

Arepanrix™ H1N1
Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (de virus fraccionados,
inactivados, adyuvada)
Emulsión Inyectable 3,75 mcg/0,5 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
03 FEB 2010	
Nº Ref..	10.549/09
Nº Registro:	B-2123/10
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Virus de tipo A/California/7/2009 (H1N1) **(X-179A)** 3,75 µg**

* Propagado en huevos **embrionados**.

** Hemaglutinina.

Esta vacuna cumple la recomendación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la decisión de la Unión Europea para la pandemia.

Adyuvante AS03 compuesto de escualeno, DL-α-tocoferol y polisorbato 80.

Los viales de suspensión y emulsión, una vez mezclados, forman un recipiente multidosis. Véase el número de dosis por vial en la sección *Naturaleza y contenido del envase*.

FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

La suspensión es un líquido incoloro, ligeramente opalescente o tornasolado.

La emulsión es un líquido blanquecino y homogéneo

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

La profilaxis de la gripe **en mayores de 18 años**, en una situación de pandemia declarada oficialmente.

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de conformidad con las directivas oficiales.

Posología y administración

Si en los datos disponibles de los ensayos clínicos en marcha puede ser suficiente.

Adultos a partir de 18 años: una dosis de 0,5 ml en una fecha elegida.

~~Debe~~ **En caso de** administrarse una segunda dosis de 0,5 ml ~~después de~~ **debe haber** un intervalo de por lo menos tres semanas.

La experiencia en niños es limitada. (Véanse las secciones *Reacciones adversas* y *Propiedades farmacodinámicas*.)

Para más información, véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*.

La inmunización deberá realizarse mediante inyección intramuscular.

Contraindicaciones

Antecedentes de reacción anafiláctica (es decir, que pone en peligro la vida del paciente) a cualquiera de los constituyentes o trazas de residuos de esta vacuna (**proteína de huevo de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico**).

Si la vacunación se considera necesaria deben estar disponibles de forma inmediata los medios necesarios para la reanimación.

Véase también la sección *Advertencias y precauciones*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Advertencias y precauciones

Se requiere precaución al administrar esta vacuna a las personas con hipersensibilidad conocida (aparte de la reacción anafiláctica) al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a los residuos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse alguna reacción anafiláctica muy infrecuente después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización deberá posponerse en los pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

En ningún caso debe administrarse Arepanrix™ H1N1 por vía intravascular o intradérmica.

El profesional de la salud debe evaluar la administración de la vacuna a individuos con trombocitopenia u otro trastorno de la coagulación que pudiere contraindicar la inyección IM a no ser que el beneficio supere el riesgo potencial de sangrado.

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

Es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de ensayos clínicos con esta vacuna en niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad o en niños menores de 6 meses. Existen datos muy limitados de un ensayo clínico en niños sanos de 6 meses a 35 meses y datos limitados de un ensayo en niños de 3 a 9 años de edad con una versión de Pandemrix que contiene antígenos H5N1.

Datos muy limitados en niños de 6 a 35 meses (N=51) que recibieron dos dosis de 0,25 mL (mitad de dosis de adulto) con un intervalo entre dosis de 3 semanas indican un aumento en las tasas de reacciones en el lugar de inyección y síntomas generales. En concreto, las tasas de fiebre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) pueden aumentar considerablemente tras la segunda dosis. Por lo tanto, en niños pequeños (hasta 6 años de edad aproximadamente) después de cada vacunación se recomienda monitorizar la temperatura y tomar las medidas necesarias para disminuir la fiebre (tales como medicación antipirética, puesto que parece clínicamente necesario).

Existen datos limitados de ensayos clínicos en adultos mayores de 60 años y datos muy limitados con esta vacuna o con una versión de la vacuna que contiene antígenos H5N1 en adultos mayores de 80 años.

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

Interacciones

No se dispone de datos sobre la administración simultánea de Arepanrix™ H1N1 con otras vacunas. Por lo tanto, Arepanrix™ H1N1 no debe administrarse al mismo tiempo que otras vacunas. Sin embargo, si está indicada la administración simultánea con otra vacuna, la inmunización deberá efectuarse en distintas extremidades. Debe señalarse que los efectos adversos pueden intensificarse.

La respuesta inmunológica puede estar disminuida si el paciente se encuentra en tratamiento inmunosupresor.

Después de la vacunación antigripal pueden producirse resultados de ELISA falso positivos de las pruebas serológicas del VIH-1, la hepatitis C y, especialmente, el virus linfotrópico T humano 1 (VLTH-1). Estos resultados transitorios falso positivos pueden deberse a la reacción cruzada de la IgM obtenida con la vacuna. Por esta razón, un diagnóstico definitivo de infección por el VIH-1, hepatitis C o por el VLTH-1 requiere un resultado positivo de una prueba confirmatoria específica del virus (por ejemplo, Western Blot o inmunotransferencia).

Embarazo y lactancia

No se han obtenido datos en mujeres embarazadas con Arepanrix™ H1N1 y con el adyuvante AS03 que la vacuna contiene. Los datos de vacunaciones con vacunas trivalentes interpandémicas en mujeres

embarazadas no indican que los desenlaces adversos en los fetos y en las madres fueran atribuibles a la vacuna.

Los estudios realizados en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto en lo que respecta a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (véase la sección Información no clínica).

Es imprescindible que los profesionales médicos evalúen las ventajas y los posibles riesgos de la administración de la vacuna a las embarazadas.

No se han obtenido datos en mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos:

A continuación se citan las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con la vacuna modelo.

Adultos:

Los ensayos clínicos han evaluado la incidencia de las reacciones adversas que se listan a continuación en aproximadamente 5.000 sujetos de 18 años de edad en adelante que recibieron formulaciones que contenían la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con al menos 3,75 microgramos de HA/AS03.

Un ensayo clínico evaluó la reactogenicidad de la primera dosis de Pandemrix (H1N1) en adultos sanos de 18 a 60 años (N=120) y mayores de 60 años (N=120), en ambos grupos de edad la frecuencia de las reacciones adversas observadas fue similar, excepto la del enrojecimiento (más frecuente en sujetos mayores de 60 años) y los escalofríos y la sudoración (más frecuentes en sujetos de 18 a 60 años).

La frecuencia de las reacciones adversas observadas con Pandemrix (H1N1) fue similar a la de las reacciones adversas notificadas a continuación, excepto la del enrojecimiento y la fiebre, que se notificaron con menor frecuencia y la de los escalofríos y la sudoración, que se notificaron con mayor frecuencia con Pandemrix (H1N1) en sujetos de 18 a 60 años.

Ensayos clínicos

~~A continuación, se enumeran las reacciones adversas de ensayos clínicos con el modelo de vacuna (véase más información sobre los modelos de vacunas en *Propiedades farmacodinámicas*).~~

~~Actualmente no se dispone de datos con la cepa H1N1 con un potencial pandémico. Se han generado estudios clínicos con la cepa H5N1, otra cepa con potencial pandémico.~~

~~Los estudios clínicos han evaluado la incidencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación en aproximadamente 3.800 sujetos a partir de 18 años que recibieron vacuna antigripal que contiene la cepa A/Indonesia/05/2005 (H5N1) con al menos 3,75 µg de HA/AS03.~~

~~En un estudio clínico también se evaluó la reactogenicidad en niños de tres a cinco años, y de seis a nueve años, que recibieron otra vacuna con 3,8 µg de HA/AS03 que contenía la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). En este grupo de edad, las frecuencias según la dosis de vómitos (frecuentes), y enrojecimiento, tumefacción, induración, fiebre y temblores (muy frecuentes) fueron más altas que las enumeradas a continuación. Se observó también una frecuencia más alta de fiebre > 39,0 °C (5,2% en los niños de tres a cinco años, y 7,1% en los niños de seis a nueve años). Otras reacciones adversas notificadas con mucha frecuencia en este grupo de edad fueron somnolencia, irritabilidad, pérdida del apetito, trastornos digestivos, artralgia y mialgia. Se ha notificado equimosis en el lugar de la inyección con frecuencia.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Las reacciones adversas notificadas se enumeran según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: mareos, parestesia.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: dolor abdominal, vómitos, dispepsia, molestias estomacales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración, **equimosis en el lugar de la inyección.**

Poco frecuentes: prurito, erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor articular, dolores musculares.

Poco frecuentes: dolor lumbar, rigidez musculoesquelética, dolor cervical, espasmos musculares, dolor en la extremidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

~~Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, fatiga.~~

~~Frecuentes: enrojecimiento en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, fiebre, temblores.~~

~~Poco frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (como equimosis, induración, prurito, calor), astenia, dolor torácico, malestar general.~~

Muy frecuentes: induración, hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de inyección, fiebre, cansancio.

Frecuentes: escalofríos, enfermedad similar a la gripe, reacciones en el lugar de la inyección (como calor o prurito).

Poco frecuentes: malestar.

Niños de 3 a 9 años de edad:

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Un ensayo clínico evaluó la reactogenicidad en niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad que recibieron una dosis completa o la mitad de dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

La frecuencia de reacciones adversas observada en función de la dosis en los grupos de niños que recibieron una dosis completa de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fue mayor que la observada en los grupos de niños que recibieron la mitad de la dosis, excepto para el enrojecimiento en el grupo de edad de 6 a 9 años. La frecuencia de las siguientes reacciones adversas en función de la dosis fue la siguiente:

Reacciones adversas	3-5 años		6-9 años	
	Mitad de dosis	Dosis completa	Mitad de dosis	Dosis completa
<u>Induración</u>	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
<u>Dolor</u>	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
<u>Enrojecimiento</u>	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
<u>Hinchazón</u>	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
<u>Fiebre (>38°C)</u>	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
<u>Fiebre (>39°C)</u>				
- frecuencia por dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frecuencia por sujeto	3,9%	10,2%	0%	14,3%
<u>Adormecimiento</u>	7,9%	13,4%	ND	ND
<u>Irritabilidad</u>	7,9%	18,6%	ND	ND
<u>Pérdida de apetito</u>	6,9%	16,5%	ND	ND
<u>Escalofríos</u>	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

Niños de 6 a 35 meses de edad:

Un ensayo clínico evaluó la reactogenicidad en niños de 6 a 35 meses que recibieron la mitad de dosis de adulto (es decir 0,25 mL) siguiendo una pauta 0,21 días. Tras la segunda dosis, se observó un aumento de las reacciones en el lugar de inyección y de los síntomas generales en el grupo de 6 a 35 meses de edad, especialmente en las tasas de fiebre axilar (>38°C). la frecuencia total de las siguientes reacciones adversas en función de la dosis fue la siguiente:

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

Vigilancia posterior a la comercialización

No se dispone de datos de vigilancia posterior a la comercialización después de la administración de Arepanrix™ H1N1.

A partir de la vigilancia posterior a la comercialización con vacunas trivalentes inter pandémicas, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia transitoria.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas, que en casos raros pueden llevar al choque **anafiláctico**.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Trastornos del sistema nervioso

Neuralgia, convulsiones.

Trastornos neurológicos, como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos vasculares

Vasculitis con afectación renal transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas generalizadas, incluso urticaria.

Sobredosis

No se dispone de datos suficientes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC J07BB02.

En este apartado se describe la experiencia clínica con los modelos de vacunas.

Los modelos de vacunas contienen antígenos del virus Influenza que son diferentes a los presentes en los virus Influenza que circulan actualmente. Estos antígenos pueden considerarse “novedosos” y simulan una situación en la que la población destinataria de la vacunación no ha estado expuesta antes a este virus. Los datos obtenidos con el modelo de vacuna servirán de respaldo a una estrategia de vacunación que probablemente se empleará para la vacuna pandémica: los datos de inmunogenicidad clínica, de seguridad y de reactogenicidad obtenidos con los modelos de vacunas son pertinentes a las vacunas pandémicas.

~~Actualmente no se dispone de datos con la cepa H1N1 con un potencial pandémico. Se han generado estudios clínicos con la cepa H5N1, otra cepa con potencial pandémico.~~

Actualmente los ensayos clínicos con la cepa (H1N1) proporcionan:

- **Datos limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis de vacuna con la cepa (H1N1) a adultos sanos de 18 a 79 años de edad.**
- **Datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis de vacuna con la cepa (H1N1) a adultos sanos mayores de 80 años.**
- **Datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de una única administración de la mitad de la dosis de adulto (es decir 0,25 mL) de vacuna con la cepa (H1N1) a niños sanos de 6 a 35 meses de edad.**

Respuesta inmunitaria contra la cepa A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

Se ha evaluado en estudios clínicos la inmunogenicidad de la vacuna con adyuvante AS03, que contiene 3,75 µg de hemaglutinina derivada de la cepa A/Indonesia/5/2005 en sujetos a partir de los 18 años **y hasta los 60 años**, después de un esquema de **dos dosis los días 0 y 21 días**.

En un estudio de regularidad, las respuestas de anticuerpos antihemaglutinina (anti-HA), 21 días y seis meses después de la segunda dosis, fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Respuesta inmunitaria a la cepa A/Indonesia/5/2005			
	18 a 60 años		> 60 años	
	Día 42 N = 1.488	Día 180 N = 353	Día 42 N = 479	Día 180 N = 104
Tasa de seroprotección ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Tasa de seroconversión ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Factor de seroconversión ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹Tasa de seroprotección (es decir, proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación $\geq 1:40$).

²Tasa de seroconversión (es decir, proporción de sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación y que tienen un título protector después de la vacunación de $\geq 1:40$, o que eran seropositivos antes de la vacunación y tienen un aumento del cuádruple del título).

³Factor de seroconversión (es decir, razón entre el título medio geométrico después de la vacunación y el título medio geométrico antes de la vacunación).

Veintiún días después de la segunda dosis, se consiguió un aumento del cuádruple del título de anticuerpos neutralizantes en el suero contra la cepa A/Indonesia/5/2005 en el 94,4% de los sujetos de 18 a 60 años y en el 80,4% de los sujetos mayores de 60 años.

En un estudio comparativo, las respuestas de anticuerpos antihemaglutinina (anti-HA), en los sujetos de 18 a 64 años, fueron las siguientes:

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

¹Tasa de seroprotección (es decir, proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación $\geq 1:40$).

²Tasa de seroconversión (es decir, proporción de sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación y que tienen un título protector después de la vacunación de $\geq 1:40$, o que eran seropositivos antes de la vacunación y tienen un aumento del cuádruple del título).

³Factor de seroconversión (es decir, razón entre el título medio geométrico después de la vacunación y el título medio geométrico antes de la vacunación).

Se logró un aumento del cuádruple de los títulos de anticuerpos neutralizantes en el suero contra la cepa A/Indonesia/5/2005 en el 76,6% de los sujetos en el día 21, en el 97,9% en el día 42 y en el 91,5% en el día 180.

Respuestas inmunitarias cruzadas obtenidas con la vacuna con adyuvante AS03 con un contenido de 3,75 μ g de hemaglutinina derivada de la cepa A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

En el estudio de regularidad, se logró un aumento del cuádruple del título de anticuerpos neutralizantes en el suero contra la cepa A/Vietnam/1194/2004 en el 65,5% de los sujetos de 18 a 60 años y en el 24,1% de los sujetos mayores de 60 años.

En el estudio comparativo, las respuestas anti-HA contra la cepa A/Vietnam/1194/2004 después de la administración de vacuna con adyuvante AS03 con un contenido de 3,75 μ g derivada de la cepa A/Indonesia/5/2005 fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Respuesta inmunitaria a la cepa A/Vietnam/1194/2004		
	Día 21 N = 145	Día 42 N = 145	Día 180 N = 141
Tasa de seroprotección ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Tasa de seroconversión ²	13,1%	62,1%	9,2%
Factor de seroconversión ³	1,9	7,6	1,7

¹Tasa de seroprotección (es decir, proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación $\geq 1:40$).

²Tasa de seroconversión (es decir, proporción de sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación y que tienen un título protector después de la vacunación de $\geq 1:40$, o que eran seropositivos antes de la vacunación y tienen un aumento del cuádruple del título).

³Factor de seroconversión (es decir, razón entre el título medio geométrico después de la vacunación y el título medio geométrico antes de la vacunación).

Se logró un aumento del cuádruple de los títulos de anticuerpos neutralizantes en el suero contra la cepa A/Vietnam/1194/2004 en el 44,7% de los sujetos en el día 21, el 53,2% en el día 42 y el 38,3% en el día 180.

Administración de otra vacuna con 3,75 μ g de HA/AS03 que contenía la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en niños de tres a nueve años

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En un estudio clínico se evaluaron la inmunogenicidad y la seguridad en niños de tres a nueve años. En este estudio, 49 niños de tres a cinco años, y 49 niños de seis a nueve años recibieron dos dosis de otra vacuna con 3,75 µg de HA/AS03, que contenía la cepa de vacuna A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), a los 0 y a los 21 días.

La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para el anticuerpo anti-hemaglutinina (anti-HA) en estos sujetos fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	A/Vietnam/1194/2004			
	Niños de 3 a 5 años		Niños de 6 a 9 años	
	21 días después de la 1ª dosis N = 43	21 días después de la 2ª dosis N = 44	21 días después de la 1ª dosis N = 30	21 días después de la 2ª dosis N = 43
Tasa de seroprotección* ¹	46,5%	100%	56,7%	100%
Tasa de seroconversión ²	46,5%	100%	56,7%	100%
Factor de seroconversión ³	5,0	191,3	5,5	176,7

*anti-HA ≥ 1:40

¹Tasa de seroprotección (es decir, proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación ≥ 1:40).

²Tasa de seroconversión (es decir, proporción de sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación y que tienen un título protector después de la vacunación de ≥ 1:40, o que eran seropositivos antes de la vacunación y tienen un aumento del cuádruple del título).

³Factor de seroconversión (es decir, razón entre el título medio geométrico después de la vacunación y el título medio geométrico antes de la vacunación).

Se observó un aumento del cuádruple del título de anticuerpos neutralizantes en el suero en el 97,4% de los niños de tres a cinco años y en el 100% de los niños de seis a nueve años, 21 días después de la segunda dosis.

En estos niños también se evaluó la persistencia de inmunogenicidad hasta seis meses después de la segunda dosis. La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para el anticuerpo antihemaglutinina (anti-HA) en el día 180 fueron, respectivamente, del 82,8%, 82,8% y 16 en los niños de tres a cinco años, y del 78%, 78% y 12,3 en los niños de seis a nueve años.

En estos niños también se evaluó la respuesta inmune cruzada contra la cepa A/Indonesia/5/2005. La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para el anticuerpo anti-hemaglutinina (anti-HA) contra la cepa A/Indonesia/5/2005 fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	A/Indonesia/5/2005	
	Niños de 3 a 5 años	Niños de 6 a 9 años
	21 días después de la 2ª dosis N = 44	21 días después de la 2ª dosis N = 43
Tasa de seroprotección* ¹	95,5%	79,1%
Tasa de seroconversión ²	95,5%	79,1%
Factor de seroconversión ³	33,6	18,5

*anti-HA ≥ 1:40

¹Tasa de seroprotección (es decir, proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación ≥ 1:40).

²Tasa de seroconversión (es decir, proporción de sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación y que tienen un título protector después de la vacunación de ≥ 1:40, o que eran seropositivos antes de la vacunación y tienen un aumento del cuádruple del título).

³Factor de seroconversión (es decir, razón entre el título medio geométrico después de la vacunación y el título medio geométrico antes de la vacunación).

Se evaluó también la persistencia de respuesta inmunológica cruzada contra la cepa A/Indonesia/5/2005 hasta seis meses después de la segunda dosis. La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para el anticuerpo antihemaglutinina (anti-HA) en el día 180 fueron, respectivamente, del 69%, 69% y 8,5 en los niños de tres a cinco años, y del 61%, 61% y 7,4 en los niños de seis a nueve años.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Información de estudios no clínicos

En estudios no clínicos se evaluó la capacidad para inducir protección contra cepas homólogas y heterólogas de vacuna, con A/Indonesia/05/05 (H5N1), usando modelos de exposición en el hurón.

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

En este experimento de protección, se vacunó a los hurones (seis hurones por grupo) por vía intramuscular con un candidato de vacuna que contenía tres dosis diferentes de antígeno H5N1 (7,5, 3,8 y 1,9 µg de antígeno de hemaglutinina), con adyuvante con la dosis estándar o media dosis de AS03. Los grupos testigo estuvieron formados por hurones vacunados con el adyuvante solo y con vacuna sin adyuvante (7,5 µg de hemaglutinina). Los hurones vacunados con la vacuna antigripal H5N1 sin adyuvante no fueron protegidos de morir, y mostraron cargas víricas en los pulmones y un grado de eliminación del virus en las vías respiratorias altas similares a los presentados por hurones vacunados sólo con el adyuvante. Por el contrario, la combinación de diferentes dosis de antígeno del H5N1 con adyuvante AS03 fue capaz de proteger contra la mortalidad y de reducir las cargas víricas en los pulmones y la eliminación del virus después de la exposición intratraqueal con un virus homólogo de cepa silvestre de H5N1. Los análisis serológicos indicaron una correlación directa entre la inhibición de la hemaglutinación inducida por vacunas y los títulos de anticuerpos neutralizantes en animales protegidos, en comparación con el antígeno y con testigos con adyuvante.

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

En este experimento de protección, se vacunó a los hurones (seis hurones por grupo) por vía intramuscular con un candidato de vacuna que contenía cuatro dosis diferentes de antígeno H5N1 (3,75, 1,5, 0,6 y 0,24 µg de antígeno de hemaglutinina), con adyuvante con media dosis de AS03. Además, un grupo de seis hurones recibió una vacuna candidata que contenía 3,75 µg de H5N1 + la dosis completa de AS03, y un grupo testigo estuvo formado por hurones vacunados con vacuna sin adyuvante (3,75 µg de hemaglutinina). Los resultados de este estudio de exposición heteróloga indican una protección del 80,7 al 100% en todas las vacunas candidatas con adyuvante, en comparación con el 43% de protección con la vacuna sin adyuvante, lo que muestra el beneficio de la adición de adyuvante AS03.

Propiedades farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las vacunas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro en especial para los seres humanos, a partir de los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis agudas y repetidas, tolerancia local, fertilidad de las hembras, toxicidad embriofetal y toxicidad postnatal (hasta el final del periodo de lactancia).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Vial de suspensión: timerosal, cloruro de sodio, fosfato hidrógeno disódico, fosfato dihidrógeno de potasio, cloruro de potasio, agua para preparaciones inyectables.

Vial de emulsión: cloruro de sodio, fosfato hidrógeno disódico, fosfato dihidrógeno de potasio, cloruro de potasio, agua para preparaciones inyectables.

Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Período de validez

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura de +2 a +8 °C (en refrigerador).

No congelar.

Conservar en el envase original a fin de proteger el producto de la luz.

Naturaleza y contenido del envase

Un envase que contiene:

- Un envase de 50 viales (vidrio de tipo I) de 2,5 ml de suspensión (10 dosis de 0,25 ml) con un tapón (goma de butilo).
- Dos envases de 25 viales (vidrio de tipo I) de 2,5 ml de emulsión (10 dosis de 0,25 ml) con un tapón (goma de butilo).

El volumen después de mezclar un vial de suspensión (2,5 ml) con un vial de emulsión (2,5 ml) corresponde a 10 dosis de vacuna (5 ml).

Instrucciones de uso y manipulación

Arepanrix™ H1N1 consiste en dos recipientes: un vial multidosis que contiene el antígeno (suspensión) y un segundo vial multidosis que contiene el adyuvante (emulsión). La suspensión es un líquido incoloro, ligeramente opalescente o tornasolado. La emulsión es un líquido blanquecino y homogéneo.

Antes de la administración, los dos componentes deben mezclarse.

Instrucciones para mezclar y administrar la vacuna:

1. Antes de mezclar los dos componentes, la emulsión y la suspensión deben agitarse y debe inspeccionarse visualmente la presencia de material en partículas extrañas o un aspecto físico anormal.
2. La vacuna se mezcla mediante la extracción del contenido del vial que contiene la emulsión con ayuda de una jeringa, y se añade al vial que contiene la suspensión.
3. Después de añadir la emulsión a la suspensión, la mezcla debe agitarse bien. La vacuna mezclada es una emulsión blanquecina. En caso de observarse otra variación, la vacuna debe desecharse.
4. El volumen de Arepanrix™ H1N1 (5 ml) después de efectuar la mezcla corresponde a diez dosis de vacuna.
5. El vial debe agitarse antes de cada administración.
6. Cada dosis de vacuna de 0,5 ml se extrae con una jeringa para inyectables. Debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.
7. La aguja usada para la extracción debe reemplazarse por una aguja adecuada para la inyección intramuscular.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho deberá realizarse de acuerdo con la normativa local.

Versión número: GDS02/IPI01

Fecha de revisión: 24/07/2009

Arepanrix H1N1 es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**