldemic
3. Cómo se administra Celldemic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Celldemic
6. Contenido del envase e información adicional

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

Celldemic es una vacuna indicada para adultos y niños a partir de 6 meses de edad, destinada a administrarse antes o durante los brotes de virus de la gripe zoonótica (esto significa que se puede propagar de animales a seres humanos) con potencial pandémico, para prevenir la gripe causada por los virus H5N1 (gripe aviar).

Los virus de la gripe zoonótica infectan ocasionalmente a los seres humanos y pueden causar enfermedades que van desde una infección leve de las vías respiratorias altas (infección nasal y de garganta) hasta una enfermedad de tipo gripal con una rápida progresión a una neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock e incluso la muerte. Las infecciones humanas son causadas principalmente por el contacto con animales infectados, pero no se propagan fácilmente entre las personas.

Celldemic se administra antes o durante un brote de H5N1 con potencial pandémico. Contiene algunas partes del virus H5N1, que previamente ha sido inactivado para que no cause ninguna enfermedad. Cuando una persona recibe la vacuna, el sistema inmunitario reconoce las partes del virus de la vacuna como “extrañas” y genera anticuerpos contra ellas. Cuando la persona entra en contacto con el virus, estos anticuerpos, junto con otros componentes del sistema inmunitario, podrán eliminar el virus y ayudar a proteger a la persona frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede causar la gripe.

#### **2. Qué necesita saber antes de recibir Celldemic**

##### **No debe recibir Celldemic:**

- si es alérgico

- al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- a la beta-propiolactona, al polisorbato 80 o al bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), que son trazas del proceso de fabricación;
- si ha presentado una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a vacunas contra la gripe previas.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir esta vacuna.

#### ANTES de recibir esta vacuna

- Su médico o enfermero se asegurará de que dispone del tratamiento médico y de la supervisión adecuados en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica rara (una reacción alérgica muy grave con síntomas como dificultad para respirar, mareo, pulso débil y rápido y erupción cutánea) tras la administración de Celldemic.
- Debe informar a su médico o enfermero si está nervioso por el proceso de vacunación o si alguna vez se ha desmayado después de una inyección.
- Debe informar a su médico o enfermero si tiene una enfermedad aguda que incluya fiebre como síntoma. Su médico puede decidir retrasar la vacunación hasta que haya desaparecido la fiebre. Sin embargo, puede vacunarse si tiene fiebre leve o una infección leve de las vías respiratorias superiores, como un resfriado.
- Informe a su médico o enfermero si tiene algún problema de sangrado, le salen moratones con facilidad o toma algún medicamento para prevenir la formación de coágulos.
- Debe informar a su médico o enfermero si su sistema inmunitario está deteriorado o si está recibiendo algún tratamiento que afecte al sistema inmunitario, p. ej., medicamentos contra el cáncer (quimioterapia) o corticoesteroides (ver sección “Otros medicamentos y Celldemic”).
- Su médico debe informarle sobre la posibilidad de presentar convulsiones, en particular si tiene antecedentes de epilepsia.

Como ocurre con todas las vacunas, Celldemic puede no proteger completamente a todas las personas vacunadas.

### **Niños menores de 6 meses de edad**

Actualmente no se recomienda la vacuna en niños menores de 6 meses de edad, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Celldemic**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, o ha recibido recientemente alguna otra vacuna.

### **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 o enfermero antes de ponerse esta vacuna. Su médico debe evaluar los beneficios y los posibles riesgos de administrarle la vacuna.

No hay experiencia sobre el uso de Celldemic en mujeres en periodo de lactancia. No se espera que Celldemic pase a la leche materna, por lo que no se prevén efectos sobre los niños lactantes.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos de los efectos de la vacunación mencionados en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Espere a que desaparezcan estos efectos antes de conducir y utilizar máquinas.

### **Celldemic contiene sodio y potasio**

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

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

### **3. Cómo se administra Celldemic**

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

*Adultos y niños a partir de 6 meses de edad:*

Se inyectará una dosis (0,5 ml) de la vacuna en la parte superior del brazo (músculo deltoides) o en la parte superior del muslo, dependiendo de su edad y masa muscular.

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna después de un intervalo de al menos 3 semanas.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

#### **Efectos adversos muy graves**

Tras la vacunación pueden producirse reacciones alérgicas, que pueden ser graves. Informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano si presenta los siguientes signos o síntomas de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar
- mareo
- pulso débil y rápido
- erupción cutánea

Si presenta estos síntomas, puede necesitar atención médica urgente u hospitalización.

#### **Otros efectos adversos**

Otros efectos adversos que pueden producirse con Celldemic incluyen los enumerados a continuación.

*Adultos a partir de 18 años de edad*

Los siguientes efectos adversos se han producido con Celldemic en estudios clínicos en adultos, incluidas las personas de edad avanzada:

#### Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor en la zona de inyección
- Dolor muscular (mialgia)
- Dolor de las articulaciones (artralgia)
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Sensación de indisposición (malestar)

#### Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Ganas de vomitar (náuseas)
- Pérdida de apetito
- Escalofríos
- Cardenales en la zona de inyección
- Endurecimiento de la piel en la zona de inyección (induración)
- Fiebre

#### Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Hinchazón de los ganglios linfáticos (linfadenopatía)

- Mareo
- Diarrea
- Vómitos
- Erupción
- Picor (prurito)
- Enrojecimiento en la zona de inyección (eritema)
- Sangrado en la zona de inyección (hemorragia)

Los sujetos de edad avanzada, de 65 años o más, notificaron por lo general menos reacciones en comparación con los adultos más jóvenes.

#### *Niños de 6 meses a menos de 18 años de edad*

Los efectos adversos que se indican a continuación se notificaron en un estudio clínico con niños de 6 meses a menos de 18 años de edad.

#### 6 meses a menos de 6 años de edad

##### Muy frecuentes

- Apetito disminuido
- Dolor a la palpación en la zona de inyección
- Tendencia al sueño
- Irritabilidad
- Fiebre

##### Frecuentes

- Enrojecimiento en la zona de inyección (eritema)
- Endurecimiento de la piel en la zona de inyección (induración)
- Vómitos
- Diarrea

#### 6 años a menos de 18 años de edad

##### Muy frecuentes

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Apetito disminuido
- Dolor muscular (mialgia)
- Dolor de las articulaciones (artralgia)
- Dolor en la zona de inyección
- Fatiga
- Malestar general (malestar)

##### Frecuentes

- Enrojecimiento en la zona de inyección (eritema)
- Endurecimiento de la piel en la zona de inyección (induración)
- Fiebre
- Vómitos
- Diarrea

Se han notificado los siguientes efectos adversos adicionales con el uso de vacunas contra la gripe estacional en general y con una vacuna pandémica similar a Celldemic.

- Recuento de plaquetas en sangre temporalmente bajo que puede dar lugar a sangrados o moratones (trombocitopenia transitoria).

- Reacciones alérgicas que pueden cursar con dificultad respiratoria, sibilancias, inflamación de la garganta o producir una disminución peligrosa de la tensión arterial que, si no se trata, puede dar lugar a un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de un tratamiento de urgencia para estos casos.
- Trastornos neurológicos como, dolor punzante intenso o pulsátil a lo largo de uno o más nervios (neuralgia), hormigueo (parestesia), inflamación de los nervios (neuritis), ataques (convulsiones), inflamación del sistema nervioso central (encefalomielitis), un tipo de parálisis (síndrome de Guillain-Barré), desmayo (síncope) o sensación de desmayo (presíncope), tendencia al sueño (somnia).
- Latidos del corazón irregulares o fuertes (palpitaciones), latidos del corazón más rápidos de lo normal (taquicardia).
- Inflamación de los vasos sanguíneos que puede causar erupciones cutáneas, dolor de las articulaciones y problemas renales (vasculitis).
- Reacciones cutáneas generalizadas que incluyen ronchas (urticaria), erupción no específica, hinchazón anormal de la piel, generalmente alrededor de los ojos, los labios, la lengua, las manos o los pies, debido a una reacción alérgica (angioedema).
- Hinchazón extensa del miembro vacunado.
- Tos.
- Dolor en las extremidades, debilidad muscular.
- Dolor abdominal.
- Debilidad general (astenia).

### **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 Celldemic**

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

No utilice Celldemic después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

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 Celldemic**

#### **- Principio activo:**

Los principios activos de la vacuna son proteínas víricas purificadas (denominadas hemaglutinina y neuraminidasa).

Una dosis (0,5 ml) de la vacuna contiene 7,5 microgramos de hemaglutinina de la cepa del virus de la gripe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) que se ha propagado en células Madin Darby Canine Kidney (MDCK) (es el cultivo celular especial en el que se cultiva el virus de la gripe).

Adyuvante: en esta vacuna se incluye MF59C.1 como adyuvante. Los adyuvantes son sustancias incluidas en ciertas vacunas para acelerar, mejorar y/o prolongar los efectos protectores de la vacuna. MF59C.1 es un adyuvante que contiene escualeno, polisorbato 80, trioleato de sorbitán, citrato de sodio y ácido cítrico.

- Demás componentes:

Los demás componentes son: cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio hexahidratado, fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio y agua para preparaciones inyectables, ver sección 2. Celldemic contiene sodio y potasio.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Celldemic es una suspensión blanca lechosa.

Se suministra en una jeringa lista para usar, que contiene una dosis inyectable única (0,5 ml), en un envase de 10 jeringas precargadas y provistas de un sistema Luer Lock. No se incluyen las agujas.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Países Bajos

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión adecuados en el caso de que se produzca un acontecimiento anafiláctico raro tras la administración de la vacuna.

Agitar suavemente antes de usar. Después de agitar, el aspecto normal de Celldemic es de una suspensión blanca lechosa.

Se debe inspeccionar visualmente la vacuna por si presenta partículas o cambio de color antes de su administración. En caso de observarse partículas extrañas y/o cualquier cambio de aspecto físico, no se debe administrar la vacuna.

Para utilizar la jeringa precargada sin aguja y provista de un sistema Luer Lock, retire el capuchón de la punta desenroscándolo en sentido contrario a las agujas del reloj. Una vez retirado el capuchón de la punta, acople una aguja a la jeringa enroscándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee. Utilice una aguja estéril del tamaño adecuado para inyección intramuscular. Una vez que la aguja esté bloqueada, retire el protector de la aguja y administre la vacuna.