**ANEXO I**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foclivia suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal pandémica (H5N1), (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramos ** por dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos
** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

| | |
|---|---|
| Escualeno | 9,75 miligramos |
| Polisorbato 80 | 1,175 miligramos |
| Trioleato de sorbitán | 1,175 miligramos |
| Citrato de sodio | 0,66 miligramos |
| Ácido cítrico | 0,04 miligramos |

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

Foclivia puede contener restos de trazas de huevos y proteína de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona 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 en jeringa precargada.
Líquido blanco lechoso.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en una situación pandémica oficialmente declarada.

Foclivia debe utilizarse de acuerdo con las directrices oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología
Personas de 6 meses de edad o mayores: administrar dos dosis (0,5 ml cada una) con un intervalo de 21 días.

Los datos sobre una tercera dosis (dosis de refuerzo) administrada 6 meses después de la primera dosis son limitados (ver secciones 4.8 y 5.1).

Población pediátrica
No hay datos disponibles en niños menores de 6 meses.

Forma de administración
La vacuna se administra mediante inyección intramuscular, preferentemente en la cara anterolateral del muslo en los lactantes o en la región del músculo deltoides del brazo en las personas de más edad.

## 4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o restos de trazas (huevos, proteínas de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio) de esta vacuna.

Sin embargo, en una situación pandémica, puede ser apropiado administrar esta vacuna a individuos con antecedentes de reacción anafiláctica como se ha mencionado anteriormente, siempre que estén disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.
Ver sección 4.4.

## 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.

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 y a los residuos (huevos, proteínas de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio).

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

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debe ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril hasta que la fiebre desaparezca.

Personas inmunodeprimidas
Las personas inmunodeprimidas, ya sea por el uso de un tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, la infección por VIH u otras causas, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida a la inmunización activa.

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica. No existen datos sobre el uso de Foclivia administrado por vía subcutánea. Los profesionales sanitarios han de valorar los beneficios y los posibles riesgos de la administración de la vacuna en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno hemorrágico que pudieran constituir una contraindicación para la inyección intramuscular, salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo de hemorragias.

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

Es posible que la respuesta inmunitaria protectora no se produzca en todos los receptores de la vacuna.

Se ha observado cierto grado de respuesta inmunitaria de reactividad cruzada frente a virus H5N1 de clados diferentes a los de la cepa vacunal. Sin embargo, se desconoce el grado de protección que se puede obtener frente a las cepas H5N1 de otros clados (ver sección 5.1).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el intercambio de Foclivia con otras vacunas monovalentes H5N1.

Aunque no hay datos disponibles relacionados con el uso de Foclivia, se han notificado casos de convulsión con y sin fiebre en sujetos vacunados con Focetria, una vacuna pandémica H1N1 adyuvada con MF59.1 similar a Foclivia.

La mayoría de las convulsiones febriles ocurrieron en pacientes pediátricos. Algunos casos se observaron en pacientes con antecedentes de epilepsia. Se debe prestar especial atención a los pacientes que sufren de epilepsia y el médico debe informar a estos pacientes (o a sus padres) sobre la posibilidad de experimentar convulsiones. (ver sección 4.8).

Se puede producir un síncope (desvanecimiento) después, o incluso antes, de una vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Puede verse acompañado de varios signos neurológicos como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos clónicos tónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante que se lleven a cabo los procedimientos para evitar las lesiones producidas por la pérdida de conocimiento.

Excipientes con efecto conocido
*Sodio*
Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

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

La coadministración de Foclivia con vacunas no adyuvadas contra la gripe estacional es posible, y la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes.

No existen datos sobre la coadministración de Foclivia con otras vacunas distintas de las vacunas no adjuvadas contra la gripe estacional. Si se considera la co-administración con otra vacuna, la inmunización debe efectuarse en miembros distintos. Se debe observar que las reacciones adversas pueden intensificarse.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos limitados de mujeres que se quedaron embarazadas a lo largo de los ensayos clínicos con Foclivia u otras vacunas pandémicas similares adyuvadas con MF59C.1 fueron insuficientes para informar acerca de los riesgos asociados a la vacuna en el embarazo.

No obstante, se calcula que durante la pandemia de H1N1 de 2009 más de 90.000 mujeres fueron vacunadas durante el embarazo con Focetria (una vacuna pandémica H1N1 similar a Foclivia) que contiene la misma cantidad de MF59C.1 que Foclivia. Los acontecimientos adversos notificados de forma espontánea durante la poscomercialización y un estudio intervencional no sugieren efectos dañinos directos o indirectos de la exposición a Focetria durante el embarazo. Además, dos grandes estudios observacionales diseñados para evaluar la seguridad de la exposición a Focetria durante el embarazo mostraron que no hubo un aumento en los índices de diabetes gestacional, preeclampsia, abortos, nacidos muertos, bajo peso al nacer, prematuros, muertes neonatales y malformaciones congénitas en casi 10.000 mujeres embarazadas vacunadas y su descendencia en comparación con los controles no vacunados.

Los profesionales sanitarios necesitan valorar los beneficios y los posibles riesgos de administrar la vacuna Foclivia a embarazadas, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Lactancia
No se dispone de datos sobre el uso de Foclivia durante la lactancia. Se deben considerar los posibles beneficios y riesgos para la madre y el lactante antes de administrar Foclivia.

Fertilidad
No se dispone de datos relativos a la fertilidad humana. En un estudio realizado en conejas, no se observó toxicidad de Foclivia para la reproducción ni el desarrollo fetal (ver sección 5.3). La fertilidad en los machos no se ha estudiado en animales.

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

La influencia de Foclivia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

*Resumen del perfil de seguridad*

Se ha evaluado la seguridad de la vacuna H5N1 combinada con el adyuvante MF59C.1 (7,5 o 15 microgramos de hemaglutinina, HA) con la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 o la A/Vietnam/1194/2004 en nueve ensayos clínicos con sujetos sanos en los que participaron 5055 adultos, personas de edad avanzada y niños. Participaron 4041 sujetos adultos de entre 18 y 60 años de edad y 540 sujetos de edad avanzada de 61 años o más. En la población pediátrica se incluyeron 214 sujetos de 6 a 35 meses de edad, 167 sujetos de 3 a 8 años de edad y 93 sujetos de 9 a 17 años de edad.

El perfil de seguridad global fue similar entre las poblaciones adulta, de edad avanzada y pediátrica.

Los ensayos clínicos en 383 sujetos que recibieron la vacuna adyuvada MF59C.1 con una cepa H1N1, H5N3 o H9N2 mostraron un perfil de seguridad similar al de los ensayos con H5N1.

Con independencia de la dosis de antígeno, subtipo de antígeno o grupo de edad, la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas tras la administración fueron de corta duración, aparecieron poco después del momento de la vacunación y fueron de intensidad leve o moderada. En todos los ensayos hubo una tendencia hacia una menor notificación de reacciones adversas locales después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

*Tabla de reacciones adversas*

En adultos de 18 a 60 años, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (59 %), mialgia (34 %), cefalea (26 %), enrojecimiento en la zona de inyección (24 %), fatiga (24 %), induración de la zona de inyección (21 %), hinchazón de la zona de inyección (15 %), escalofríos (13 %) y malestar (13 %).

En sujetos de edad avanzada (≥61 años), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (35 %), mialgia (24 %), enrojecimiento en la zona de inyección (17 %), cefalea (16 %), escalofríos (12 %), fatiga (10 %) y malestar (10 %).

En niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (95 %), cefalea (61 %), mialgia (60 %), fatiga (41 %), enrojecimiento en la zona de inyección (60 %), induración de la zona de inyección (34 %), hinchazón de la zona de inyección (34 %), malestar (32 %), náuseas (25 %), sudoración (18 %), escalofríos (19 %), diarrea (18 %) y equimosis en la zona de inyección (16 %).

En lactantes y niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron enrojecimiento en la zona de inyección (62 %), irritabilidad (57 %), dolor a

la palpación (55 %), llanto inusual (48 %), somnolencia (45 %), induración de la zona de inyección (38 %), hinchazón de la zona de inyección (37 %), cambio en los hábitos alimentarios (36 %), diarrea (34 %), fiebre (27 %), equimosis en la zona de inyección (19 %), vómitos (10 %), sudoración (10 %) y sudoración inusual (10 %).

Las reacciones adversas solicitadas y no solicitadas notificadas después de cualquier dosis de la vacuna (es decir, primera, segunda o de refuerzo) en sujetos de todas las edades se enumeran de acuerdo con la siguiente convención MedDRA de frecuencia y clasificación por órganos y sistemas: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000).

| **Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA** | **Muy frecuentes (≥1/10)** | **Frecuentes (≥1/100 a <1/10)** | **Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)** | **Raras (≥1/10 000 a <1/1000)** |
|---|---|---|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | | Anafilaxia |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Cambios en los hábitos alimentarios[1] | Pérdida de apetito | | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | | | |
| **Trastornos gastrointestinales** | Náuseas[3], diarrea[3], vómitos[3] | | | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Sudoración[3], sudoración inusual[1] | | Urticaria | |
| **Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Mialgia | Artralgia | | |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Inflamación en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, dolor a la palpación en la zona de inyección[1], induración de la zona de inyección, enrojecimiento en la zona de inyección, equimosis en la zona de inyección[3], fatiga, escalofríos/tiritona, malestar, somnolencia[1], irritabilidad[1], llanto inusual[1], | Hemorragia en la zona de inyección | | |

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Muy frecuentes (≥1/10) | Frecuentes (≥1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) | Raras (≥1/10 000 a <1/1000) |
|---|---|---|---|---|
| | fiebre[4] | | | |

[1] Notificadas únicamente en sujetos pediátricos de 6 a 35 meses.
[3] Notificadas como "frecuentes" en la población adulta (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años).
[4] Fiebre: notificada como "muy frecuente" únicamente en sujetos pediátricos de 6 meses a 8 años. Notificada como "frecuente" en adolescentes y adultos de 9 a 60 años de edad y como "poco frecuente" en la población de edad avanzada (≥61 años).

La mayoría de estas reacciones generalmente desaparecen al cabo de 3 días sin tratamiento.

*Ensayos clínicos en poblaciones especiales*

Las reacciones adversas en poblaciones especiales han sido evaluadas en dos ensayos clínicos, V87_25 y V87_26, con sujetos adultos (18-60 años) y de edad avanzada (≥61 años) que estaban sanos o presentaban enfermedades subyacentes o enfermedades inmunosupresoras.

En los estudios V87_25 y V87_26, la seguridad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en los sujetos adultos y de edad avanzada sanos concordaba con los datos de seguridad existentes de ensayos clínicos anteriores. Sin embargo, en los sujetos inmunodeprimidos de 18 a 60 años de edad, se notificaron unas tasas ligeramente más altas de náuseas (13,0 %). Además, se notificaron unas tasas más altas de artralgia (de hasta 23,3 %) tanto en los sujetos adultos y de edad avanzada inmunodeprimidos como en los que presentaban afecciones médicas subyacentes.

Las siguientes reacciones adversas declaradas se recogieron adicionalmente en estos dos estudios y se notificaron con las siguientes frecuencias en los sujetos que recibieron H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, independientemente de su edad o estado de salud: diarrea (hasta el 11,9 %), pérdida del apetito (hasta el 10,9 %) y vómitos (hasta el 1,7 %). En ambos estudios, los sujetos con afecciones inmunosupresoras o médicas subyacentes comunicaron mayores frecuencias de diarrea, pérdida del apetito y vómitos en comparación con los sujetos sanos (independientemente de la edad).

Vigilancia poscomercialización

No se dispone aún de experiencia poscomercialización con Flocivia.

Además de los acontecimientos adversos enumerados de los estudios clínicos, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos a partir de la vigilancia poscomercialización con H1N1v (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 y se fabrica con el mismo proceso que Foclivia).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico
Reacciones alérgicas, anafilaxia, que incluye disnea, broncoespasmo, edema laríngeo que, en raras ocasiones, pueden desencadenar un shock.

Trastornos del sistema nervioso
Mareo, somnolencia, síncope, presíncope, neuralgia, parestesia, convulsiones y neuritis.

Trastornos cardiacos
Palpitación, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos.

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones cutáneas generalizadas como prurito, erupción cutánea no específica, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Astenia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización con vacunas trivalentes estacionales no adyuvadas en todos los grupos de edad y con una vacuna trivalente antigripal estacional adyuvada de subunidades con MF59C.1, autorizada para el uso en personas mayores de 65 años:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia (en algunos casos recuentos de plaquetas reversibles inferiores a 5000/mm³).

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

Trastornos vasculares
Vasculitis, que puede estar asociada a afectación renal transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritema multiforme.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Inflamación extensa de la extremidad inyectada de más de una semana de duración, reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana).

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 pertinente incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

*Eficacia y seguridad clínicas*

Las vacunas de preparación pandémicas contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como "nuevos" y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación es inmunológicamente virgen. Los datos obtenidos con una vacuna de preparación para una pandemia apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: los datos de eficacia y seguridad clínicas obtenidos con las vacunas de preparación para una pandemia son relevantes para las vacunas pandémicas.

Respuesta inmunitaria a la vacuna H5N1 combinada con el adyuvante MF59C.1 con la cepa A/Vietnam/1194/2004 o A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultos (de 18 a 60 años)

Se realizó un ensayo clínico de fase II (V87P1) con vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el que participaron 312 adultos sanos. Se administraron dos dosis de la vacuna conteniendo 7,5 microgramos de hemaglutinina (HA)/dosis) con un intervalo de tres semanas a 156 sujetos. Se evaluó la inmunogenicidad en 149 sujetos.

En un ensayo clínico de fase III (V87P13) se incluyeron 2693 sujetos adultos, y a 2566 de ellos se les administró dos dosis de vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 que contenía 7,5 microgramos de HA de A/Vietnam/1194/2004/dosis con un intervalo de tres semanas. Se evaluó la inmunogenicidad en un subconjunto (N = 197) de sujetos.

En un tercer ensayo clínico (V87P11) 194 sujetos adultos recibieron dos dosis de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 conteniendo 7,5 microgramos de HA de A / turkey/Turkey/1/2005/dosis administradas con tres semanas de diferencia. Se evaluó la inmunogenicidad en un 182 sujetos.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 y frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en adultos medidos mediante el ensayo de hemólisis radial simple (SRH) fue como sigue:

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 149 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 197 | Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N = 182 |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 85 % (79-91) | 91 % (87-95) | 91 % (85-94) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 85 % (78-90) | 78 % (72-84) | 85 % (79-90) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 7,74 (6,6-9,07) | 4,03 (3,54-4,59) | 6 (5,2-6,93) |

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 69 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 128 | - |
|---|---|---|---|
| Estado serológico inicial | <4 $mm^2$ | ≥4 $mm^2$ | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 87 % (77-94) | 94 % (88-97) | - |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 87 % (77-94) | 73 % (65-81) | - |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 8,87 (7,09-11) | 2,71 (2,38-3,08) | - |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

*** Cocientes de las medias geométricas (GMR) de SRH.

Los resultados mediante microneutralización (MN) frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan del 67 % (60-74) al 85 % (78-90) y del 65 % (58-72) al 83 % (77-89), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacunación determinada mediante MN concuerda con los resultados obtenidos con el ensayo de SRH.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 85 % (79-90) y del 93 % (89-96), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna evaluada mediante el ensayo de MN está en línea con los resultados obtenidos por SRH.

Se determinó la persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población mediante ensayos de inhibición de hemoaglutinación (HI), SRH y MN. En comparación con los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación, los títulos de anticuerpos en el día 202 se redujeron de 1/5 a ½ respecto a sus niveles anteriores.

Personas de edad avanzada (≥61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 y A/turkey/Turkey/1/2005) en sujetos de 61 años y mayores (un número limitado de sujetos eran mayores de 70 años; N = 123) medidas por SRH y evaluadas en dos estudios clínicos fueron las siguientes:

| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 84 [a] | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 210 [b] | Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N = 132[c] |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 80 % (70-88) | 82 % (76-87) | 82 % (74-88) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 70 % (59-80) | 63 % (56-69) | 70 % (61-77) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 4,96 (3,87-6,37) | 2,9 (2,53-3,31) | 3,97 (3,36-4,69) |

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 66 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 143 |
|---|---|---|
| Estado serológico inicial | <4 $mm^2$ | ≥4 $mm^2$ |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 82 % (70-90) | 82 % (75-88) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 82 % (70-90) | 54 % (45-62) |

| | | |
|---|---|---|
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 8,58 (6,57-11) | 1,91 (1,72–2,12) |

[a] Edades 62-88 años; [b] edades 61-68 años; [c] edades 61-89 años.
* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.

Los resultados mediante MN frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan del 57 % (50-64) al 79 % (68-87) y del 55 % (48-62) al 58 % (47-69), respectivamente. Los resultados mediante MN, de forma análoga a los resultados por SRH, mostraron una respuesta inmunitaria intensa tras la finalización de la serie de primovacunación en la población de personas de edad avanzada.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 68 % (59-75) y 81 % (74-87), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna evaluada mediante el ensayo de MN es similar a los resultados obtenidos por SRH.

La persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población, determinada mediante HI, SRH y MN, se redujo de ½ a 1/5 de los niveles posvacunación en el día 202 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación determinada por las pruebas de HI, SRH, y MN. Hasta un 50 % (N = 33) de las personas de edad avanzada de 62 a 88 años de edad inmunizadas con la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el ensayo V87P mantuvieron seroprotección a los seis meses.

Se administró una tercera dosis (dosis de refuerzo) de la vacuna H5N1 combinada con MF59C.1 6 meses después de la serie de primovacunación. Los resultados se muestran por SRH.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 medidos por SRH fueron los siguientes:

| | Estudio V87P1 Adultos A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis | Estudio V87P2 Adultos A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis | Estudio V87P1 Personas de edad avanzada A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis |
|---|---|---|---|
| SRH | N = 71 | N = 13 | N = 38 |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 89 % (79-95) | 85 % (55-98) | 84 % (69-94) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 83 % (72-91) | 69 % (39-91) | 63 % (46-78) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 5,96 (4,72-7,53) | 2,49 (1,56-3,98) | 5,15 (3,46-7,66) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.

- <u>Datos de apoyo en poblaciones de adultos y personas de edad avanzada</u>

En dos estudios de dosificación 80 adultos recibieron una vacuna de preparación pandémica adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/pato/Singapur/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 microgramos de HA/dosis) con una separación de tres semanas.

Se ensayaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1.

Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100 % de los sujetos lograron seroprotección y el 100 % se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 microgramos. Se halló que la vacuna H5N3 con adyuvante MF59C.1 también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna conteniendo la cepa H9N2 (A/pollo/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 microgramos de HA/dosis) con y sin adyuvante MF59C.1 con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de HI mostraron que el 92 % de los sujetos lograron seroprotección y el 75 % se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 microgramos.

Reactividad cruzada

*Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada inducida por H5N1 A/Vietnam/1194/2004 frente a A/turkey/Turkey/1/2005 y A/Indonesia/5/2005*

Adultos (entre 18 y 60 años)

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a las cepas A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clado 2.2.1) y A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) tanto después de la segunda como de la tercera dosis, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 1 frente a las cepas de clado 2.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 después de la segunda dosis en adultos de 18 a 60 años medidos por SRH y HI fueron los siguientes:

| | Anticuerpo anti-HA | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194 /2004 21 días después de la 2ª dosis N = 70 | Estudio V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 días después de la 2ª dosis N = 60 | Estudio V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 días después de la 2ª dosis N = 30 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 días después de la 2ª dosis N = 197 |
|---|---|---|---|---|---|
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 70 % (58-80) | 65 % (52-77) | 90 % (73-98) | 59 % (52-66) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | NP‡ | 65 % (52-77) | 86 % (68-96) | 49 % (42-56) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | NP ‡ | 4,51 (3,63-5,61) | 7,67 (6,09-9,67) | 2,37 (2,1-2,67) |
| | | N = 69 | N = 60 | N = 30 | N = 197 |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 36 % (25-49) | 28 % (17-41) | 24 % (10-44) | 23 % (18-30) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | NP ‡ | 28 % (17-41) | 21 % (8-40) | 19 % (14-25) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | NP ‡ | 2,3 (1,67-3,16) | 1,98 (1,22-3,21) | 1,92 (1,64-2,25) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.
ǂ En V87P1: valor basal no analizado.
° medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° GMR de HI.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos V87P12, V87P3 y V87P13 en la Tabla anterior indicaron unas tasas de seroprotección y seroconversión frente a la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendidas entre el 10 % (2-27) y el 39 % (32-46) y el 10 % (2-27) y el 36 % (29-43), respectivamente. Los resultados de MN determinaron un GMR para la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendido entre 1,59 y 2,95.

Personas de edad avanzada (≥61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/05 después de la segunda dosis en sujetos de edad avanzada de ≥61 años de edad, determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

| | Anticuerpo anti-HA | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004<br><br>21 días después de la 2ª dosis<br>N = 37 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004<br><br>21 días después de la 2ª dosis<br>N = 207 |
|---|---|---|---|
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 57 % (39-73) | 20 % (18-23) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | NP*** | 48 % (41-55) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)** | NP*** | 1,74 (1,57-1,94) |
| | | N = 36 | N = 208 |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 36 % (21-54) | 25 % (19-32) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | NP *** | 19 % (14-25) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | NP *** | 1,79 (1,56-2,06) |

* Medida mediante el ensayo SRH ≥25 $mm^2$.
** Cocientes de las medias geométricas de SRH.
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° Cocientes de las medias geométricas de HI.
*** En V87P1: valor basal no analizado.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos de la Tabla anterior indicaron una tasa de seroprotección frente a A/turkey/Turkey/05 que oscilaba entre el 11 % (3-25) (estudio V87P1) y el 30 % (24-37) (estudio V87P13), y una tasa de seroconversión del 25 % (19-31) para el estudio V87P13. Los resultados de MN en el estudio V87P13 determinaron un GMR frente a A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78-2,26).

*Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada inducida por A/turkey/Turkey/1/2005 frente a A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004*

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a la cepa A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) en el Estudio V87P11 después de la segunda vacunación, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 2.2.1 frente a las cepas de clado 2.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004 después de la segunda dosis en adultos (18-60 años) y personas de edad avanzada (≥61 años), determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

| Anticuerpo anti-HA | | V87P11 Adultos (18-60 años) N = 182 | | V87P11 Personas de edad avanzada (61-89años)[a] N = 132 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | A/Indonesia/ 5/2005 | A/Vietnam/ 1194/2004 | A/Indonesia/ 5/2005 | A/Vietnam/ 1194/2004 |
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 83 (77-88) | 62 (54-69) | 61 (52-69) | 45 (37-54) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 79 (72-85) | 60 (53-68) | 64 (56-73) | 44 (35-53) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 6,24 (5,44-7,16) | 4,45 (3,85-5,14) | 3,87 (3,31-4,53) | 3,03 (2,56-3,58) |
| | | N = 194 | | N = 148 | |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 50 (43-57) | 47 (40-55) | 34 (26-42) | 39 (31-48) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | 49 (42-56) | 44 (37-51) | 32 (25-41) | 34 (26-42) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | 4,71 (3,74-5,93) | 4,25 (3,36-5,37) | 2,69 (2,18-3,32) | 2,8 (2,2-3,55) |

[a] Rango de edad real de la población inscrita.
* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° GMR de HI.

Los resultados de MN para A/Indonesia/5/2005 revelaron una tasa de seroprotección del 38 % (31-45) en adultos (18-60 años) y del 14 % (8-20) en personas de edad avanzada (≥61 años); una tasa de seroconversión del 58 % (50-65) en adultos y del 30 % (23-38) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 4,67 (3,95-5,56) en adultos y de 2,19 (1,86-2,58) en personas de edad avanzada.

Los resultados de MN para A/Vietnam/1194/2004 revelaron una tasa de seroprotección del 10 % (6-16) en adultos (18-60 años) y del 6 % (3-11) en personas de edad avanzada (≥61 años); una tasa de seroconversión del 19 % (13-25) en adultos y del 7 % (4-13) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 1,86 (1,63-2,12) en adultos y de 1,33 (1,17-1,51) en personas de edad avanzada.

Memoria inmunitaria a largo plazo con una dosis de refuerzo:

Una sola vacunación con la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 indujo una respuesta serológica elevada y rápida en sujetos primovacunados entre 6 y 8 años antes con dos dosis de una vacuna diferente con la misma formulación aunque basada en la cepa H5N3.

En un ensayo clínico de fase I (V87P3), se administraron dos dosis de refuerzo de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 a adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años que habían recibido primovacunación con 2 dosis de vacuna frente a la cepa H5N3 A/Duck/Singapore/97 adyuvada con MF59 entre 6 y 8 años antes. Los resultados obtenidos de SRH tras la administración de la primera dosis, que simulan la primovacunación prepandémica

seguida de una dosis única de refuerzo heteróloga, revelaron unas tasas de seroprotección y de seroconversión del 100 % (74-100), así como un aumento de 18 veces en el área SRH (GMR).

Pautas de vacunación alternativas:

En un ensayo clínico para evaluar 4 pautas de vacunación diferentes en 240 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 60 años, a los que se administró la segunda dosis 1, 2, 3 o 6 semanas después de la primera dosis de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, todos los grupos de pautas de vacunación alcanzaron niveles elevados de anticuerpos según el ensayo SRH en todas las pautas estudiadas 3 semanas después de la administración de la segunda dosis. Las tasas de seroprotección de SRH oscilaron entre el 86 % y el 98 %, la seroconversión entre el 64 % y el 90 % y el GMR entre 2,92 y 4,57. La magnitud de la respuesta inmunitaria fue menor en el grupo que recibió la segunda dosis una semana después y mayor en los grupos con intervalos de administración más prolongados.

Sujetos con afecciones inmunosupresoras o médicas subyacentes:

La inmunogenicidad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos adultos (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años) con afecciones médicas subyacentes (Estudio V87_25) o afecciones inmunosupresoras (principalmente sujetos infectados por el VIH) (Estudio V87_26) en comparación con adultos sanos (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años), se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados de fase III (con una vacuna estacional inactivada trivalente antigripal adyuvada de subunidades con MF59 para su uso en personas de edad avanzada de 65 años de edad o mayores como comparador). En los ensayos V87_25 y V87_26, 96 y 67 sujetos, respectivamente, tenían más de 70 años. En ambos ensayos, se demostró la inmunogenicidad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mediante los análisis de HI, SRH y MN después de la primera y segunda dosis.

El área media geométrica*, la tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** del anticuerpo anti-HA frente al virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 medidos mediante ensayos de SRH 21 días después de la segunda dosis fueron los siguientes:

| Estudio V87_25 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Adultos (20 a 60 años)[a] | Adultos (19 a 60 años)[a] | Ancianos (61 a 84 años)[a] | Ancianos (61 a 79 años)[a] |
| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Enfermedades N = 140 | Sanos N = 57 | Enfermedades N = 143 | Sanos N = 57 |
| Área media geométrica (IC 95 %)* | 31,07 (27,43-35,19) | 58,02 (48,74-69,06) | 29,34 (26,07-33,01) | 27,78 (22,57-34,18) |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 65,00 (56,5-72,9) | 89,47 (78,5-96) | 58,74 (50,2-66,9) | 57,89 (44,1-70,9) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 72,86 (64,7-80) | 98,25 (90,6-99,96) | 64,34 (55,9-72,2) | 66,67 (52,9-78,6) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 3,33 (2,94-3,77) | 6,58 (5,53-7,83) | 2,37 (2,10-2,66) | 2,96 (2,41-3,64) |
| Estudio V87_26 | | | | |
| | Adultos (20 a 60 años)[a] | Adultos (18 a 59 años)[a] | Ancianos (61 a 84 años)[a] | Ancianos (61 a 91 años)[a] |
| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Inmunodepri-midos N = 143 | Sanos N = 57 | Inmunodepri-midos N = 139 | Sanos N = 62 |
| Área media geométrica (IC 95 %)* | 26,50 (22,49-31,22) | 48,58 (40,01-58,99) | 26,85 (23,01-31,33) | 23,91 (18,89-30,26) |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 60,84 (52,3-68,9) | 87,72 (76,3-94,9) | 58,99 (50,3-67,3) | 53,23 (40,1-66) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 61,54 (53-69,5) | 89,47 (78,5-96) | 64,75 (56,2-72,7) | 56,45 (43,3-69) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 3,16 (2,69-3,73) | 7,10 (5,85-8,62) | 3,15 (2,70-3,68) | 2,83 (2,24-3,58) |

a Rango de edad real de la población inscrita.
* Medido mediante el ensayo SRH seroprotección: área SRH ≥25 $mm^2$, seroconversión: área SRH ≥25 $mm^2$ para sujetos con un área SRH al inicio ≤4 $mm^2$ o un incremento mínimo del 50 % en el área SRH en sujetos con >4 $mm^2$.
** Cocientes de las medias geométricas de SRH.

Los resultados de HI de los dos estudios clínicos revelaron valores más bajos que los notificados en estudios anteriores. Las tasas de seroconversión con respecto a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 oscilaron entre el 37,50 % y el 43,10 % en adultos sanos, y entre el 19,18 % y el 26,47 % en adultos con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 21,43 % y el 30,65 % en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 24,49 % y el 27,86 % en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

Los resultados de MN frente a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroconversión del 66,67 % en adultos sanos, que oscila entre el 33,57 % y el 54,14 % en adultos con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 24,39 % y el 29,03 % en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 31,65 % y el 39,42 % en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

En ambos estudios V87_25 y V87_26, los niveles más bajos de anticuerpos (medidos por ensayos de HI, SRH y MN) y las tasas reducidas de seroprotección en sujetos adultos y ancianos (≥61 años de edad) con enfermedades o afecciones inmunosupresoras subyacentes, sugieren que H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 puede no provocar el mismo nivel de protección contra la cepa

A/H5N1 en comparación con los adultos sanos (ver sección 4.4). Estos estudios proporcionaron datos de inmunogenicidad limitados en los sujetos con algunas afecciones médicas subyacentes (en particular, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular periférica) e inmunsupresoras (en particular, receptores de trasplantes y pacientes bajo tratamiento oncológico). En estos ensayos, también se midieron unos niveles más bajos de anticuerpos y unas tasas de seroprotección reducidas contra el virus homólogo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos de edad avanzada sanos, en comparación con los adultos sanos, aunque los estudios anteriores mostraron la inducción de respuestas suficientemente inmunogénicas contra las cepas del virus H5N1 (en cuanto a la información sobre los ancianos, véase más arriba).

Población pediátrica

Se evaluó la inmunogenicidad de aH5N1 en la población pediátrica en los estudios V87P6 y V87_30.

Se llevó a cabo el estudio V87P6 con una vacuna H5N1 A/Vietnam/1194/2004 adyuvada con MF59C.1 en 471 niños de 6 meses a 17 años. Se administraron dos dosis de 7,5 microgramos con un intervalo de tres semanas y una tercera dosis 12 meses después de la primera dosis. Tres semanas después de la administración de la segunda dosis (día 43), en todos los grupos de edad (es decir, 6 a 35 meses, 3 a8 años y 9 a 17 años) se obtuvieron títulos altos de anticuerpos frente a A/Vietnam/1194/2004 determinados por los ensayos de SRH e HI como se detalla en la tabla siguiente.

| | | **Niños de 6 a 35 meses** | **Niños de 3 a 8 años** | **Adolescentes de 9 a 17 años** |
|---|---|---|---|---|
| | | **N = 134** | **N = 91** | **N = 89** |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* Día 43 | 97 % (92-99) | 97 % (91-99) | 89 % (80-94) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 97 % (92-99) | 97 % (91-99) | 89 % (80-94) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 129 (109-151) | 117 (97-142) | 67 (51-88) |
| SRH | | **N = 133** | **N = 91** | **N = 90** |
| | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° Día 43 | 100 % (97-100) | 100 % (96-100) | 100 % (96-100) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)°° Día 43 | 98 % (95-100) | 100 % (96-100) | 99 % (94-100) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°°° Día 43 respecto al día 1 | 16 (14-18) | 15 (13-17) | 14 (12-16) |

* La seroprotección se definió como un título de HI ≥1:40.

** La seroconversión se definió como un título no detectable a ≥1:40, o aumento de 4 veces a partir de un título del día 1 detectable.

*** Cocientes de medias geométricas de HI.

° Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
°° La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
°°° Cocientes de medias geométricas de SRH.

Los resultados mediante MN frente a A/Vietnam/1194/2004 muestran una tasa de seroprotección del 99 % (IC 95 %: 94 a 100), una tasa de seroconversión del 97 % (IC 95 %: 91 a 99) al 99 % (IC 95 %: 96 a 100) y un GMR de 29 (IC 95 %: 25 a 35) a 50 (IC 95 %: 44 a 58).

El estudio V87_30 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico y ciego para los observadores, para determinar la inmunogenicidad de seis formulaciones de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 y la proporción de adyuvante MF59. En este estudio, se dividió a 420 sujetos pediátricos de 6 meses a 8 años de edad en dos cohortes por edad: 6 a 35 meses de edad (N = 210) y 3 a 8 años de edad (N = 210).

La vacuna se administró en dos inyecciones separadas con un intervalo de 3 semanas. Se determinaron los niveles de anticuerpos frente a A/turkey/Turkey/1/2005 mediante ensayos de HI y MN tres semanas después de la segunda vacunación (día 43). A continuación se presenta la respuesta inmunológica para la formulación aprobada (7,5 microgramos de HA con 100 % de adyuvante MF59, dosis de 0,5 ml) y para la formulación del estudio con la mitad del contenido de antígeno (3,75 microgramos de HA con 100 % de adyuvante MF59, dosis de 0,5 ml).

| **Formulación** | | **7,5 microgramos de HA/ 100 % de adyuvante MF59** | | **3,75 microgramos de HA/ 100 % de adyuvante MF59** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Grupos de edad** | | **(6 a 35 meses)** | **(3 a 8 años)** | **(6 a 35 meses)** | **(3 a 8 años)** |
| | | **N = 31** | **N = 36** | **N = 36** | **N = 33** |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* Día 43 | 87 % (70-96) | 86 % (71-95) | 86 % (71-95) | 88 % (72-97) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 87 % (70-96) | 86 % (71-95) | 86 % (71-95) | 88 % (72-97) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 24 (14-40) | 22 (14-34) | 31 (19-51) | 20 (13-31) |
| MN | % con título ≥1:40 (IC 95 %) Día 43 | 100 % (89-100) | 100 % (90-100) | 100 % (90-100) | 100 % (89-100) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 100 % (89-100) | 100 % (90-100) | 100 % (90-100) | 100 % (89-100) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 165 (117-231) | 125 (92-171) | 214 (156-294) | 132 (95-182) |

* La seroprotección se definió como un título de HI ≥1:40.
** La seroconversión se definió como un título no detectable a ≥1:40, o aumento de 4 veces a partir de un título del día 1 detectable.
*** Cocientes de medias geométricas de títulos.

Resultados de inmunogenicidad con Focetria H1N1v (Estudio V111_03):
La tasa de seroprotección y la de seroconversión medidas en el ensayo HI y el factor de seroconversión expresado como los cocientes de la medias geométricas de HI para anticuerpos anti-HA frente a H1N1 tras la administración de una y dos dosis de 7,5 microgramos de Focetria se evaluó en 70 niños y adolescentes (9 a 17 años), 60 niños (3 a 8 años), 58 niños (12 a 35 meses) y 49 lactantes (6 a 11 meses). Los criterios de inmunogenicidad del CHMP establecidos para la población adulta (18 a 60 años) se obtuvieron tras la primera y la segunda dosis en todos los estratos de edad (tanto en la población general como en el subgrupo seronegativo al inicio).

La Agencia Europea de Medicamentos ha pospuesto la obligación de presentar los resultados de los estudios con Foclivia en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en la vacunación activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A. Ver sección 4.2 para obtener información acerca del uso en pediatría.

Foclivia se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales".
Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Foclivia y con la vacuna de la gripe estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local, de fertilidad femenina y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo (hasta el final del periodo de lactancia).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Cloruro de potasio,
Potasio dihidrógeno fosfato,
Fosfato de disodio dihidrato,
Cloruro de magnesio hexahidrato,
Cloruro de calcio dihidrato,
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 ºC y 8 ºC). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón-émbolo (caucho de bromobutilo). Envases de 1 y 10x con o sin aguja. Las jeringas sin aguja tienen un sistema Luer Lock.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar suavemente antes de usar.

Después de agitar, la apariencia normal de Foclivia es una suspensión de color blanco lechoso.

Inspeccione visualmente la suspensión antes de la administración. En caso de que contenga partículas y/o tenga un aspecto anormal, la vacuna se debe desechar.

Cuando se use una jeringa precargada suministrada sin aguja provista con sistema Luer Lock, quite la tapa de la punta desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj. Una vez que ha quitado la tapa, acople una aguja en la jeringa enroscando en el sentido de las agujas del reloj hasta que encaje. Una vez que la aguja está colocada en su sitio, elimine el protector de la aguja y administre la vacuna. Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

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

EU/1/09/577/001-002
EU/1/09/577/005-006

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

Fecha de la primera autorización: 19 de octubre de 2009
Fecha de la última renovación: 27 de junio de 2014

## 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 http://www.ema.europa.eu/.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foclivia suspensión inyectable
Vacuna antigripal pandémica (H5N1), (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramos ** por dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos
** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

| | |
|---|---|
| Escualeno | 9,75 miligramos |
| Polisorbato 80 | 1,175 miligramos |
| Trioleato de sorbitán | 1,175 miligramos |
| Citrato de sodio | 0,66 miligramos |
| Ácido cítrico | 0,04 miligramos |

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

Foclivia puede contener restos de trazas de huevos y proteína de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona 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.
Líquido blanco lechoso.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en una situación pandémica oficialmente declarada.

Foclivia debe utilizarse de acuerdo con las directrices oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología
Personas de 6 meses de edad o mayores: administrar dos dosis (0,5 ml cada una) con un intervalo de 21 días.

Los datos sobre una tercera dosis (dosis de refuerzo) administrada 6 meses después de la primera dosis son limitados (ver secciones 4.8 y 5.1).

Población pediátrica
No hay datos disponibles en niños menores de 6 meses.

Forma de administración
La vacuna se administra mediante inyección intramuscular, preferentemente en la cara anterolateral del muslo en los lactantes o en la región del músculo deltoides del brazo en las personas de más edad.

## 4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o restos de trazas (huevos, proteínas de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio) de esta vacuna. Sin embargo, en una situación pandémica, puede ser apropiado administrar esta vacuna a individuos con antecedentes de reacción anafiláctica como se ha mencionado anteriormente, siempre que estén disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad. Ver sección 4.4.

## 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.

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 y a los residuos (huevos, proteínas de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio).

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

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debe ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril hasta que la fiebre desaparezca.

Personas inmunodeprimidas
Las personas inmunodeprimidas, ya sea por el uso de un tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, la infección por VIH u otras causas, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida a la inmunización activa.

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica. No existen datos sobre el uso de Foclivia administrado por vía subcutánea. Los profesionales sanitarios han de valorar los beneficios y los posibles riesgos de la administración de la vacuna en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno hemorrágico que pudieran constituir una contraindicación para la inyección intramuscular, salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo de hemorragias.

Protección frente a la gripe
No existe un marcador inmunitario de protección establecido para la gripe A (H5N1).
Es posible que la respuesta inmunitaria protectora no se produzca en todos los receptores de la vacuna.

Se ha observado cierto grado de respuesta inmunitaria de reactividad cruzada frente a virus H5N1 de clados diferentes a los de la cepa vacunal. Sin embargo, se desconoce el grado de protección que se puede obtener frente a las cepas H5N1 de otros clados (ver sección 5.1).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el intercambio de Foclivia con otras vacunas monovalentes H5N1.

Aunque no hay datos disponibles relacionados con el uso de Foclivia, se han notificado casos de convulsión con y sin fiebre en sujetos vacunados con Focetria, una vacuna pandémica H1N1 adyuvada con MF59.1 similar a Foclivia.

La mayoría de las convulsiones febriles ocurrieron en pacientes pediátricos. Algunos casos se observaron en pacientes con antecedentes de epilepsia. Se debe prestar especial atención a los pacientes que sufren de epilepsia y el médico debe informar a estos pacientes (o a sus padres) sobre la posibilidad de experimentar convulsiones. (ver sección 4.8).

Se puede producir un síncope (desvanecimiento) después, o incluso antes, de una vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Puede verse acompañado de varios signos neurológicos como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos clónicos tónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante que se lleven a cabo los procedimientos para evitar las lesiones producidas por la pérdida de conocimiento.

Excipientes con efecto conocido
*Sodio*
Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

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

La coadministración de Foclivia con vacunas no adyuvadas contra la gripe estacional es posible, y la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes.

No existen datos sobre la coadministración de Foclivia con otras vacunas distintas de las vacunas no adjuvadas contra la gripe estacional. Si se considera la co-administración con otra vacuna, la inmunización debe efectuarse en miembros distintos. Se debe observar que las reacciones adversas pueden intensificarse.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos limitados de mujeres que se quedaron embarazadas a lo largo de los ensayos clínicos con Foclivia u otras vacunas pandémicas similares adyuvadas con MF59C.1 fueron insuficientes para informar acerca de los riesgos asociados a la vacuna en el embarazo.

No obstante, se calcula que durante la pandemia de H1N1 de 2009 más de 90.000 mujeres fueron vacunadas durante el embarazo con Focetria (una vacuna pandémica H1N1 similar a Foclivia) que contiene la misma cantidad de MF59C.1 que Foclivia. Los acontecimientos adversos notificados de forma espontánea durante la poscomercialización y un estudio intervencional no sugieren efectos dañinos directos o indirectos de la exposición a Focetria durante el embarazo. Además, dos grandes estudios observacionales diseñados para evaluar la seguridad de la exposición a Focetria durante el embarazo mostraron que no hubo un aumento en los índices de diabetes gestacional, preeclampsia, abortos, nacidos muertos, bajo peso al nacer, prematuros, muertes neonatales y malformaciones congénitas en casi 10.000 mujeres embarazadas vacunadas y su descendencia en comparación con los controles no vacunados.

Los profesionales sanitarios necesitan valorar los beneficios y los posibles riesgos de administrar la vacuna Foclivia a embarazadas, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Lactancia
No se dispone de datos sobre el uso de Foclivia durante la lactancia. Se deben considerar los posibles beneficios y riesgos para la madre y el lactante antes de administrar Foclivia.

Fertilidad
No se dispone de datos relativos a la fertilidad humana. En un estudio realizado en conejas, no se observó toxicidad de Foclivia para la reproducción ni el desarrollo fetal (ver sección 5.3). La fertilidad en los machos no se ha estudiado en animales.

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

La influencia de Foclivia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

*Resumen del perfil de seguridad*

Se ha evaluado la seguridad de la vacuna H5N1 combinada con el adyuvante MF59C.1 (7,5 o 15 microgramos de hemaglutinina, HA) con la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 o la A/Vietnam/1194/2004 en nueve ensayos clínicos con sujetos sanos en los que participaron 5055 adultos, personas de edad avanzada y niños. Participaron 4041 sujetos adultos de entre 18 y 60 años de edad y 540 sujetos de edad avanzada de 61 años o más. En la población pediátrica se incluyeron 214 sujetos de 6 a 35 meses de edad, 167 sujetos de 3 a 8 años de edad y 93 sujetos de 9 a 17 años de edad.

El perfil de seguridad global fue similar entre las poblaciones adulta, de edad avanzada y pediátrica.

Los ensayos clínicos en 383 sujetos que recibieron la vacuna adyuvada MF59C.1 con una cepa H1N1, H5N3 o H9N2 mostraron un perfil de seguridad similar al de los ensayos con H5N1.

Con independencia de la dosis de antígeno, subtipo de antígeno o grupo de edad, la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas tras la administración fueron de corta duración, aparecieron poco después del momento de la vacunación y fueron de intensidad leve o moderada. En todos los ensayos hubo una tendencia hacia una menor notificación de reacciones adversas locales después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

*Tabla de reacciones adversas*

En adultos de 18 a 60 años, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (59 %), mialgia (34 %), cefalea (26 %), enrojecimiento en la zona de inyección (24 %), fatiga (24 %), induración de la zona de inyección (21 %), hinchazón de la zona de inyección (15 %), escalofríos (13 %) y malestar (13 %).

En sujetos de edad avanzada (≥61 años), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (35 %), mialgia (24 %), enrojecimiento en la zona de inyección (17 %), cefalea (16 %), escalofríos (12 %), fatiga (10 %) y malestar (10 %).

En niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (95 %), cefalea (61 %), mialgia (60 %), fatiga (41 %), enrojecimiento en la zona de inyección (60 %), induración de la zona de inyección (34 %), hinchazón de la zona de inyección (34 %), malestar (32 %), náuseas (25 %), sudoración (18 %), escalofríos (19 %), diarrea (18 %) y equimosis en la zona de inyección (16 %).

En lactantes y niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron enrojecimiento en la zona de inyección (62 %), irritabilidad (57 %), dolor a la palpación (55 %), llanto inusual (48 %), somnolencia (45 %), induración de la zona de inyección (38 %), hinchazón de la zona de inyección (37 %), cambio en los hábitos alimentarios (36 %), diarrea (34 %), fiebre (27 %), equimosis en la zona de inyección (19 %), vómitos (10 %), sudoración (10 %) y sudoración inusual (10 %).

Las reacciones adversas solicitadas y no solicitadas notificadas después de cualquier dosis de la vacuna (es decir primera, segunda o de refuerzo) en sujetos de todas las edadesse enumeran de acuerdo con la siguiente convención MedDRA de frecuencia y clasificación por órganos y sistemas:
muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000).

| **Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA** | **Muy frecuentes (≥1/10)** | **Frecuentes (≥1/100 a <1/10)** | **Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)** | **Raras (≥1/10 000 a <1/1000)** |
|---|---|---|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | | Anafilaxia |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Cambios en los hábitos alimentarios[1] | Pérdida de apetito | | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | | | |
| **Trastornos gastrointestinales** | Náuseas[3], diarrea[3], vómitos[3] | | Urticaria | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Sudoración[3], sudoración inusual[1] | | | |
| **Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Mialgia | Artralgia | | |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Inflamación en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, dolor a la palpación en la zona de inyección[1], induración de la zona de inyección, enrojecimiento en la zona de inyección, equimosis en la zona de inyección[3], fatiga, escalofríos/tiritona, malestar, somnolencia[1], irritabilidad[1], llanto inusual[1], fiebre[4] | Hemorragia en la zona de inyección | | |

[1] Notificadas únicamente en sujetos pediátricos de 6 a 35 meses.

[3] Notificadas como "frecuentes" en la población adulta (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años).
[4] Fiebre: notificada como "muy frecuente" únicamente en sujetos pediátricos de 6 meses a 8 años. Notificada como "frecuente" en adolescentes y adultos de 9 a 60 años de edad y como "poco frecuente" en la población de edad avanzada (≥61 años).

La mayoría de estas reacciones generalmente desaparecen al cabo de 3 días sin tratamiento.

*Ensayos clínicos en poblaciones especiales*

Las reacciones adversas en poblaciones especiales han sido evaluadas en dos ensayos clínicos, V87_25 y V87_26, con sujetos adultos (18-60 años) y de edad avanzada (≥61 años) que estaban sanos o presentaban enfermedades subyacentes o enfermedades inmunosupresoras.

En los estudios V87_25 y V87_26, la seguridad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en los sujetos adultos y de edad avanzada sanos concordaba con los datos de seguridad existentes de ensayos clínicos anteriores. Sin embargo, en los sujetos inmunodeprimidos de 18 a 60 años de edad, se notificaron unas tasas ligeramente más altas de náuseas (13,0 %). Además, se notificaron unas tasas más altas de artralgia (de hasta 23,3 %) tanto en los sujetos adultos y de edad avanzada inmunodeprimidos como en los que presentaban afecciones médicas subyacentes.

Las siguientes reacciones adversas declaradas se recogieron adicionalmente en estos dos estudios y se notificaron con las siguientes frecuencias en los sujetos que recibieron H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, independientemente de su edad o estado de salud: diarrea (hasta el 11,9 %), pérdida del apetito (hasta el 10,9 %) y vómitos (hasta el 1,7 %). En ambos estudios, los sujetos con afecciones inmunosupresoras o médicas subyacentes comunicaron mayores frecuencias de diarrea, pérdida del apetito y vómitos en comparación con los sujetos sanos (independientemente de la edad).

Vigilancia poscomercialización

No se dispone aún de experiencia poscomercialización con Flocivia.

Además de los acontecimientos adversos enumerados de los estudios clínicos, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos a partir de la vigilancia poscomercialización con H1N1v (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 y se fabrica con el mismo proceso que Foclivia).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico
Reacciones alérgicas, anafilaxia, que incluye disnea, broncoespasmo, edema laríngeo que, en raras ocasiones, pueden desencadenar un shock.

Trastornos del sistema nervioso
Mareo, somnolencia, síncope, presíncope, neuralgia, parestesia, convulsiones y neuritis.

Trastornos cardiacos
Palpitación, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos.

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones cutáneas generalizadas como prurito, erupción cutánea no específica, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Astenia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización con vacunas trivalentes estacionales no adyuvadas en todos los grupos de edad y con una vacuna trivalente antigripal estacional adyuvada de subunidades con MF59C.1, autorizada para el uso en personas mayores de 65 años:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia (en algunos casos recuentos de plaquetas reversibles inferiores a 5000/mm³).

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

Trastornos vasculares
Vasculitis, que puede estar asociada a afectación renal transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritema multiforme.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Inflamación extensa de la extremidad inyectada de más de una semana de duración, reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana).

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 pertinente incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

*Eficacia y seguridad clínicas*

Las vacunas de preparación pandémicas contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como “nuevos” y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación es inmunológicamente virgen. Los datos obtenidos con una vacuna de preparación para una pandemia apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: los datos de eficacia y seguridad clínicas obtenidos con las vacunas de preparación para una pandemia son relevantes para las vacunas pandémicas.

Respuesta inmunitaria a la vacuna H5N1 combinada con el adyuvante MF59C.1 con la cepa A/Vietnam/1194/2004 o A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultos (de 18 a 60 años)

Se realizó un ensayo clínico de fase II (V87P1) con vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el que participaron 312 adultos sanos. Se administraron dos dosis de la vacuna conteniendo 7,5 microgramos de hemaglutinina (HA)/dosis) con un intervalo de tres semanas a 156 sujetos. Se evaluó la inmunogenicidad en 149 sujetos.

En un ensayo clínico de fase III (V87P13) se incluyeron 2693 sujetos adultos, y a 2566 de ellos se les administró dos dosis de vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 que contenía 7,5 microgramos de HA de A/Vietnam/1194/2004/dosis con un intervalo de tres semanas. Se evaluó la inmunogenicidad en un subconjunto (N = 197) de sujetos.

En un tercer ensayo clínico (V87P11) 194 sujetos adultos recibieron dos dosis de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 conteniendo 7,5 microgramos de HA de A /turkey/Turkey/1/2005/dosis administradas con tres semanas de diferencia. Se evaluó la inmunogenicidad en un 182 sujetos.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 y frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en adultos medidos mediante el ensayo de hemólisis radial simple (SRH) fue como sigue:

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 149 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 197 | Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N = 182 |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 85 % (79-91) | 91 % (87-95) | 91 % (85-94) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 85 % (78-90) | 78 % (72-84) | 85 % (79-90) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 7,74 (6,6-9,07) | 4,03 (3,54-4,59) | 6 (5,2-6,93) |

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 69 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 128 |
|---|---|---|
| Estado serológico inicial | <4 $mm^2$ | ≥4 $mm^2$ |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 87 % (77-94) | 94 % (88-97) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 87 % (77-94) | 73 % (65-81) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 8,87 (7,09-11) | 2,71 (2,38-3,08) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

*** Cocientes de las medias geométricas (GMR) de SRH.

Los resultados mediante microneutralización (MN) frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan del 67 % (60-74) al 85 % (78-90) y del 65 % (58-72) al 83 % (77-89), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacunación determinada mediante MN concuerda con los resultados obtenidos con el ensayo de SRH.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 85 % (79-90) y del 93 % (89-96), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna evaluada mediante el ensayo de MN está en línea con los resultados obtenidos con SRH.

Se determinó la persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población mediante ensayos de inhibición de hemoaglutinación (HI), SRH y MN. En comparación con los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación, los títulos de anticuerpos en el día 202 se redujeron de 1/5 a ½ respecto a sus niveles anteriores.

Personas de edad avanzada (≥61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 y A/turkey/Turkey/1/2005) en sujetos de 61 años y mayores (un número limitado de sujetos eran mayores de 70 años; N = 123) medidas por SRH y evaluadas en dos estudios clínicos fueron las siguientes:

| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 84 [a] | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 210 [b] | Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N = 132[c] |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 80 % (70-88) | 82 % (76-87) | 82 % (74-88) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 70 % (59-80) | 63 % (56-69) | 70 % (61-77) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 4,96 (3,87-6,37) | 2,9 (2,53-3,31) | 3,97 (3,36-4,69) |

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 66 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 143 |
|---|---|---|
| Estado serológico inicial | <4 $mm^2$ | ≥4 $mm^2$ |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 82 % (70-90) | 82 % (75-88) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 82 % (70-90) | 54 % (45-62) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 8,58 (6,57-11) | 1,91 (1,72–2,12) |

[a] Edades 62-88 años; [b] edades 61-68 años; [c] edades 61-89 años.
* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.

Los resultados mediante MN frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan del 57 % (50-64) al 79 % (68-87) y del 55 % (48-62) al 58 % (47-69), respectivamente. Los resultados mediante MN, de forma análoga a los resultados por SRH, mostraron una respuesta inmunitaria intensa tras la finalización de la serie de primovacunación en la población de personas de edad avanzada.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 68 % (59-75) y 81 % (74-87), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna evaluada mediante el ensayo de MN es similar a los resultados obtenidos por SRH.

La persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población determinada mediante HI, SRH y MN, se redujo de ½ a 1/5 de los niveles posvacunación en el día 202 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación determinada por las pruebas de HI, SRH, y MN. Hasta un 50 % (N = 33) de las personas de edad avanzada de 62 a 88 años de edad inmunizadas con la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el ensayo V87P mantuvieron seroprotección a los seis meses.

Se administró una tercera dosis (dosis de refuerzo) de la vacuna H5N1 combinada con MF59C.1 6 meses después de la serie de primovacunación. Los resultados se muestran por SRH.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 medidos por SRH fueron los siguientes:

| | Estudio V87P1 Adultos A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis | Estudio V87P2 Adultos A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis | Estudio V87P1 Personas de edad avanzada A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis |
|---|---|---|---|
| SRH | N = 71 | N = 13 | N = 38 |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 89 % (79-95) | 85 % (55-98) | 84 % (69-94) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 83 % (72-91) | 69 % (39-91) | 63 % (46-78) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 5,96 (4,72-7,53) | 2,49 (1,56-3,98) | 5,15 (3,46-7,66) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

*** GMR de SRH.

- <u>Datos de apoyo en poblaciones de adultos y personas de edad avanzada</u>

En dos estudios de dosificación 80 adultos recibieron una vacuna de preparación pandémica adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/pato/Singapur/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 microgramos de HA/dosis) con una separación de tres semanas.

Se ensayaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1.

Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100 % de los sujetos lograron seroprotección y el 100 % se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 microgramos. Se halló que la vacuna H5N3 con adyuvante MF59C.1 también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna conteniendo la cepa H9N2 (A/pollo/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 microgramos de HA/dosis) con y sin adyuvante MF59C.1 con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo

de HI mostraron que el 92 % de los sujetos lograron seroprotección y el 75 % se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 microgramos.

Reactividad cruzada

*Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada inducida por H5N1 A/Vietnam/1194/2004 frente a A/turkey/Turkey/1/2005 y A/Indonesia/5/2005*

Adultos (entre 18 y 60 años)

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a las cepas A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clado 2.2.1) y A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) tanto después de la segunda como de la tercera dosis, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 1 frente a las cepas de clado 2.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 después de la segunda dosis en adultos de 18 a 60 años medidos por SRH y HI fueron los siguientes:

| | Anticuerpo anti-HA | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 70 | Estudio V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 60 | Estudio V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 30 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 197 |
|---|---|---|---|---|---|
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 70 % (58-80) | 65 % (52-77) | 90 % (73-98) | 59 % (52-66) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | NP ǂ | 65 % (52-77) | 86 % (68-96) | 49 % (42-56) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | NP ǂ | 4,51 (3,63-5,61) | 7,67 (6,09-9,67) | 2,37 (2,1-2,67) |
| | | N = 69 | N = 60 | N = 30 | N = 197 |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 36 % (25-49) | 28 % (17-41) | 24 % (10-44) | 23 % (18-30) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | NP ǂ | 28 % (17-41) | 21 % (8-40) | 19 % (14-25) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | NP ǂ | 2,3 (1,67-3,16) | 1,98 (1,22-3,21) | 1,92 (1,64-2,25) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.
ǂ En V87P1: valor basal no analizado.
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° GMR de HI.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos V87P12, V87P3 y V87P13 en la Tabla anterior indicaron unas tasas de seroprotección y seroconversión frente a la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendidas entre el 10 % (2-27) y el 39 % (32-46) y el 10 % (2-27)

y el 36 % (29-43), respectivamente. Los resultados de MN determinaron un GMR para la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendido entre 1,59 y 2,95.

Personas de edad avanzada (≥61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/05 después de la segunda dosis en sujetos de edad avanzada de ≥61 años de edad, determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

| | Anticuerpo anti-HA | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004<br><br>21 días después de la 2ª dosis<br>N = 37 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004<br><br>21 días después de la 2ª dosis<br>N = 207 |
|---|---|---|---|
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 57 % (39-73) | 20 % (18-23) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | NP*** | 48 % (41-55) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)** | NP*** | 1,74 (1,57-1,94) |
| | | N = 36 | N = 208 |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 36 % (21-54) | 25 % (19-32) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | NP *** | 19 % (14-25) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | NP *** | 1,79 (1,56-2,06) |

* Medida mediante el ensayo SRH ≥25 $mm^2$.
** Cocientes de las medias geométricas de SRH.
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° Cocientes de las medias geométricas de HI.
*** En V87P1: valor basal no analizado.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos de la Tabla anterior indicaron una tasa de seroprotección frente a A/turkey/Turkey/05 que oscilaba entre el 11 % (3-25) (estudio V87P1) y el 30 % (24-37) (estudio V87P13), y una tasa de seroconversión del 25 % (19-31) para el estudio V87P13. Los resultados de MN en el estudio V87P13 determinaron un GMR frente a A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78-2,26).

*Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada inducida por A/turkey/Turkey/1/2005 frente a A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004*

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a la cepa A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) en el Estudio V87P11 después de la segunda vacunación, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 2.2.1 frente a las cepas de clado 2.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004 después de la segunda dosis en adultos (18-60 años) y personas de edad avanzada (≥61 años), determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

| Anticuerpo anti-HA | | V87P11 Adultos (18-60 años) N = 182 | | V87P11 Personas de edad avanzada (61-89años)ª N = 132 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | A/Indonesia/ 5/2005 | A/Vietnam/ 1194/2004 | A/Indonesia/ 5/2005 | A/Vietnam/ 1194/2004 |
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 83 (77-88) | 62 (54-69) | 61 (52-69) | 45 (37-54) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Tasa de seroconversión (IC 9 5 %)** | 79 (72-85) | 60 (53-68) | 64 (56-73) | 44 (35-53) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 6,24 (5,44-7,16) | 4,45 (3,85-5,14) | 3,87 (3,31-4,53) | 3,03 (2,56-3,58) |
| | | N = 194 | | N = 148 | |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 50 (43-57) | 47 (40-55) | 34 (26-42) | 39 (31-48) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | 49 (42-56) | 44 (37-51) | 32 (25-41) | 34 (26-42) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | 4,71 (3,74-5,93) | 4,25 (3,36-5,37) | 2,69 (2,18-3,32) | 2,8 (2,2-3,55) |

[a] Rango de edad real de la población inscrita.
* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° GMR de HI.

Los resultados de MN para A/Indonesia/5/2005 revelaron una tasa de seroprotección del 38 % (31-45) en adultos (18-60 años) y del 14 % (8-20) en personas de edad avanzada (≥61 años); una tasa de seroconversión del 58 % (50-65) en adultos y del 30 % (23-38) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 4,67 (3,95-5,56) en adultos y de 2,19 (1,86-2,58) en personas de edad avanzada.

Los resultados de MN para A/Vietnam/1194/2004 revelaron una tasa de seroprotección del 10 % (6-16) en adultos (18-60 años) y del 6 % (3-11) en personas de edad avanzada (≥61 años); una tasa de seroconversión del 19 % (13-25) en adultos y del 7 % (4-13) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 1,86 (1,63-2,12) en adultos y de 1,33 (1,17-1,51) en personas de edad avanzada.

Memoria inmunitaria a largo plazo con una dosis de refuerzo:

Una sola vacunación con la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 indujo una respuesta serológica elevada y rápida en sujetos primovacunados entre 6 y 8 años antes con dos dosis de una vacuna diferente con la misma formulación aunque basada en la cepa H5N3.

En un ensayo clínico de fase I (V87P3), se administraron dos dosis de refuerzo de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 a adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años que habían recibido primovacunación con 2 dosis de vacuna frente a la cepa H5N3 A/Duck/Singapore/97 adyuvada con MF59 entre 6 y 8 años antes. Los resultados obtenidos de SRH tras la administración de la primera dosis, que simulan la primovacunación prepandémica seguida de una dosis única de refuerzo heteróloga, revelaron unas tasas de seroprotección y de seroconversión del 100 % (74-100), así como un aumento de 18 veces en el área SRH (GMR).

Pautas de vacunación alternativas:

En un ensayo clínico para evaluar 4 pautas de vacunación diferentes en 240 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 60 años, a los que se administró la segunda dosis 1, 2, 3 o 6 semanas después de la primera dosis de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, todos los grupos de pautas de vacunación alcanzaron niveles elevados de anticuerpos según el ensayo SRH en todas las pautas estudiadas 3 semanas después de la administración de la segunda dosis. Las tasas de seroprotección de SRH oscilaron entre el 86 % y el 98 %, la seroconversión entre el 64 % y el 90 % y el GMR entre 2,92 y 4,57. La magnitud de la respuesta inmunitaria fue menor en el grupo que recibió la segunda dosis una semana después y mayor en los grupos con intervalos de administración más prolongados.

Sujetos con afecciones inmunosupresoras o médicas subyacentes:

La inmunogenicidad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos adultos (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años) con afecciones médicas subyacentes (Estudio V87_25) o afecciones inmunosupresoras (principalmente sujetos infectados por el VIH) (Estudio V87_26) en comparación con adultos sanos (18 a 60 años) y de edad avanzada(≥61 años), se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados de fase III (con una vacuna estacional inactivada trivalente antigripal adyuvada de subunidades con MF59 para su uso en personas de edad avanzada de 65 años de edad o mayores como comparador). En los ensayos V87_25 y V87_26, 96 y 67 sujetos, respectivamente, tenían más de 70 años. En ambos ensayos, se demostró la inmunogenicidad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mediante los análisis de HI, SRH y MN después de la primera y segunda dosis.

El área media geométrica*, la tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** del anticuerpo anti-HA frente al virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 medidos mediante ensayos de SRH 21 días después de la segunda dosis fueron los siguientes:

| Estudio V87_25 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Adultos (20 a 60 años)[a] | Adultos (19 a 60 años)[a] | Ancianos (61 a 84 años)[a] | Ancianos (61 a 79 años)[a] |
| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Enfermedades N = 140 | Sanos N = 57 | Enfermedades N = 143 | Sanos N = 57 |
| Área media geométrica (IC 95 %)* | 31,07 (27,43-35,19) | 58,02 (48,74-69,06) | 29,34 (26,07-33,01) | 27,78 (22,57-34,18) |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 65,00 (56,5-72,9) | 89,47 (78,5-96) | 58,74 (50,2-66,9) | 57,89 (44,1-70,9) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 72,86 (64,7-80) | 98,25 (90,6-99,96) | 64,34 (55,9-72,2) | 66,67 (52,9-78,6) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 3,33 (2,94-3,77) | 6,58 (5,53-7,83) | 2,37 (2,10-2,66) | 2,96 (2,41-3,64) |
| Estudio V87_26 | | | | |
| | Adultos (20 a 60 años)[a] | Adultos (18 a 59 años)[a] | Ancianos (61 a 84 años)[a] | Ancianos (61 a 91 años)[a] |
| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Inmunodepri-midos N = 143 | Sanos N = 57 | Inmunodepri-midos N = 139 | Sanos N = 62 |
| Área media geométrica (IC 95 %)* | 26,50 (22,49-31,22) | 48,58 (40,01-58,99) | 26,85 (23,01-31,33) | 23,91 (18,89-30,26) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 60,84 (52,3-68,9) | 87,72 (76,3-94,9) | 58,99 (50,3-67,3) | 53,23 (40,1-66) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 61,54 (53-69,5) | 89,47 (78,5-96) | 64,75 (56,2-72,7) | 56,45 (43,3-69) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 3,16 (2,69-3,73) | 7,10 (5,85-8,62) | 3,15 (2,70-3,68) | 2,83 (2,24-3,58) |

a Rango de edad real de la población inscrita.
* Medido mediante el ensayo SRH seroprotección: área SRH ≥25 $mm^2$, seroconversión: área SRH ≥25 $mm^2$ para sujetos con un área SRH al inicio ≤4 $mm^2$ o un incremento mínimo del 50 % en el área SRH en sujetos con >4 $mm^2$.
** Cocientes de las medias geométricas de SRH.

Los resultados de HI de los dos estudios clínicos revelaron valores más bajos que los notificados en estudios anteriores. Las tasas de seroconversión con respecto a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 oscilaron entre el 37,50 % y el 43,10 % en adultos sanos, y entre el 19,18 % y el 26,47 % en adultos con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 21,43 % y el 30,65 % en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 24,49 % y el 27,86 % en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

Los resultados de MN frente a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroconversión del 66,67 % en adultos sanos, que oscila entre el 33,57 % y el 54,14 % en adultos con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 24,39 % y el 29,03 % en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 31,65 % y el 39,42 % en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

En ambos estudios V87_25 y V87_26, los niveles más bajos de anticuerpos (medidos por ensayos de HI, SRH y MN) y las tasas reducidas de seroprotección en sujetos adultos y ancianos (≥61 años de edad) con enfermedades o afecciones inmunosupresoras subyacentes, sugieren que H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 puede no provocar el mismo nivel de protección contra la cepa A/H5N1 en comparación con los adultos sanos (ver sección 4.4). Estos estudios proporcionaron datos de inmunogenicidad limitados en los sujetos con algunas afecciones médicas subyacentes (en particular, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular periférica) e inmunosupresoras (en particular, receptores de trasplantes y pacientes bajo tratamiento oncológico). En estos ensayos, también se midieron unos niveles más bajos de anticuerpos y unas tasas de seroprotección reducidas contra el virus homólogo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos de edad avanzada sanos, en comparación con los adultos sanos, aunque los estudios anteriores mostraron la inducción de respuestas suficientemente inmunogénicas contra las cepas del virus H5N1 (en cuanto a la información sobre los ancianos, véase más arriba).

Población pediátrica

Se evaluó la inmunogenicidad de aH5N1 en la población pediátrica en los estudios V87P6 y V87_30.

Se llevó a cabo el estudio V87P6 con una vacuna H5N1 A/Vietnam/1194/2004 adyuvada con MF59C.1 en 471 niños de 6 meses a 17 años. Se administraron dos dosis de 7,5 microgramos con un intervalo de tres semanas y una tercera dosis 12 meses después de la primera dosis. Tres semanas después de la administración de la segunda dosis (día 43), en todos los grupos de edad (es decir, 6 a 35 meses, 3 a 8 años y 9 a 17 años) se obtuvieron títulos altos de anticuerpos frente a A/Vietnam/1194/2004 determinados por los ensayos de SRH e HI como se detalla en la tabla siguiente.

| | | Niños de 6 a 35 meses | Niños de 3 a 8 años | Adolescentes de 9 a 17 años |
|---|---|---|---|---|
| | | **N = 134** | **N = 91** | **N = 89** |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* Día 43 | 97 % (92-99) | 97 % (91-99) | 89 % (80-94) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 97 % (92-99) | 97 % (91-99) | 89 % (80-94) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 129 (109-151) | 117 (97-142) | 67 (51-88) |
| | | | | |
| SRH | | **N = 133** | **N = 91** | **N = 90** |
| | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° Día 43 | 100 % (97-100) | 100 % (96-100) | 100 % (96-100) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)°° Día 43 | 98 % (95-100) | 100 % (96-100) | 99 % (94-100) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°°° Día 43 respecto al día 1 | 16 (14-18) | 15 (13-17) | 14 (12-16) |

* La seroprotección se definió como un título de HI ≥1:40.
** La seroconversión se definió como un título no detectable a ≥1:40, o aumento de 4 veces a partir de un título del día 1 detectable.
*** Cocientes de medias geométricas de HI.
° Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
°° La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
°°° Cocientes de medias geométricas de SRH.

Los resultados mediante MN frente a A/Vietnam/1194/2004 muestran una tasa de seroprotección del 99 % (IC 95 %: 94 a 100), una tasa de seroconversión del 97 % (IC 95 %: 91 a 99) al 99 % (IC 95 %: 96 a 100) y un GMR de 29 (IC 95 %: 25 a 35) a 50 (IC 95 %: 44 a 58).

El estudio V87_30 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico y ciego para los observadores, para determinar la inmunogenicidad de seis formulaciones de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 y la proporción de adyuvante MF59. En este estudio, se dividió a 420 sujetos pediátricos de 6 meses a 8 años de edad en dos cohortes por edad: 6 a 35 meses de edad (N = 210) y 3 a 8 años de edad (N = 210).

La vacuna se administró en dos inyecciones separadas con un intervalo de 3 semanas. Se determinaron los niveles de anticuerpos frente a A/turkey/Turkey/1/2005 mediante ensayos de HI y MN tres semanas después de la segunda vacunación (día 43). A continuación se presenta la respuesta inmunológica para la formulación aprobada (7,5 microgramos de HA con 100 % de adyuvante MF59, dosis de 0,5 ml) y para la formulación del estudio con la mitad del contenido de antígeno (3,75 microgramos de HA con 100 % de adyuvante MF59, dosis de 0,5 ml).

| Formulación | | 7,5 microgramos de HA/ 100 % de adyuvante MF59 | | 3,75 microgramos de HA/ 100 % de adyuvante MF59 | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Grupos de edad** | | **(6 a 35 meses)** | **(3 a 8 años)** | **(6 a 35 meses)** | **(3 a 8 años)** |
| | | **N = 31** | **N = 36** | **N = 36** | **N = 33** |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* Día 43 | 87 % (70-96) | 86 % (71-95) | 86 % (71-95) | 88 % (72-97) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 87 % (70-96) | 86 % (71-95) | 86 % (71-95) | 88 % (72-97) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 24 (14-40) | 22 (14-34) | 31 (19-51) | 20 (13-31) |
| MN | % con título ≥1:40 (IC 95 %) Día 43 | 100 % (89-100) | 100 % (90-100) | 100 % (90-100) | 100 % (89-100) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 100 % (89-100) | 100 % (90-100) | 100 % (90-100) | 100 % (89-100) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 165 (117-231) | 125 (92-171) | 214 (156-294) | 132 (95-182) |

* La seroprotección se definió como un título de HI ≥1:40.
** La seroconversión se definió como un título no detectable a ≥1:40, o aumento de 4 veces a partir de un título del día 1 detectable.
*** Cocientes de medias geométricas de títulos.

Resultados de inmunogenicidad con Focetria H1N1v (Estudio V111_03):
La tasa de seroprotección y la de seroconversión medidas en el ensayo HI y el factor de seroconversión expresado como los cocientes de la medias geométricas de HI para anticuerpos anti-HA frente a H1N1 tras la administración de una y dos dosis de 7,5 microgramos de Focetria se evaluó en 70 niños y adolescentes (9 a 17 años), 60 niños (3 a 8 años), 58 niños (12 a 35 meses) y 49 lactantes (6 a 11 meses). Los criterios de inmunogenicidad del CHMP establecidos para la población adulta (18-60 años) se obtuvieron tras la primera y la segunda dosis en todos los estratos de edad (tanto en la población general como en el subgrupo seronegativo al inicio).

La Agencia Europea de Medicamentos ha pospuesto la obligación de presentar los resultados de los estudios con Foclivia en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en la vacunación activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A. Ver sección 4.2 para obtener información acerca del uso en pediatría.

Foclivia se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”.

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

La Agencia Europea del Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Foclivia y con la vacuna de la gripe estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local, de fertilidad femenina y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo (hasta el final del periodo de lactancia).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Cloruro de potasio,
Potasio dihidrógeno fosfato,
Fosfato de disodio dihidrato,
Cloruro de magnesio hexahidrato,
Cloruro de calcio dihidrato,
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 ºC y 8 ºC). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml en vial de dosis única (vidrio tipo I) con tapón (caucho de halobutilo). Envases de 10x.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar suavemente antes de usar.

Después de agitar, la apariencia normal de Foclivia es una suspensión de color blanco lechoso. Inspeccione visualmente la suspensión antes de la administración. En caso de que contenga partículas y/o tenga un aspecto anormal, la vacuna se debe desechar.

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)
Italia

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

EU/1/09/577/003

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

Fecha de la primera autorización: 19 de octubre de 2009
Fecha de la última renovación: 27 de junio de 2014

## 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 http://www.ema.europa.eu/.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foclivia suspensión inyectable en envase multidosis
Vacuna antigripal pandémica (H5N1), (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

| | |
|---|---|
| A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) | 7,5 microgramos ** por dosis de 0,5 ml |

* propagado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos
** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

| | |
|---|---|
| Escualeno | 9,75 miligramos |
| Polisorbato 80 | 1,175 miligramos |
| Trioleato de sorbitán | 1,175 miligramos |
| Citrato de sodio | 0,66 miligramos |
| Ácido cítrico | 0,04 miligramos |

Excipientes:

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

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

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

Foclivia puede contener restos de trazas de huevos y proteína de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona 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.
Líquido blanco lechoso.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en una situación pandémica oficialmente declarada.

Foclivia debe utilizarse de acuerdo con las directrices oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología
Sujetos de 6 meses de edad o mayores: administrar dos dosis (0,5 ml cada una) con un intervalo de 21 días.

Los datos sobre una tercera dosis (dosis de refuerzo) administrada 6 meses después de la primera dosis son limitados (ver secciones 4.8 y 5.1).

Población pediátrica
No hay datos disponibles en niños menores de 6 meses.

Forma de administración
La vacuna se administra mediante inyección intramuscular, preferentemente en la cara anterolateral del muslo en los lactantes o en la región del músculo deltoides del brazo en las personas de más edad.

## 4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o restos de trazas ( huevos, proteínas de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio) de esta vacuna. Sin embargo, en una situación pandémica, puede ser apropiado administrar esta vacuna a individuos con antecedentes de reacción anafiláctica como se ha mencionado anteriormente, siempre que estén disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad. Ver sección 4.4.

## 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.

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, al tiomersal y a los residuos (huevos, proteínas de pollo, ovoalbúmina, sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio).

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

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debe ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril hasta que la fiebre desaparezca.

Personas inmunodeprimidas
Las personas inmunodeprimidas, ya sea por el uso de un tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, la infección por VIH u otras causas, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida a la inmunización activa.

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica. No existen datos sobre el uso de Foclivia administrado por vía subcutánea. Los profesionales sanitarios han de valorar los beneficios y los posibles riesgos de la administración de la vacuna en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno hemorrágico que pudieran constituir una contraindicación para la inyección intramuscular, salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo de hemorragias.

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

Es posible que la respuesta inmunitaria protectora no se produzca en todos los receptores de la vacuna.

Se ha observado cierto grado de respuesta inmunitaria de reactividad cruzada frente a virus H5N1 de clados diferentes a los de la cepa vacunal. Sin embargo, se desconoce el grado de protección que se puede obtener frente a las cepas H5N1 de otros clados (ver sección 5.1).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el intercambio de Foclivia con otras vacunas monovalentes H5N1.

Aunque no hay datos disponibles relacionados con el uso de Foclivia, se han notificado casos de convulsión con y sin fiebre en sujetos vacunados con Focetria, una vacuna pandémica H1N1 adyuvada con MF59.1 similar a Foclivia.

La mayoría de las convulsiones febriles ocurrieron en pacientes pediátricos. Algunos casos se observaron en pacientes con antecedentes de epilepsia. Se debe prestar especial atención a los pacientes que sufren de epilepsia y el médico debe informar a estos pacientes (o a sus padres) sobre la posibilidad de experimentar convulsiones. (ver sección 4.8).

Se puede producir un síncope (desvanecimiento) después, o incluso antes, de una vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Puede verse acompañado de varios signos neurológicos como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos clónicos tónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante que se lleven a cabo los procedimientos para evitar las lesiones producidas por la pérdida de conocimiento.

Excipientes con efecto conocido
*Sodio*
Esta vacuna contiene menos de 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

La coadministración de Foclivia con vacunas no adyuvadas contra la gripe estacional es posible, y la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes.

No existen datos sobre la coadministración de Foclivia con otras vacunas distintas de las vacunas no adjuvadas contra la gripe estacional. Si se considera la co-administración con otra vacuna, la inmunización debe efectuarse en miembros distintos. Se debe observar que las reacciones adversas pueden intensificarse.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos limitados de mujeres que se quedaron embarazadas a lo largo de los ensayos clínicos con Foclivia u otras vacunas pandémicas similares adyuvadas con MF59C.1 fueron insuficientes para informar acerca de los riesgos asociados a la vacuna en el embarazo.

No obstante, se calcula que durante la pandemia de H1N1 de 2009 más de 90.000 mujeres fueron vacunadas durante el embarazo con Focetria (una vacuna pandémica H1N1 similar a Foclivia) que contiene la misma cantidad de MF59C.1 que Foclivia. Los acontecimientos adversos notificados de forma espontánea durante la poscomercialización y un estudio intervencional no sugieren efectos dañinos directos o indirectos de la exposición a Focetria durante el embarazo. Además, dos grandes estudios observacionales diseñados para evaluar la seguridad de la exposición a Focetria durante el embarazo mostraron que no hubo un aumento en los índices de diabetes gestacional, preeclampsia, abortos, nacidos muertos, bajo peso al nacer, prematuros, muertes neonatales y malformaciones congénitas en casi 10.000 mujeres embarazadas vacunadas y su descendencia en comparación con los controles no vacunados.

Los profesionales sanitarios necesitan valorar los beneficios y los posibles riesgos de administrar la vacuna Foclivia a embarazadas, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Lactancia
No se dispone de datos sobre el uso de Foclivia durante la lactancia. Se deben considerar los posibles beneficios y riesgos para la madre y el lactante antes de administrar Foclivia.

Fertilidad
No se dispone de datos relativos a la fertilidad humana. En un estudio realizado en conejas, no se observó toxicidad de Foclivia para la reproducción ni el desarrollo fetal (ver sección 5.3). La fertilidad en los machos no se ha estudiado en animales.

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

La influencia de Foclivia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de la vacuna H5N1 combinada con el adyuvante MF59C.1 (7,5 o 15 microgramos de hemaglutinina, HA) con la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 o la A/Vietnam/1194/2004 en nueve ensayos clínicos con sujetos sanos en los que participaron 5055 adultos, personas de edad avanzada y niños. Participaron 4041 sujetos adultos de entre 18 y 60 años y 540 sujetos de edad avanzada de 61 años o más. En la población pediátrica se incluyeron 214 sujetos de 6 a 35 meses de edad, 167 sujetos de 3 a 8 años de edad y 93 sujetos de 9 a 17 años de edad.

El perfil de seguridad global fue similar entre las poblaciones adulta, de edad avanzada y pediátrica.

Los ensayos clínicos en 383 sujetos que recibieron la vacuna adyuvada MF59C.1 con una cepa H1N1, H5N3 o H9N2 mostraron un perfil de seguridad similar al de los ensayos con H5N1.

Con independencia de la dosis de antígeno, subtipo de antígeno o grupo de edad, la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas tras la administración fueron de corta duración, aparecieron poco después del momento de la vacunación y fueron de intensidad leve o moderada. En todos los ensayos hubo una tendencia hacia una menor notificación de reacciones adversas locales después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

*Tabla de reacciones adversas*

En adultos de 18 a 60 años, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (59 %), mialgia (34 %), cefalea (26 %), enrojecimiento en la zona de inyección (24 %), fatiga (24 %), induración de la zona de inyección (21 %), hinchazón de la zona de inyección (15 %), escalofríos (13 %) y malestar (13 %).

En sujetos de edad avanzada (≥61 años), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (35 %), mialgia (24 %), enrojecimiento en la zona de inyección (17 %), cefalea (16 %), escalofríos (12 %), fatiga (10 %) y malestar (10 %).

En niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron dolor en la zona de inyección (95 %), cefalea (61 %), mialgia (60 %), fatiga (41 %), enrojecimiento en la zona de inyección (60 %), induración de la zona de inyección (34 %), hinchazón de la zona de inyección (34 %), malestar (32 %), náuseas (25 %), sudoración (18 %), escalofríos (19 %), diarrea (18 %) y equimosis en la zona de inyección (16 %).

En lactantes y niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %) fueron enrojecimiento en la zona de inyección (62 %), irritabilidad (57 %), dolor a la palpación (55 %), llanto inusual (48 %), somnolencia (45 %), induración de la zona de inyección (38 %), hinchazón de la zona de inyección (37 %), cambio en los hábitos alimentarios (36 %), diarrea (34 %), fiebre (27 %), equimosis en la zona de inyección (19 %), vómitos (10 %), sudoración (10 %) y sudoración inusual (10 %).

Las reacciones adversas solicitadas y no solicitadas notificadas después de cualquier dosis de la vacuna (es decir, primera, segunda o de refuerzo) en sujetos de todas las edades se enumeran de acuerdo con la siguiente convención MedDRA de frecuencia y clasificación por órganos y sistemas: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000).

| **Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA** | **Muy frecuentes (≥1/10)** | **Frecuentes (≥1/100 a <1/10)** | **Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)** | **Raras (≥1/10 000 a <1/1000)** |
|---|---|---|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | | Anafilaxia |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Cambios en los hábitos alimentarios[1] | Pérdida de apetito | | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | | | |
| **Trastornos gastrointestinales** | Náuseas[3], diarrea[3], vómitos[3] | | | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Sudoración[3], sudoración inusual[1] | | Urticaria | |
| **Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Mialgia | Artralgia | | |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Inflamación en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, dolor a la palpación en la zona de inyección[1], induración de la zona de inyección, enrojecimiento en la zona de inyección, equimosis en la zona de inyección[3], fatiga, escalofríos/tiritona, malestar, somnolencia[1], irritabilidad[1], llanto inusual[1], fiebre[4] | Hemorragia en la zona de inyección | | |

[1] Notificadas únicamente en sujetos pediátricos de 6 a 35 meses.
[3] Notificadas como "frecuentes" en la población adulta (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años).

[4] Fiebre: notificada como "muy frecuente" únicamente en sujetos pediátricos de 6 meses a 8 años. Notificada como "frecuente" en adolescentes y adultos de 9 a 60 años de edad y como "poco frecuente" en la población de edad avanzada (≥61 años).

La mayoría de estas reacciones generalmente desaparecen al cabo de 3 días sin tratamiento.

*Ensayos clínicos en poblaciones especiales*

Las reacciones adversas en poblaciones especiales han sido evaluadas en dos ensayos clínicos, V87_25 y V87_26, con sujetos adultos (18-60 años) y de edad avanzada (≥61 años) que estaban sanos o presentaban enfermedades subyacentes o enfermedades inmunosupresoras.

En los estudios V87_25 y V87_26, la seguridad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en los sujetos adultos y de edad avanzada sanos concordaba con los datos de seguridad existentes de ensayos clínicos anteriores. Sin embargo, en los sujetos inmunodeprimidos de 18 a 60 años de edad, se notificaron unas tasas ligeramente más altas de náuseas (13,0 %). Además, se notificaron unas tasas más altas de artralgia (de hasta 23,3 %) tanto en los sujetos adultos y de edad avanzada inmunodeprimidos como en los que presentaban afecciones médicas subyacentes.

Las siguientes reacciones adversas declaradas se recogieron adicionalmente en estos dos estudios y se notificaron con las siguientes frecuencias en los sujetos que recibieron H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, independientemente de su edad o estado de salud: diarrea (hasta el 11,9 %), pérdida del apetito (hasta el 10,9 %) y vómitos (hasta el 1,7 %). En ambos estudios, los sujetos con afecciones inmunosupresoras o médicas subyacentes comunicaron mayores frecuencias de diarrea, pérdida del apetito y vómitos en comparación con los sujetos sanos (independientemente de la edad).

Vigilancia poscomercialización

No se dispone aún de experiencia poscomercialización con Flocivia.

Además de los acontecimientos adversos enumerados de los estudios clínicos, se notificaron los siguientes acontecimientos adversos a partir de la vigilancia poscomercialización con H1N1v (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 y se fabrica con el mismo proceso que Foclivia).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico
Reacciones alérgicas, anafilaxia, que incluye disnea, broncoespasmo, edema laríngeo que, en raras ocasiones, pueden desencadenar un shock.

Trastornos del sistema nervioso
Mareo, somnolencia, síncope, presíncope, neuralgia, parestesia, convulsiones y neuritis.

Trastornos cardiacos
Palpitación, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos.

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones cutáneas generalizadas como prurito, erupción cutánea no específica, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Astenia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización con vacunas trivalentes estacionales no adyuvadas en todos los grupos de edad y con una vacuna trivalente antigripal estacional adyuvada de subunidades con MF59C.1, autorizada para el uso en personas mayores de 65 años:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia (en algunos casos recuentos de plaquetas reversibles inferiores a 5000/mm³).

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

Trastornos vasculares
Vasculitis, que puede estar asociada a afectación renal transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritema multiforme.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Inflamación extensa de la extremidad inyectada de más de una semana de duración, reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana).

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercúrico) como conservante y es posible, por lo tanto, que ocurran reacciones de sensibilización (ver sección 4.4).

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

### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

*Eficacia y seguridad clínicas*

Las vacunas de preparación pandémicas contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como “nuevos” y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación es inmunológicamente virgen. Los datos obtenidos con una vacuna de preparación para una pandemia apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: los datos de eficacia y seguridad clínicas obtenidos con vacunas de preparación para una pandemia son relevantes para las vacunas pandémicas.

Respuesta inmunitaria a la vacuna H5N1 combinada con el adyuvante MF59C.1 con la cepa A/Vietnam/1194/2004 o A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultos (de 18 a 60 años)

Se realizó un ensayo clínico de fase II (V87P1) con vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el que participaron 312 adultos sanos. Se administraron dos dosis de la vacuna conteniendo 7,5 microgramos de hemaglutinina (HA)/dosis) con un intervalo de tres semanas a 156 sujetos. Se evaluó la inmunogenicidad en 149 sujetos.

En un ensayo clínico de fase III (V87P13) se incluyeron 2693 sujetos adultos, y a 2566 de ellos se les administró dos dosis de vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 que contenía 7,5 microgramos de HA de A/Vietnam/1194/2004/dosis con un intervalo de tres semanas. Se evaluó la inmunogenicidad en un subconjunto (N = 197) de sujetos.

En un tercer ensayo clínico (V87P11) 194 sujetos adultos recibieron dos dosis de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 conteniendo 7,5 microgramos de HA de A/turkey/Turkey/1/2005 administradas con tres semanas de diferencia. Se evaluó la inmunogenicidad en un 182 sujetos.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 y frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en adultos medidos mediante el ensayo de hemólisis radial simple (SRH) fue como sigue:

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 149 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 197 | Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N = 182 |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 85 % (79-91) | 91 % (87-95) | 91 % (85-94) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 85 % (78-90) | 78 % (72-84) | 85 % (79-90) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 7,74 (6,6-9,07) | 4,03 (3,54-4,59) | 6 (5,2-6,93) |

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 69 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 128 |
|---|---|---|
| Estado serológico inicial | <4 $mm^2$ | ≥4 $mm^2$ |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 87 % (77-94) | 94 % (88-97) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 87 % (77-94) | 73 % (65-81) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 8,87 (7,09-11) | 2,71 (2,38-3,08) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

*** Cocientes de las medias geométricas (GMR) de SRH.

Los resultados mediante microneutralización (MN) frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan del 67 % (60-74) al 85 % (78-90) y del 65 % (58-72) al 83 % (77-89), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacunación determinada mediante MN concuerda con los resultados obtenidos con el ensayo de SRH.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 85 % (79-90) y del 93 % (89-96), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna evaluada mediante el ensayo de MN está en línea con los resultados obtenidos por SRH.

Se determinó la persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población mediante ensayos de inhibición de hemoaglutinación (HI), SRH y MN. En comparación con los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación, los títulos de anticuerpos en el día 202 se redujeron de 1/5 a ½ respecto a sus niveles anteriores.

Personas de edad avanzada (≥61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 y A/turkey/Turkey/1/2005) en sujetos de 61 años y mayores (un número limitado de sujetos eran mayores de 70 años; N = 123) medidas por SRH y evaluadas en dos estudios clínicos fueron las siguientes:

| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 84 [a] | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 210 [b] | Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N = 132[c] |
|---|---|---|---|
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 80 % (70-88) | 82 % (76-87) | 82 % (74-88) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 70 % (59-80) | 63 % (56-69) | 70 % (61-77) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 4,96 (3,87-6,37) | 2,9 (2,53-3,31) | 3,97 (3,36-4,69) |

| Anticuerpo anti-HA (SRH) | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 66 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 143 |
|---|---|---|
| Estado serológico inicial | <4 $mm^2$ | ≥4 $mm^2$ |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 82 % (70-90) | 82 % (75-88) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 82 % (70-90) | 54 % (45-62) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 8,58 (6,57-11) | 1,91 (1,72-2,12) |

[a] Edades 62-88 años; [b] edades 61-68 años; [c] edades 61-89 años.
* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).
*** GMR de SRH.

Los resultados mediante MN frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan del 57 % (50-64) al 79 % (68-87) y del 55 % (48-62) al 58 % (47-69), respectivamente. Los resultados mediante MN, de forma análoga a

los resultados por SRH, mostraron una respuesta inmunitaria intensa tras la finalización de la serie de primovacunación en la población de personas de edad avanzada.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 68 % (59-75) y 81 % (74-87), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna evaluada mediante el ensayo de MN es similar a los resultados obtenidos por SRH.

La persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población, determinada mediante HI, SRH y MN, se redujo de ½ a 1/5 de los niveles posvacunación en el día 202 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación determinada por las pruebas de HI, SRH, y MN. Hasta un 50 % (N = 33) de las personas de edad avanzada de 62 a 88 años de edad inmunizadas con la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el ensayo V87P mantuvieron seroprotección a los seis meses.

Se administró una tercera dosis (dosis de refuerzo) de la vacuna H5N1 combinada con MF59C.1 6 meses después de la serie de primovacunación. Los resultados se muestran por SRH.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 medidos por SRH fueron los siguientes:

| | Estudio V87P1 Adultos A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis | Estudio V87P2 Adultos A/Vietnam/1194/2004 dosis de refuerzo tras la 2ª dosis | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 Personas de edad avanzada dosis de refuerzo tras la 2ª dosis |
|---|---|---|---|
| SRH | N = 71 | N = 13 | N = 38 |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 89 % (79-95) | 85 % (55-98) | 84 % (69-94) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 83 % (72-91) | 69 % (39-91) | 63 % (46-78) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 5,96 (4,72-7,53) | 2,49 (1,56-3,98) | 5,15 (3,46-7,66) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

*** GMR de SRH.

- <u>Datos de apoyo en poblaciones de adultos y personas de edad avanzada</u>

En dos estudios de dosificación 80 adultos recibieron una vacuna de preparación pandémica adyuvada (H5N3 o H9N2).

Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/pato/Singapur/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 microgramos de HA/dosis) con una separación de tres semanas.

Se ensayaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1.

Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100 % de los sujetos lograron seroprotección y el 100 % se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 microgramos. Se halló que la vacuna H5N3 con adyuvante MF59C.1 también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna conteniendo la cepa H9N2 (A/pollo/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 microgramos de HA/dosis) con y sin adyuvante MF59C.1 con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de HI mostraron que el 92 % de los sujetos lograron seroprotección y el 75 % se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 microgramos.

Reactividad cruzada

*Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada inducida por H5N1 A/Vietnam/1194/2004 frente a A/turkey/Turkey/1/2005 y A/Indonesia/5/2005*

Adultos (entre 18 y 60 años)

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a las cepas A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clado 2.2.1) y A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) tanto después de la segunda como de la tercera dosis, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 1 frente a las cepas de clado 2.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 después de la segunda dosis en adultos de 18 a 60 años medidos por SRH y HI fueron los siguientes:

| | Anticuerpo anti-HA | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 70 | Estudio V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 60 | Estudio V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 30 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N = 197 |
|---|---|---|---|---|---|
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 70 % (58-80) | 65 % (52-77) | 90 % (73-98) | 59 % (52-66) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | NP‡ | 65 % (52-77) | 86 % (68-96) | 49 % (42-56) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | NP ‡ | 4,51 (3,63-5,61) | 7,67 (6,09-9,67) | 2,37 (2,1-2,67) |
| | | N = 69 | N = 60 | N = 30 | N = 197 |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 36 % (25-49) | 28 % (17-41) | 24 % (10-44) | 23 % (18-30) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | NP ‡ | 28 % (17-41) | 21 % (8-40) | 19 % (14-25) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | NP ‡ | 2,3 (1,67-3,16) | 1,98 (1,22-3,21) | 1,92 (1,64-2,25) |

* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

*** GMR de SRH.

‡ En V87P1: valor basal no analizado.

° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.

°° GMR de HI.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos V87P12, V87P3 y V87P13 en la Tabla anterior indicaron unas tasas de seroprotección y seroconversión frente a la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendidas entre el 10 % (2-27) y el 39 % (32-46) y el 10 % (2-27) y el 36 % (29-43), respectivamente. Los resultados de MN determinaron un GMR para la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendido entre 1,59 y 2,95.

Personas de edad avanzada (≥61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/05 después de la segunda dosis en sujetos de edad avanzada de ≥61 años de edad, determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

| | Anticuerpo anti-HA | Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004<br><br>21 días después de la 2ª dosis<br>N = 37 | Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004<br><br>21 días después de la 2ª dosis<br>N = 207 |
|---|---|---|---|
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 57 % (39-73) | 20 % (18-23) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | NP*** | 48 % (41-55) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)** | NP*** | 1,74 (1,57-1,94) |
| | | N = 36 | N = 208 |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 36 % (21-54) | 25 % (19-32) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | NP *** | 19 % (14-25) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | NP *** | 1,79 (1,56-2,06) |

* Medida mediante el ensayo SRH ≥25 $mm^2$.
** Cocientes de las medias geométricas de SRH.
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40.
°° Cocientes de las medias geométricas de HI.
*** En V87P1: valor basal no analizado.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos de la Tabla anterior indicaron una tasa de seroprotección frente a A/turkey/Turkey/05 que oscilaba entre el 11 % (3-25) (estudio V87P1) y el 30 % (24-37) (estudio V87P13), y una tasa de seroconversión del 25 % (19-31) para el estudio V87P13. Los resultados de MN en el estudio V87P13 determinaron un GMR frente a A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78-2,26).

*Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada inducida por A/turkey/Turkey/1/2005 frente a A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004*

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a la cepa A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) en el Estudio V87P11 después de la segunda vacunación, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 2.2.1 frente a las cepas de clado 2.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004 después de la segunda dosis en adultos (18-60 años) y personas de edad avanzada (≥61 años), determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

| Anticuerpo anti-HA | | V87P11 Adultos (18-60 años) N = 182 | | V87P11 Personas de edad avanzada (61-89años)[a] N = 132 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | A/Indonesia/ 5/2005 | A/Vietnam/ 1194/2004 | A/Indonesia/ 5/2005 | A/Vietnam/ 1194/2004 |
| SRH | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 83 (77-88) | 62 (54-69) | 61 (52-69) | 45 (37-54) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** | 79 (72-85) | 60 (53-68) | 64 (56-73) | 44 (35-53) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** | 6,24 (5,44-7,16) | 4,45 (3,85-5,14) | 3,87 (3,31-4,53) | 3,03 (2,56-3,58) |
| | | N = 194 | | N = 148 | |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° | 50 (43-57) | 47 (40-55) | 34 (26-42) | 39 (31-48) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)° | 49 (42-56) | 44 (37-51) | 32 (25-41) | 34 (26-42) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°° | 4,71 (3,74-5,93) | 4,25 (3,36-5,37) | 2,69 (2,18-3,32) | 2,8 (2,2-3,55) |

[a] Rango de edad real de la población inscrita.
* Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.
** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$)
*** GMR de SRH..
° Medida mediante el ensayo de HI ≥40
°° GMR de HI..

Los resultados de MN para A/Indonesia/5/2005 revelaron una tasa de seroprotección del 38 % (31-45) en adultos (18-60 años) y del 14 % (8-20) en personas de edad avanzada (≥61 años); una tasa de seroconversión del 58 % (50-65) en adultos y del 30 % (23-38) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 4,67 (3,95-5,56) en adultos y de 2,19 (1,86-2,58) en personas de edad avanzada.

Los resultados de MN para A/Vietnam/1194/2004 revelaron una tasa de seroprotección del 10 % (6-16) en adultos (18-60 años) y del 6 % (3-11) en personas de edad avanzada (≥61 años); una tasa de seroconversión del 19 % (13-25) en adultos y del 7 % (4-13) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 1,86 (1,63-2,12) en adultos y de 1,33 (1,17-1,51) en personas de edad avanzada.

Memoria inmunitaria a largo plazo con una dosis de refuerzo:

Una sola vacunación con la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 indujo una respuesta serológica elevada y rápida en sujetos primovacunados entre 6 y 8 años antes con dos dosis de una vacuna diferente con la misma formulación aunque basada en la cepa H5N3.

En un ensayo clínico de fase I (V87P3), se administraron dos dosis de refuerzo de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 a adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años que habían recibido primovacunación con 2 dosis de vacuna frente a la cepa H5N3 A/Duck/Singapore/97 adyuvada con MF59 entre 6 y 8 años antes. Los resultados obtenidos de SRH tras la administración de la primera dosis, que simulan la primovacunación prepandémica seguida de una dosis única de refuerzo heteróloga, revelaron unas tasas de seroprotección y de seroconversión del 100 % (74-100), así como un aumento de 18 veces en el área SRH (GMR).

Pautas de vacunación alternativas:

En un ensayo clínico para evaluar 4 pautas de vacunación diferentes en 240 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 60 años, a los que se administró la segunda dosis 1, 2, 3 o 6 semanas después de la primera dosis de la vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, todos los grupos de pautas de vacunación alcanzaron niveles elevados de anticuerpos según el ensayo SRH en todas las pautas estudiadas 3 semanas después de la administración de la segunda dosis. Las tasas de seroprotección de SRH oscilaron entre el 86 % y el 98 %, la seroconversión entre el 64 % y el 90 % y el GMR entre 2,92 y 4,57. La magnitud de la respuesta inmunitaria fue menor en el grupo que recibió la segunda dosis una semana después y mayor en los grupos con intervalos de administración más prolongados.

Sujetos con afecciones inmunosupresoras o médicas subyacentes:

La inmunogenicidad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos adultos (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥61 años) con afecciones médicas subyacentes (Estudio V87_25) o afecciones inmunosupresoras (principalmente sujetos infectados por el VIH) (Estudio V87_26) en comparación con adultos sanos (18 a 60 años) y de edad avanzada(≥61 años), se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados de fase III (con una vacuna estacional inactivada trivalente antigripal adyuvada de subunidades con MF59 para su uso en personas de edad avanzada de 65 años de edad o mayores como comparador). En los ensayos V87_25 y V87_26, 96 y 67 sujetos, respectivamente, tenían más de 70 años. En ambos ensayos, se demostró la inmunogenicidad de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mediante los análisis de HI, SRH y MN después de la primera y segunda dosis.

El área media geométrica*, la tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** del anticuerpo anti-HA frente al virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 medidos mediante ensayos de SRH 21 días después de la segunda dosis fueron los siguientes:

| Estudio V87_25 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Adultos (20 a 60 años)[a] | Adultos (19 a 60 años)[a] | Ancianos (61 a 84 años)[a] | Ancianos (61 a 79 años)[a] |
| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Enfermedades N = 140 | Sanos N = 57 | Enfermedades N = 143 | Sanos N = 57 |
| Área media geométrica (IC 95 %)* | 31,07 (27,43-35,19) | 58,02 (48,74-69,06) | 29,34 (26,07-33,01) | 27,78 (22,57-34,18) |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 65,00 (56,5-72,9) | 89,47 (78,5-96) | 58,74 (50,2-66,9) | 57,89 (44,1-70,9) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 72,86 (64,7-80) | 98,25 (90,6-99,96) | 64,34 (55,9-72,2) | 66,67 (52,9-78,6) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 3,33 (2,94-3,77) | 6,58 (5,53-7,83) | 2,37 (2,10-2,66) | 2,96 (2,41-3,64) |
| Estudio V87_26 | | | | |
| | Adultos (20 a 60 años)[a] | Adultos (18 a 59 años)[a] | Ancianos (61 a 84 años)[a] | Ancianos (61 a 91 años)[a] |
| Anticuerpos anti-HA (SRH) | Inmunodepri-midos N = 143 | Sanos N = 57 | Inmunodepri-midos N = 139 | Sanos N = 62 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Área media geométrica (IC 95 %)* | 26,50 (22,49-31,22) | 48,58 (40,01-58,99) | 26,85 (23,01-31,33) | 23,91 (18,89-30,26) |
| Tasa de seroprotección (IC 95 %)* | 60,84 (52,3-68,9) | 87,72 (76,3-94,9) | 58,99 (50,3-67,3) | 53,23 (40,1-66) |
| Tasa de seroconversión (IC 95 %)* | 61,54 (53-69,5) | 89,47 (78,5-96) | 64,75 (56,2-72,7) | 56,45 (43,3-69) |
| Factor de seroconversión (IC 95 %)** | 3,16 (2,69-3,73) | 7,10 (5,85-8,62) | 3,15 (2,70-3,68) | 2,83 (2,24-3,58) |

a Rango de edad real de la población inscrita.
* Medido mediante el ensayo SRH seroprotección: área SRH ≥25 $mm^2$, seroconversión: área SRH ≥25 $mm^2$ para sujetos con un área SRH al inicio ≤4 $mm^2$ o un incremento mínimo del 50 % en el área SRH en sujetos con >4 $mm^2$.
** Cocientes de las medias geométricas de SRH.

Los resultados de HI de los dos estudios clínicos revelaron valores más bajos que los notificados en estudios anteriores. Las tasas de seroconversión con respecto a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 oscilaron entre el 37,50 % y el 43,10 % en adultos sanos, y entre el 19,18 % y el 26,47 % en adultos con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 21,43 % y el 30,65 % en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 24,49 % y el 27,86 % en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

Los resultados de MN frente a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroconversión del 66,67 % en adultos sanos, que oscila entre el 33,57 % y el 54,14 % en adultos con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 24,39 % y el 29,03 % en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 31,65 % y el 39,42 % en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunosupresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

En ambos estudios V87_25 y V87_26, los niveles más bajos de anticuerpos (medidos por ensayos de HI, SRH y MN) y las tasas reducidas de seroprotección en sujetos adultos y ancianos (≥61 años de edad) con enfermedades o afecciones inmunosupresoras subyacentes, sugieren que H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 puede no provocar el mismo nivel de protección contra la cepa A/H5N1 en comparación con los adultos sanos (ver sección 4.4). Estos estudios proporcionaron datos de inmunogenicidad limitados en los sujetos con algunas afecciones médicas subyacentes (en particular, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular periférica) e inmunosupresoras (en particular, receptores de trasplantes y pacientes bajo tratamiento oncológico). En estos ensayos, también se midieron unos niveles más bajos de anticuerpos y unas tasas de seroprotección reducidas contra el virus homólogo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos de edad avanzada sanos, en comparación con los adultos sanos, aunque los estudios anteriores mostraron la inducción de respuestas suficientemente inmunogénicas contra las cepas del virus H5N1 (en cuanto a la información sobre los ancianos, véase más arriba).

Población pediátrica

Se evaluó la inmunogenicidad de aH5N1 en la población pediátrica en los estudios V87P6 y V87_30.

Se llevó a cabo el estudio V87P6 con una vacuna H5N1 A/Vietnam/1194/2004 adyuvada con MF59C.1 en 471 niños de 6 meses a 17 años. Se administraron dos dosis de 7,5 microgramos con un intervalo de tres semanas y una tercera dosis 12 meses después de la primera dosis. Tres semanas después de la administración de la segunda dosis (día 43), en todos los grupos de edad (es decir, 6 a 35 meses, 3 a 8 años y 9 a 17 años) se obtuvieron títulos altos de anticuerpos frente a A/Vietnam/1194/2004 determinados por los ensayos de SRH e HI como se detalla en la tabla siguiente.

| | | Niños de 6 a 35 meses | Niños de 3 a 8 años | Adolescentes de 9 a 17 años |
|---|---|---|---|---|
| | | **N = 134** | **N = 91** | **N = 89** |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* Día 43 | 97 % (92-99) | 97 % (91-99) | 89 % (80-94) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 97 % (92-99) | 97 % (91-99) | 89 % (80-94) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 129 (109-151) | 117 (97-142) | 67 (51-88) |
| SRH | | **N = 133** | **N = 91** | **N = 90** |
| | Tasa de seroprotección (IC 95 %)° Día 43 | 100 % (97-100) | 100 % (96-100) | 100 % (96-100) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)°° Día 43 | 98 % (95-100) | 100 % (96-100) | 99 % (94-100) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)°°° Día 43 respecto al día 1 | 16 (14-18) | 15 (13-17) | 14 (12-16) |

* La seroprotección se definió como un título de HI ≥1:40.

** La seroconversión se definió como un título no detectable a ≥1:40, o aumento de 4 veces a partir de un título del día 1 detectable.

*** Cocientes de medias geométricas de HI.

° Seroprotección: área de SRH ≥25 $mm^2$.

°° La seroconversión se definió como un área de SRH ≥25 $mm^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤4 $mm^2$) o un aumento significativo (de al menos 50 %) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH >4 $mm^2$).

°°° Cocientes de medias geométricas de SRH.

Los resultados mediante MN frente a A/Vietnam/1194/2004 muestran una tasa de seroprotección del 99 % (IC 95 %: 94 a 100), una tasa de seroconversión del 97 % (IC 95 %: 91 a 99) al 99 % (IC 95 %: 96 a 100) y un GMR de 29 (IC 95 %: 25 a 35) a 50 (IC 95 %: 44 a 58).

El estudio V87_30 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico y ciego para los observadores, para determinar la inmunogenicidad de seis formulaciones de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 y la proporción de adyuvante MF59. En este estudio, se dividió a 420 sujetos pediátricos de 6 meses a 8 años de edad en dos cohortes por edad: 6 a 35 meses de edad (N = 210) y 3 a 8 años de edad (N = 210).

La vacuna se administró en dos inyecciones separadas con un intervalo de 3 semanas. Se determinaron los niveles de anticuerpos frente a A/turkey/Turkey/1/2005 mediante ensayos de HI y MN tres semanas después de la segunda vacunación (día 43). A continuación se presenta la respuesta inmunológica para la formulación aprobada (7,5 microgramos de HA con 100 % de adyuvante MF59, dosis de 0,5 ml) y para la formulación del estudio con la mitad del contenido de antígeno (3,75 microgramos de HA con 100 % de adyuvante MF59, dosis de 0,5 ml).

| Formulación | | 7,5 microgramos de HA/ 100 % de adyuvante MF59 | | 3,75 microgramos de HA/ 100 % de adyuvante MF59 | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Grupos de edad** | | **(6 a 35 meses)** | **(3 a 8 años)** | **(6 a 35 meses)** | **(3 a 8 años)** |
| | | **N = 31** | **N = 36** | **N = 36** | **N = 33** |
| HI | Tasa de seroprotección (IC 95 %)* Día 43 | 87 % (70-96) | 86 % (71-95) | 86 % (71-95) | 88 % (72-97) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 87 % (70-96) | 86 % (71-95) | 86 % (71-95) | 88 % (72-97) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 24 (14-40) | 22 (14-34) | 31 (19-51) | 20 (13-31) |
| MN | % con título ≥1:40 (IC 95 %) Día 43 | 100 % (89-100) | 100 % (90-100) | 100 % (90-100) | 100 % (89-100) |
| | Tasa de seroconversión (IC 95 %)** Día 43 | 100 % (89-100) | 100 % (90-100) | 100 % (90-100) | 100 % (89-100) |
| | Factor de seroconversión (IC 95 %)*** Día 43 respecto al día 1 | 165 (117-231) | 125 (92-171) | 214 (156-294) | 132 (95-182) |

* La seroprotección se definió como un título de HI ≥1:40.
** La seroconversión se definió como un título no detectable a ≥1:40, o aumento de 4 veces a partir de un título del día 1 detectable.
*** Cocientes de medias geométricas de títulos.

Resultados de inmunogenicidad con Focetria H1N1v (Estudio V111_03):
La tasa de seroprotección y la de seroconversión medidas en el ensayo HI y el factor de seroconversión expresado como los cocientes de la medias geométricas de HI para anticuerpos anti-HA frente a H1N1 tras la administración de una y dos dosis de 7,5 microgramos de Focetria se evaluó en 70 niños y adolescentes (9 a 17 años), 60 niños (3 a 8 años), 58 niños (12 a 35 meses) y 49 lactantes (6 a 11 meses). Los criterios de inmunogenicidad del CHMP establecidos para la población adulta (18-60 años) se obtuvieron tras la primera y la segunda dosis en todos los estratos de edad (tanto en la población general como en el subgrupo seronegativo al inicio).

La Agencia Europea de Medicamentos ha pospuesto la obligación de presentar los resultados de los estudios con Foclivia en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en la vacunación activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A. Ver sección 4.2 para obtener información acerca del uso en pediatría.

Foclivia se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”.
Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Foclivia y con la vacuna de la gripe estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local, de fertilidad femenina y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo (hasta el final del periodo de lactancia).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Cloruro de potasio,
Potasio dihidrógeno fosfato,
Fosfato de disodio dihidrato,
Cloruro de magnesio hexahidrato,
Cloruro de calcio dihidrato,
Tiomersal,
Agua para preparaciones inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

1 año.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml en vial de 10 dosis (vidrio tipo I) con tapón (caucho de halobutilo). Envases de 10x.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar suavemente el vial multidosis antes de cada extracción de una dosis (0,5 ml) de la vacuna en una jeringa.

Después de agitar, la apariencia normal de Foclivia es una suspensión de color blanco lechoso.

Inspeccione visualmente la suspensión antes de la administración. En caso de que contenga partículas y/o tenga un aspecto anormal, la vacuna se debe desechar.

Aunque Foclivia en viales multidosis contiene un conservante que inhibe el crecimiento microbiano, es responsabilidad del usuario minimizar el riego de contaminación del vial multidosis durante la extracción de cada dosis.

Registrar la fecha y hora de la extracción de la primera dosis en la etiqueta del vial.

Entre usos, devuelva el vial multidosis a las condiciones de almacenamiento recomendadas entre 2° y 8 °C. El vial multidosis se debe utilizar preferentemente en las 24 horas siguientes a la primera extracción. Hay datos disponibles que sugieren que los viales multidosis se pueden utilizar hasta un máximo de 72 horas tras la primera extracción, aunque unos periodos de almacenamiento tan prolongados no deberían ser la mejor opción.

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

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

EU/1/09/577/004

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

Fecha de la primera autorización: 19 de octubre de 2009
Fecha de la última renovación: 27 de junio de 2014

## 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 http://www.ema.europa.eu/.

# ANEXO II

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

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

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico
Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
UK

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes
Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

Foclivia puede comercializarse solamente cuando exista una declaración oficial de OMS/UE de pandemia de gripe, con la condición de que el Titular de la Autorización de Comercialización para Foclivia tenga en cuenta la cepa pandémica declarada oficialmente.

- **Liberación oficial de los lotes**

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

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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.

Se mantendrán la periodicidad y el formato habituales de los IPS fuera del periodo pandémico, con una revisión específica de acontecimientos adversos de especial interés (AAEI). Se incluirán datos de los estudios en curso o bien de la administración real, si fuera aplicable, de las cepas de preparación pandémicas.

Durante una situación de pandemia, los recursos se centrarán en la monitorización oportuna y eficaz del perfil de seguridad de las vacunas antigripales empleadas. Por otra parte, un ciclo anual puede ser demasiado tiempo para valorar la seguridad de una vacuna de la que se esperan unos altos niveles de exposición en un corto periodo de tiempo. En consecuencia, los IPS anuales programados dentro del periodo pandémico se sustituirán por “IPS simplificados” (IPS-S) mensuales que se acompañarán de un resumen de la distribución de la vacuna.

- Frecuencia del envío:

- El cómputo del tiempo comenzará a partir del primer lunes después del envío del primer lote de vacuna.
- La fecha límite para la inclusión de datos (data-lock point) es 30 días más tarde.
- La presentación del IPS-S al Rapporteur y los miembros del CHMP se efectuará el día 45.
- El informe de valoración del Rapporteur se distribuirá a los miembros del CHMP el día 50.
- El informe del CHMP se remitirá al fabricante de la vacuna el día 55.
- El informe será mensual durante los primeros 6 meses de la pandemia.
- La periodicidad se revisará por el titular de la autorización de comercialización y el (Co-) Rapporteur a intervalos de 6 meses.

Cuando el CHMP determine que ya no es necesario el IPS-S, se remitirá un IPS completo a partir de la fecha límite para la inclusión de datos (data-lock point) del último ISP ordinario dentro de un plazo que se pactará con el Rapporteur.

- Formato del IPS simplificado:

En el IPS únicamente se incluirán datos comunicados de manera espontánea. El informe incluirá las siguientes Tablas de datos agregados.

1. Un resumen general de los casos espontáneos por país, que se estratificarán con arreglo al tipo de notificación (confirmada por un paciente o profesional sanitario) y la gravedad tanto durante el periodo de notificación como acumulativamente.

2. Un resumen general de todas las reacciones adversas espontáneas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC), término de alto nivel (High Level Term, HLT) y término preferente (Preferred term, PT), que se estratificarán con arreglo al tipo de notificación (confirmada por un paciente o profesional sanitario) e incluirán el número de casos mortales tanto durante el periodo cubierto por el informe como acumulativamente.

3. Acontecimientos adversos de especial interés (AAEI) que se estratificarán en función del tipo de notificación (confirmada por un paciente o profesional sanitario). Los AAEI se definen del siguiente modo:

| | |
|---|---|
| Neuritis | PT “Plexopatía braquial”, “Mononeuritis”, “Neuritis”, “Amiotrofia neurálgica”, “Radiculitis braquial” |
| Convulsiones | SMQ individual “Crisis convulsivas generalizadas posinmunización” |
| Encefalitis (encefalomielitis) | SMQ individual “Encefalitis no infecciosa” |
| Vasculitis | SMQ individual “Vasculitis” |
| Síndrome de Guillain-Barré (SGB) | SMQ individual “Síndrome de Guillain-Barré” |
| Desmielinación | SMQ individual “Desmielinación” (dado que el SGB también está incluido en esta SMQ, habrá un solapamiento en el número de casos para estas dos categorías) |
| Parálisis de Bell | PT “Parálisis facial”, “Paresis facial”, “Trastorno del nervio facial”, “Parálisis oculofacial”, “Parálisis de Bell” |
| Trombocitopenia inmune | HLT “Trombocitopenias” |

4. Las reacciones adversas graves no catalogadas (según SOC, PT), estratificadas con arreglo al tipo de notificación (confirmada por un paciente o profesional sanitario), tanto durante el periodo de notificación como acumulativamente.

5. Todas las reacciones adversas espontáneas por grupo de edad, según SOC y PT, estratificadas con arreglo al tipo de notificación (confirmada por un paciente o profesional sanitario), tanto durante el periodo de notificación como acumulativamente.

6. Todas las reacciones adversas espontáneas (SOC, PT) que ocurran en mujeres embarazadas, estratificadas con arreglo al tipo de notificación (confirmada por un paciente o profesional sanitario), tanto durante el periodo de notificación como acumulativamente.

La presentación de datos tendrá en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Exceptuando la Tabla 1, todas las tablas se basarán en el número de reacciones (presentadas al nivel PT, clasificadas por SOC) y no por número de casos.
- Todas las tablas se basarán en datos genéricos y no específicos del producto[1]. Los datos específicos del producto pueden ser evaluados durante los estudios de las señales.
- "Acumulativo" significa a partir de la utilización de la vacuna; en las tablas no se incluirán los acontecimientos que no se hayan notificado durante el periodo del interés.
- Todos los acontecimientos que no hayan sido confirmados por un profesional sanitario serán los que se hayan introducido en la base de datos antes de la fecha límite para la inclusión de datos (data-lock point). Los que no se hayan incluido se deben notificar en el siguiente IPS-S.
- Se proporcionará un listado de línea de los casos mortales en un Anexo.

Se presentará un breve resumen en el que se destacarán las señales validadas y cualquier área de preocupación identificada según la información obtenida de la vigilancia intensificada de la seguridad (*Enhanced Safety Surveillance*, ESS). En caso de múltiples señales, se asignarán prioridades a los estudios de señales y se proporcionarán cronogramas adecuados para la entrega de un informe completo de evaluación de las mismas.

Informe de la distribución de la vacuna

Se incluirá un resumen de la distribución de la vacuna con el fin de situar el informe de seguridad en contexto y se proporcionarán detalles del número de dosis distribuidas de vacuna en
i) estados miembros de la UE para el periodo de notificación por número de lote,
ii) estados miembros de la UE acumulativamente y
iii) el resto del mundo.

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

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El 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).

[1] Basado en la suposición que el nombre del producto no se divulgará en un número significativo de los casos.

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

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

| **Descripción** | **Fecha límite** |
|---|---|
| Durante la pandemia, el solicitante reunirá datos se seguridad y eficacia clínica de la vacuna pandémica y enviará esta información al CHMP para su evaluación. | Dependiendo de, y después, de la implementación de la vacuna cuando la primera pandemia tenga lugar. |
| Durante la pandemia, el solicitante realizará una ESS como se identifica en el PGR. | Dependiendo de, y después, de la implementación de la vacuna cuando la primera pandemia tenga lugar. |

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

# A. ETIQUETADO

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

**CAJA DE CARTÓN PARA JERINGA**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foclivia suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

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

Una dosis (0,5 ml) contiene: Componentes activos: Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), propagados en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos y adyuvados con MF59C.1, de cepa:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramos de hemaglutinina

Adyuvante: Aceite MF59C.1 en emulsión acuosa conteniendo escualeno, como fase oleosa, estabilizado con polisorbato 80 y trioleato de sorbitán en un tampón citrato (citrato de sodio, ácido cítrico).

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato, agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.

1 x jeringa precargada con aguja de dosis única (0,5 ml)
1 x jeringa precargada sin aguja de dosis única (0,5 ml)
10 x jeringas precargadas con aguja de dosis única (0,5 ml)
10 x jeringas precargadas sin aguja de dosis única (0,5 ml)

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

Para administración intramuscular en el músculo deltoides.

**Advertencia:** No inyectar por vía intravascular o intradérmica.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar suavemente antes de usar.

## 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

CAD:

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Desechar de acuerdo con las normativas locales.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia.

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

EU/1/09/577/001 1 jeringa precargada con aguja
EU/1/09/577/002 10 jeringas precargadas con aguja
EU/1/09/577/005 1 jeringa precargada sin aguja
EU/1/09/577/006 10 jeringas precargadas sin aguja

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

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

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

**CAJA DE CARTÓN PARA VIAL DE 1 DOSIS**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foclivia suspensión inyectable
Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

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

Una dosis (0,5 ml) contiene: Componentes activos: Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), propagados en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos y adyuvados con MF59C.1, de cepa:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramos de hemaglutinina

Adyuvante: Aceite MF59C.1 en emulsión acuosa conteniendo escualeno, como fase oleosa, estabilizado con polisorbato 80 y trioleato de sorbitán en un tampón citrato (citrato de sodio, ácido cítrico).

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato, agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.

Vial
10 x 1 dosis
1 dosis (0,5 ml)

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

Para administración intramuscular en el músculo deltoides.

**Advertencia:** No inyectar por vía intravascular o intradérmica.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar suavemente antes de usar.

## 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

CAD:

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Desechar de acuerdo con las normativas locales.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia.

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

EU/1/09/577/003

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

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

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

**CAJA DE CARTÓN PARA VIAL DE 10 DOSIS**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Foclivia suspensión inyectable en envase multidosis
Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

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

Una dosis (0,5 ml) contiene: Componentes activos: Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), propagados en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos y adyuvados con MF59C.1, de cepa:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramos de hemaglutinina

Adyuvante: Aceite MF59C.1 en emulsión acuosa conteniendo escualeno, como fase oleosa, estabilizado con polisorbato 80 y trioleato de sorbitán en un tampón citrato (citrato de sodio, ácido cítrico).

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato, tiomersal, agua para preparaciones inyectables.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.

Vial
10 x 10 dosis
1 dosis (0,5 ml)

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

Para administración intramuscular en el músculo deltoides.

**Advertencia:** No inyectar por vía intravascular o intradérmica.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar suavemente antes de usar.

## 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

CAD:

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Desechar de acuerdo con las normativas locales.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia.

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

EU/1/09/577/004

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

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

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

**ETIQUETA PARA JERINGA Y VIAL DE 1 DOSIS**

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

Foclivia inyectable
Vacuna antigripal pandémica (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada)
Inyectable I.M. en el músculo deltoides

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Agitar suavemente antes de usar.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

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

Una dosis (0,5 ml)

## 6. OTROS

Seqirus S.r.l. - Italia
Conservar en nevera.

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

**ETIQUETA PARA VIAL DE 10 DOSIS**

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

Foclivia inyectable
Vacuna antigripal pandémica (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada)
Inyectable I.M. en el músculo deltoides

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Agitar suavemente antes de usar.

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

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

Vial de 5 ml que contiene 10 dosis (0,5 ml/dosis)

## 6. OTROS

Seqirus S.r.l. - Italia
Conservar en nevera.

# B. PROSPECTO

**Prospecto: Información para el usuario**

**Foclivia suspensión inyectable en jeringa precargada**
Vacuna antigripal pandémica (H5N1), (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada)

**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 o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**:

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


## 1. Qué es FOCLIVIA y para qué se utiliza

Foclivia es una vacuna destinada a administrarse para prevenir la gripe en una pandemia declarada oficialmente.

La gripe pandémica es un tipo de gripe que ocurre en intervalos que oscilan entre menos de 10 años y muchas décadas. Se extiende rápidamente por el mundo. Los signos de gripe pandémica son similares a los de la gripe ordinaria pero pueden ser más graves.

Se utiliza para prevenir la gripe causada por el virus del tipo H5N1.

Cuando se administra la vacuna a una persona, el sistema natural de defensas del cuerpo (sistema inmunológico) genera su propia protección (anticuerpos) frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe.

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

## 2. Qué necesita saber antes de que le administren FOCLIVIA

**No se le debe administrar Foclivia si usted:**
- ha experimentado una reacción alérgica grave (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes de Foclivia,
- es alérgico (hipersensible) a las vacunas de gripe o a cualquiera de los componentes de Foclivia,
- es alérgico a los huevos, a la proteína del pollo, a la ovoalbúmina,
- es alérgico al sulfato de kanamicina y al sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).
    - Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o la lengua.
    - No obstante, en caso de pandemia, puede que se le administre la vacuna, siempre que haya tratamiento médico disponible para tratar una reacción alérgica.

**Advertencias y precauciones**

**Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre esta vacuna:**

- si se siente con fiebre,
- si tiene alguna enfermedad o infección,
- si está bajo terapia inmunodepresora, por ejemplo tratamiento con corticosteroides o quimioterapia para cáncer, o si tiene alguna condición que le haga propenso a infecciones (estados de inmunodeficiencia).

Informe a su médico o enfermero si tiene problemas de sangrado o si le salen cardenales con facilidad.

El médico debe informarle sobre la posibilidad de que experimente convulsiones, especialmente si tiene antecedentes previos de epilepsia.

Se puede producir un desmayo después, o incluso antes, de la inyección con aguja. Por tanto, informe a su médico o enfermero si alguna vez sufrió un desmayo al recibir una inyección.

Es posible que Foclivia no proteja completamente a todas las personas vacunadas, especialmente a las de edad avanzada y a aquellas con sistemas inmunitarios debilitados, como los pacientes con VIH, o a aquellos con problemas médicos subyacentes prolongados, como la diabetes, la enfermedad pulmonar o los problemas cardíacos. Informe a su médico si tiene un sistema inmunitario débil o un problema médico subyacente prolongado.

En cualquiera de estos casos, INFORME A SU MÉDICO O ENFERMERO, ya que puede que la vacunación no sea recomendable o se tenga que retrasar.

**Uso de FOCLIVIA con otros medicamentos**
Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si se le ha administrado recientemente alguna otra vacuna.

Foclivia puede administrarse de manera simultánea a otras vacunas antigripales estacionales no adyuvadas. No se dispone de información sobre la administración de Foclivia con vacunas que no sean para la gripe. Si no se puede evitar la administración de Foclivia con otras vacunas, estas deben inyectarse en extremidades diferentes. Tenga en cuenta que en este caso los efectos adversos podrían ser más intensos.

**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 que se le administre esta vacuna. Su médico necesitará valorar los beneficios y los posibles riesgos de administrarle esta vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**
Algunos de los efectos adversos incluidos en la Sección 4 “Posibles efectos adversos” pueden afectar a su capacidad de conducir o utilizar herramientas o máquinas.

**Foclivia contiene sodio y potasio**
Foclivia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) y menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis. Prácticamente no contiene sodio ni potasio.

## 3. Cómo se administra FOCLIVIA

Su médico o enfermero le administrará la vacuna según las recomendaciones oficiales.
Se le inyectará una dosis (0,5 ml) de la vacuna en la parte alta del brazo (músculo deltoide) o en la parte superior del muslo, dependiendo de la masa muscular.

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna tras un intervalo de por lo menos 3 semanas.

## 4. Posibles efectos adversos

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

Informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano si presenta los siguientes efectos adversos, ya que puede necesitar atención médica urgente u hospitalización:

- Dificultad para respirar, mareo, pulso débil y rápido y erupción cutánea, que son síntomas de una reacción anafiláctica (una reacción alérgica muy grave).

Los efectos adversos enumerados a continuación han sido comunicados con Foclivia en ensayos clínicos:

**Efectos adversos leves**

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):
- Dolor/dolor a la palpación en la zona de inyección
- Endurecimiento de la piel en la zona de inyección
- Enrojecimiento en la zona de inyección
- Hinchazón de la zona de inyección
- Moratones en la piel en la zona de inyección*
- Dolor muscular
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Malestar general
- Escalofríos
- Sudoración*
- Náuseas*
- Cambio en los hábitos alimentarios**
- Diarrea
- Vómitos
- Sudoración y sudoración inusual**
- Somnolencia**
- Irritabilidad**
- Llanto inusual**
- Fiebre***

**Notificados como "frecuentes" en adultos y personas de edad avanzada.*
***Notificados únicamente en lactantes y niños pequeños de 6 a 35 meses de edad.*
****Notificados como "muy frecuentes" únicamente en niños de 6 meses a 8 años. Notificados como "frecuentes" en adolescentes y adultos de 9 a 60 años de edad y "poco frecuentes" en personas de edad avanzada (más de 61 años).*

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 personas):
- Dolor en las articulaciones
- Sangrado en la zona de inyección
- Pérdida de apetito

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 personas):
- Ronchas (urticaria)

Estos efectos adversos suelen ser leves y desaparecer al cabo de 3 días sin necesidad de tratamiento. En caso de que persistan, CONSULTE A SU MÉDICO.

Efectos adversos en pacientes con problemas médicos subyacentes prolongados, como diabetes, enfermedad pulmonar o problemas cardíacos, y sistemas inmunitarios debilitados (inmunodeprimidos), como pacientes con VIH
Las náuseas, el dolor articular, la diarrea y la pérdida de apetito fueron comunicados muy frecuentemente en esta población. Además, el vómito fue comunicado de forma frecuente.

Otros efectos adversos raros observados con el uso habitual:
Los efectos adversos adicionales que se indican a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con otra vacuna llamada Focetria H1N1v, similar a Foclivia y con el mismo adyuvante. Estos efectos adversos pueden producirse con Foclivia.

- Reacciones cutáneas generalizadas como
  - Picor
  - Erupción cutánea o inflamación de la piel y las mucosas
  - Angioedema (hinchazón anormal de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios, lengua, manos o pies, debida a una reacción alérgica)

- Trastornos gastrointestinales, como
  - Dolor abdominal
  - Mareo, somnolencia

- Trastornos neurológicos, como
  - Pinchazos intensos o dolor punzante en uno o más nervios
  - Hormigueo
  - Convulsiones
  - Neuritis (inflamación de los nervios)
  - Síncope o presíncope (desmayo o sensación de desmayo)

- Ganglios hinchados, palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o fuertes), taquicardia (latidos cardíacos más rápidos de lo normal), debilidad, dolor en las extremidades, tos y astenia (debilidad inusual).

- Reacciones alérgicas, posiblemente acompañadas de ahogo, pitidos, inflamación de la garganta, que pueden llevar a un descenso peligroso de la tensión arterial que, de no tratarse, podría desencadenar un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de tratamientos de emergencia para esos casos.

Además, los efectos adversos que se enumeran a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con vacunas adyuvadas y no adyuvadas administradas de manera rutinaria todos los años para prevenir la gripe estacional. Estos efectos adversos pueden producirse con Foclivia.

- Bajo recuento de plaquetas que puede dar lugar a hemorragias o moretones
- Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede causar erupciones cutáneas, dolor de las articulaciones y problemas de riñón)
- Eritema multiforme (una reacción cutánea alérgica que aparece como respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedades)
- Trastornos neurológicos tales como encefalomielitis (inflamación del sistema nervioso central) y un tipo de parálisis conocido como el síndrome de Guillain-Barré
- Hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana (reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección)

- Inflamación extensa del miembro inyectado de más de una semana de duración

**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 FOCLIVIA

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

No utilice Foclivia después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado. Conservar en el embalaje original para protegerlo 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Foclivia**

- Principio activo:

Los componentes activos de la vacuna son proteínas virales purificadas (llamadas hemaglutinina y neuraminidasa). Son aisladas de la superficie de partículas de virus de la gripe, las cuales se cultivan en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos e inactivan con formaldehído. Estas proteínas virales se preparan a partir de la cepa de virus de la gripe que cumple con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y decisión de la UE en una situación pandémica oficialmente declarada.

Una dosis (0,5 ml) de la vacuna contiene por lo menos 7,5 microgramos de hemaglutinina a partir de la siguiente cepa recomendada de virus influenza:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adyuvante:

La vacuna contiene un ‘adyuvante’ (un compuesto que contiene escualeno) para estimular una mejor respuesta. El adyuvante incluye también polisorbato 80 y trioleato de sorbitán en un tampón citrato (citrato de sodio, ácido cítrico).

- Los demás componentes:

Los demás componentes son: cloruro de sodio, cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Foclivia es un líquido blanco lechoso.
Se proporciona en una jeringa lista para usar que contiene una dosis única (0,5 ml) inyectable, en caja de 1 o 10, con o sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**
Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

**Responsable de la fabricación**
Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Países Bajos

**Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.**

Foclivia se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales".
Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible 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 http://www.ema.europa.eu/.

---

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones para la administración de la vacuna:

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica.
No existen datos sobre el uso de Foclivia administrado por vía subcutánea.

Cuando se use una jeringa precargada suministrada sin aguja provista con sistema Luer Lock, quite la tapa de la punta desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj. Una vez que ha quitado la tapa, acople una aguja en la jeringa enroscando en el sentido de las agujas del reloj hasta que encaje. Una vez que la aguja está colocada en su sitio, elimine el protector de la aguja y administre la vacuna.

Jeringa lista para utilizar, que contiene una única dosis de 0,5 ml para inyección.

Agitar suavemente antes de usar. Después de agitar, la apariencia normal de Foclivia es una suspensión de color blanco lechoso.

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.

**Prospecto: Información para el usuario**

**Foclivia suspensión inyectable**
Vacuna antigripal pandémica (H5N1), (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada)

**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 o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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

## 1. Qué es FOCLIVIA y para qué se utiliza

Foclivia es una vacuna destinada a administrarse para prevenir la gripe en una pandemia declarada oficialmente.

La gripe pandémica es un tipo de gripe que ocurre en intervalos que oscilan entre menos de 10 años y muchas décadas. Se extiende rápidamente por el mundo. Los signos de gripe pandémica son similares a los de la gripe ordinaria pero pueden ser más graves.

Se utiliza para prevenir la gripe causada por el virus del tipo H5N1.

Cuando se administra la vacuna a una persona, el sistema natural de defensas del cuerpo (sistema inmunológico) genera su propia protección (anticuerpos) frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe.

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

## 2. Qué necesita saber antes de que le administren FOCLIVIA

**No se le debe administrar Foclivia si usted:**
- ha experimentado una reacción alérgica grave (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes de Foclivia,
- es alérgico (hipersensible) a las vacunas de gripe o a cualquiera de los componentes de Foclivia,
- es alérgico a los huevos, a la proteína del pollo, a la ovoalbúmina,
- es alérgico al sulfato de kanamicina y al sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).
    - Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o la lengua.
    - No obstante, en caso de pandemia, puede que se le administre la vacuna, siempre que haya tratamiento médico disponible para tratar una reacción alérgica.

**Advertencias y precauciones**

**Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre esta vacuna:**
- si se siente con fiebre,

- si tiene alguna enfermedad o infección,
- si está bajo terapia inmunodepresora, por ejemplo tratamiento con corticosteroides o quimioterapia para cáncer, o si tiene alguna condición que le haga propenso a infecciones (estados de inmunodeficiencia).

Informe a su médico o enfermero si tiene problemas de sangrado o si le salen cardenales con facilidad.

El médico debe informarle sobre la posibilidad de que experimente convulsiones, especialmente si tiene antecedentes previos de epilepsia.

Se puede producir un desmayo después, o incluso antes, de la inyección con aguja. Por tanto, informe a su médico o enfermero si alguna vez sufrió un desmayo al recibir una inyección.

Es posible que Foclivia no proteja completamente a todas las personas vacunadas, especialmente a las de edad avanzada y a aquellas con sistemas inmunitarios debilitados, como los pacientes con VIH, o a aquellos con problemas médicos subyacentes prolongados, como la diabetes, la enfermedad pulmonar o los problemas cardíacos. Informe a su médico si tiene un sistema inmunitario débil o un problema médico subyacente prolongado.

En cualquiera de estos casos, INFORME A SU MÉDICO O ENFERMERO, ya que puede que la vacunación no sea recomendable o se tenga que retrasar.

**Uso de FOCLIVIA con otros medicamentos**
Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si se le ha administrado recientemente alguna otra vacuna.

Foclivia puede administrarse de manera simultánea a otras vacunas antigripales estacionales no adyuvadas. No se dispone de información sobre la administración de Foclivia con vacunas que no sean para la gripe. Si no se puede evitar la administración de Foclivia con otras vacunas, estas deben inyectarse en extremidades diferentes. Tenga en cuenta que en este caso los efectos adversos podrían ser más intensos.

**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 que se le administre esta vacuna. Su médico necesitará valorar los beneficios y los posibles riesgos de administrarle esta vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**
Algunos de los efectos adversos incluidos en la Sección 4 “Posibles efectos adversos” pueden afectar a su capacidad de conducir o utilizar herramientas o máquinas.

**Foclivia contiene sodio y potasio**
Foclivia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) y menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis. Prácticamente no contiene sodio ni potasio.

## 3. Cómo se administra FOCLIVIA

Su médico o enfermero le administrará la vacuna según las recomendaciones oficiales.
Se le inyectará una dosis (0,5 ml) de la vacuna en la parte alta del brazo (músculo deltoide) o en la parte superior del muslo, dependiendo de la masa muscular.

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna tras un intervalo de por lo menos 3 semanas.

## 4. Posibles efectos adversos

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

Informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano si presenta los siguientes efectos adversos, ya que puede necesitar atención médica urgente u hospitalización:

- Dificultad para respirar, mareo, pulso débil y rápido y erupción cutánea, que son síntomas de una reacción anafiláctica (una reacción alérgica muy grave).

Los efectos adversos enumerados a continuación han sido comunicados con Foclivia en ensayos clínicos:

**Efectos adversos leves**

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):
- Dolor/dolor a la palpación en la zona de inyección
- Endurecimiento de la piel en la zona de inyección
- Enrojecimiento en la zona de inyección
- Hinchazón de la zona de inyección
- Moratones en la piel en la zona de inyección*
- Dolor muscular
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Malestar general
- Escalofríos
- Sudoración*
- Náuseas*
- Cambio en los hábitos alimentarios**
- Diarrea
- Vómitos
- Sudoración y sudoración inusual**
- Somnolencia**
- Irritabilidad**
- Llanto inusual**
- Fiebre***

**Notificados como "frecuentes" en adultos y personas de edad avanzada.*
***Notificados únicamente en lactantes y niños pequeños de 6 a 35 meses de edad.*
****Notificados como "muy frecuentes" únicamente en niños de 6 meses a 8 años. Notificados como "frecuentes" en adolescentes y adultos de 9 a 60 años de edad y "poco frecuentes" en personas de edad avanzada (más de 61 años).*

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 personas):
- Dolor en las articulaciones
- Sangrado en la zona de inyección
- Pérdida de apetito

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 personas):
- Ronchas (urticaria)

Estos efectos adversos suelen ser leves y desaparecer al cabo de 3 días sin necesidad de tratamiento. En caso de que persistan, CONSULTE A SU MÉDICO.

Efectos adversos en pacientes con problemas médicos subyacentes prolongados, como diabetes, enfermedad pulmonar o problemas cardíacos, y sistemas inmunitarios debilitados (inmunodeprimidos), como pacientes con VIH
Las náuseas, el dolor articular, la diarrea y la pérdida de apetito fueron comunicados muy frecuentemente en esta población. Además, el vómito fue comunicado de forma frecuente.

Otros efectos adversos raros observados con el uso habitual:
Los efectos adversos adicionales que se indican a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con otra vacuna llamada Focetria H1N1v, similar a Foclivia y con el mismo adyuvante. Estos efectos adversos pueden producirse con Foclivia.

- Reacciones cutáneas generalizadas como
  - Picor
  - Erupción cutánea o inflamación de la piel y las mucosas
  - Angioedema (hinchazón anormal de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios, lengua, manos o pies, debida a una reacción alérgica)

- Trastornos gastrointestinales, como
  - Dolor abdominal
  - Mareo, somnolencia

- Trastornos neurológicos, como
  - Pinchazos intensos o dolor punzante en uno o más nervios
  - Hormigueo
  - Convulsiones
  - Neuritis (inflamación de los nervios)
  - Síncope o presíncope (desmayo o sensación de desmayo)

- Ganglios hinchados, palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o fuertes), taquicardia (latidos cardíacos más rápidos de lo normal), debilidad, dolor en las extremidades, tos y astenia (debilidad inusual).

- Reacciones alérgicas, posiblemente acompañadas de ahogo, pitidos, inflamación de la garganta, que pueden llevar a un descenso peligroso de la tensión arterial que, de no tratarse, podría desencadenar un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de tratamientos de emergencia para esos casos.

Además, los efectos adversos que se enumeran a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con vacunas adyuvadas y no adyuvadas administradas de manera rutinaria todos los años para prevenir la gripe estacional. Estos efectos adversos pueden producirse con Foclivia.

- Bajo recuento de plaquetas que puede dar lugar a hemorragias o moretones
- Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede causar erupciones cutáneas, dolor de las articulaciones y problemas de riñón)
- Eritema multiforme (una reacción cutánea alérgica que aparece como respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedades)
- Trastornos neurológicos tales como encefalomielitis (inflamación del sistema nervioso central) y un tipo de parálisis conocido como el síndrome de Guillain-Barré
- Hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana (reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección)
- Inflamación extensa del miembro inyectado de más de una semana de duración

**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 FOCLIVIA

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

No utilice Foclivia después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado. Conservar en el embalaje original para protegerlo 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Foclivia**

- Principio activo:

Los componentes activos de la vacuna son proteínas virales purificadas (llamadas hemaglutinina y neuraminidasa). Son aisladas de la superficie de partículas de virus de la gripe, las cuales se cultivan en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos e inactivan con formaldehído. Estas proteínas virales se preparan a partir de la cepa de virus de la gripe que cumple con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y decisión de la UE en una situación pandémica oficialmente declarada.

Una dosis (0,5 ml) de la vacuna contiene por lo menos 7,5 microgramos de hemaglutinina a partir de la siguiente cepa recomendada de virus influenza:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adyuvante:

La vacuna contiene un ‘adyuvante’ (un compuesto que contiene escualeno) para estimular una mejor respuesta. El adyuvante incluye también polisorbato 80 y trioleato de sorbitán en un tampón citrato (citrato de sodio, ácido cítrico).

- Los demás componentes:

Los demás componentes son: cloruro de sodio, cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Foclivia es un líquido blanco lechoso.

Se proporciona en un vial que contiene una dosis única (0,5 ml) inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**
Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

**Responsable de la fabricación**
Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Países Bajos

**Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.**

Foclivia se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales".
Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible 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 http://www.ema.europa.eu/.

---

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Vial de dosis única: 1 vial con una dosis única (0,5 ml) inyectable

Instrucciones para la administración de la vacuna:

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica.
No existen datos sobre el uso de Foclivia administrado por vía subcutánea.

Agitar suavemente antes de usar. Después de agitar, la apariencia normal de Foclivia es una suspensión de color blanco lechoso.

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.

**Prospecto: Información para el usuario**

**Foclivia suspensión inyectable en envase multidosis**
Vacuna antigripal pandémica (H5N1), (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada)

**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 o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**:

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


## 1. Qué es FOCLIVIA y para qué se utiliza

Foclivia es una vacuna destinada a administrarse para prevenir la gripe en una pandemia declarada oficialmente.

La gripe pandémica es un tipo de gripe que ocurre en intervalos que oscilan entre menos de 10 años y muchas décadas. Se extiende rápidamente por el mundo. Los signos de gripe pandémica son similares a los de la gripe ordinaria pero pueden ser más graves.

Se utiliza para prevenir la gripe causada por el virus del tipo H5N1.

Cuando se administra la vacuna a una persona, el sistema natural de defensas del cuerpo (sistema inmunológico) genera su propia protección (anticuerpos) frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe.

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

## 2. Qué necesita saber antes de que le administren FOCLIVIA

**No se le debe administrar Foclivia si usted:**
- ha experimentado una reacción alérgica grave (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes de Foclivia,
- es alérgico (hipersensible) a las vacunas de gripe o a cualquiera de los componentes de Foclivia,
- es alérgico a los huevos, a la proteína del pollo, a la ovoalbúmina,
- es alérgico al sulfato de kanamicina y al sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).
    - Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o la lengua.
    - No obstante, en caso de pandemia, puede que se le administre la vacuna, siempre que haya tratamiento médico disponible para tratar una reacción alérgica.

**Advertencias y precauciones**

**Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre esta vacuna:**
- si se siente con fiebre,
- si tiene alguna enfermedad o infección,
- si está bajo terapia inmunodepresora, por ejemplo tratamiento con corticosteroides o quimioterapia para cáncer, o si tiene alguna condición que le haga propenso a infecciones (estados de inmunodeficiencia).

Informe a su médico o enfermero si tiene problemas de sangrado o si le salen cardenales con facilidad.

El médico debe informarle sobre la posibilidad de que experimente convulsiones, especialmente si tiene antecedentes previos de epilepsia.

Se puede producir un desmayo después, o incluso antes, de la inyección con aguja. Por tanto, informe a su médico o enfermero si alguna vez sufrió un desmayo al recibir una inyección.

Es posible que Foclivia no proteja completamente a todas las personas vacunadas, especialmente a las de edad avanzada y a aquellas con sistemas inmunitarios debilitados, como los pacientes con VIH, o a aquellos con problemas médicos subyacentes prolongados, como la diabetes, la enfermedad pulmonar o los problemas cardíacos. Informe a su médico si tiene un sistema inmunitario débil o un problema médico subyacente prolongado.

En cualquiera de estos casos, INFORME A SU MÉDICO O ENFERMERO, ya que puede que la vacunación no sea recomendable o se tenga que retrasar.

**Uso de FOCLIVIA con otros medicamentos**
Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si se le ha administrado recientemente alguna otra vacuna.

Foclivia puede administrarse de manera simultánea a otras vacunas antigripales estacionales no adyuvadas. No se dispone de información sobre la administración de Foclivia con vacunas que no sean para la gripe. Si no se puede evitar la administración de Foclivia con otras vacunas, estas deben inyectarse en extremidades diferentes. Tenga en cuenta que en este caso los efectos adversos podrían ser más intensos.

**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 que se le administre esta vacuna. Su médico necesitará valorar los beneficios y los posibles riesgos de administrarle esta vacuna.

**Conducción y uso de máquinas**
Algunos de los efectos adversos incluidos en la Sección 4 “Posibles efectos adversos” pueden afectar a su capacidad de conducir o utilizar herramientas o máquinas.

**Foclivia contiene tiomersal**
Foclivia contiene tiomersal como conservante y es posible que usted experimente una reacción alérgica. Comunique a su médico si usted tiene cualquier alergia conocida.

**Foclivia contiene sodio y potasio**
Foclivia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) y menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis. Prácticamente no contiene sodio ni potasio.

## 3. Cómo se administra FOCLIVIA

Su médico o enfermero le administrará la vacuna según las recomendaciones oficiales.
Se le inyectará una dosis (0,5 ml) de la vacuna en la parte alta del brazo (músculo deltoide) o en la parte superior del muslo, dependiendo de la masa muscular.

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna tras un intervalo de por lo menos 3 semanas.

## 4. Posibles efectos adversos

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

**¿**
Informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano si presenta los siguientes efectos adversos, ya que puede necesitar atención médica urgente u hospitalización:

- Dificultad para respirar, mareo, pulso débil y rápido y erupción cutánea, que son síntomas de una reacción anafiláctica (una reacción alérgica muy grave).

Los efectos adversos enumerados a continuación han sido comunicados con Foclivia en ensayos clínicos:

**Efectos adversos leves**

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):
- Dolor/dolor a la palpación en la zona de inyección
- Endurecimiento de la piel en la zona de inyección
- Enrojecimiento en la zona de inyección
- Hinchazón de la zona de inyección
- Moratones en la piel en la zona de inyección*
- Dolor muscular
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Malestar general
- Escalofríos
- Sudoración*
- Náuseas*
- Cambio en los hábitos alimentarios**
- Diarrea
- Vómitos
- Sudoración y sudoración inusual**
- Somnolencia**
- Irritabilidad**
- Llanto inusual**
- Fiebre

**Notificados como "frecuentes" en adultos y personas de edad avanzada.*
***Notificados únicamente en lactantes y niños pequeños de 6 a 35 meses de edad.*
****Notificados como "muy frecuentes" únicamente en niños de 6 meses a 8 años. Notificados como "frecuentes" en adolescentes y adultos de 9 a 60 años de edad y "poco frecuentes" en personas de edad avanzada (más de 61 años).*

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 personas):
- Dolor en las articulaciones
- Sangrado en la zona de inyección

- Pérdida de apetito

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 personas):
- Ronchas (urticaria)

Estos efectos adversos suelen ser leves y desaparecer al cabo de 3 días sin necesidad de tratamiento. En caso de que persistan, CONSULTE A SU MÉDICO.

Efectos adversos en pacientes con problemas médicos subyacentes prolongados, como diabetes, enfermedad pulmonar o problemas cardíacos, y sistemas inmunitarios debilitados (inmunodeprimidos), como pacientes con VIH
Las náuseas, el dolor articular, la diarrea y la pérdida de apetito fueron comunicados muy frecuentemente en esta población. Además, el vómito fue comunicado de forma frecuente.

Otros efectos adversos raros observados con el uso habitual:
Los efectos adversos adicionales que se indican a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con otra vacuna llamada Focetria H1N1v, similar a Foclivia y con el mismo adyuvante. Estos efectos adversos pueden producirse con Foclivia.

- Reacciones cutáneas generalizadas como
  - Picor
  - Erupción cutánea o inflamación de la piel y las mucosas
  - Angioedema (hinchazón anormal de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios, lengua, manos o pies, debida a una reacción alérgica)

- Trastornos gastrointestinales, como
  - Dolor abdominal
  - Mareo, somnolencia

- Trastornos neurológicos, como
  - Pinchazos intensos o dolor punzante en uno o más nervios
  - Hormigueo
  - Convulsiones
  - Neuritis (inflamación de los nervios)
  - Síncope o presíncope (desmayo o sensación de desmayo)

- Ganglios hinchados, palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o fuertes), taquicardia (latidos cardíacos más rápidos de lo normal), debilidad, dolor en las extremidades, tos y astenia (debilidad inusual).

- Reacciones alérgicas, posiblemente acompañadas de ahogo, pitidos, inflamación de la garganta, que pueden llevar a un descenso peligroso de la tensión arterial que, de no tratarse, podría desencadenar un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de tratamientos de emergencia para esos casos.

Además, los efectos adversos que se enumeran a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con vacunas adyuvadas y no adyuvadas administradas de manera rutinaria todos los años para prevenir la gripe estacional. Estos efectos adversos pueden producirse con Foclivia.

- Bajo recuento de plaquetas que puede dar lugar a hemorragias o moretones
- Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede causar erupciones cutáneas, dolor de las articulaciones y problemas de riñón)
- Eritema multiforme (una reacción cutánea alérgica que aparece como respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedades)

- Trastornos neurológicos tales como encefalomielitis (inflamación del sistema nervioso central) y un tipo de parálisis conocido como el síndrome de Guillain-Barré
- Hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana (reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección)
- Inflamación extensa del miembro inyectado de más de una semana de duración

**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 FOCLIVIA

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

No utilice Foclivia después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado. Conservar en el embalaje original para protegerlo 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Foclivia**

- Principio activo:
Los componentes activos de la vacuna son proteínas virales purificadas (llamadas hemaglutinina y neuraminidasa). Son aisladas de la superficie de partículas de virus de la gripe, las cuales se cultivan en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos e inactivan con formaldehído. Estas proteínas virales se preparan a partir de la cepa de virus de la gripe que cumple con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y decisión de la UE en una situación pandémica oficialmente declarada.

Una dosis (0,5 ml) de la vacuna contiene por lo menos 7,5 microgramos de hemaglutinina a partir de la siguiente cepa recomendada de virus influenza:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adyuvante:
La vacuna contiene un ‘adyuvante’ (un compuesto que contiene escualeno) para estimular una mejor respuesta. El adyuvante incluye también polisorbato 80 y trioleato de sorbitán en un tampón citrato (citrato de sodio, ácido cítrico).

- Los demás componentes:
Los demás componentes son: tiomersal, cloruro de sodio, cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Foclivia es un líquido blanco lechoso.

Se proporciona:
en un vial que contiene diez dosis (0,5 ml cada) inyectables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**
Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

**Responsable de la fabricación**
Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Países Bajos

**Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.**

Foclivia se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales".
Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible 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 http://www.ema.europa.eu/.

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

Vial multidosis:
Vial con 10 dosis (0,5 ml cada una) para inyección.

Instrucciones para la administración de la vacuna:

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica.
No existen datos sobre el uso de Foclivia administrado por vía subcutánea.

Agitar suavemente el vial multidosis antes de cada extracción de una dosis (0,5 ml) de la vacuna en una jeringa. Después de agitar, la apariencia normal de Foclivia es una suspensión de color blanco lechoso.
Aunque Foclivia en viales multidosis contiene un conservante que inhibe el crecimiento microbiano, es responsabilidad del usuario minimizar el riego de contaminación del vial multidosis durante la extracción de cada dosis.

Registrar la fecha y hora de la extracción de la primera dosis en la etiqueta del vial.

Entre usos, devuelva el vial multidosis a las condiciones de almacenamiento recomendadas entre 2° y 8 °C.
El vial multidosis se debe utilizar preferentemente en las 24 horas siguientes a la primera extracción.

Hay datos disponibles que sugieren que los viales multidosis se pueden utilizar hasta un máximo de 72 horas tras la primera extracción, aunque unos periodos de almacenamiento tan prolongados no deben ser la mejor opción.

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.