

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CELTURA suspensión para inyección en jeringa prellenada

Vacuna contra la Influenza Pandémica (antígeno de superficie, inactivado, preparado en cultivo celular, con adyuvante)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELTURA suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna contra la influenza pandémica H1N1 (con antígeno de superficie, inactivada, preparada en cultivos celulares, con adyuvante)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

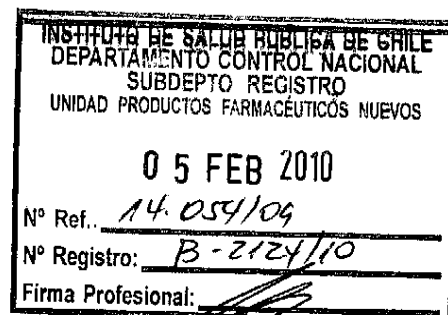
cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1) v utilizada (X-179A)
3,75 microgramos** por dosis de 0,25 ml

* propagados en células de riñón canino Madin Darby (MDCK)

** expresado en microgramos de hemaglutinina

El adyuvante MF59C.1 contiene:

escualeno	4,875 miligramos
polisorbato 80	0,588 miligramos
trioleato de sorbitano	0,588 miligramos



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

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
Líquido blanco lechoso.



4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la influenza en una situación de pandemia declarada oficialmente.

La vacuna de influenza pandémica debe utilizarse de acuerdo con las Directrices Oficiales (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

La sección Características Clínicas será actualizada de acuerdo con información adicional emergente.

En la actualidad, hay experiencia clínica limitada con CELTURA (H1N1) en adultos sanos, ancianos, niños o adolescentes (ver sección 5.1). La decisión de utilizar CELTURA (H1N1) en cada grupo etario definido a continuación deberá tener en cuenta la extensión de los datos clínicos disponibles y las características de la enfermedad de la pandemia de influenza actual.

Las recomendaciones de dosis se basan en:

- datos de inmunogenicidad y seguridad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de dos dosis de CELTURA (H1N1) a un número limitado de adultos sanos, incluyendo ancianos.
- datos de inmunogenicidad y seguridad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de una dosis única de CELTURA (H1N1) a un número limitado de niños y adolescentes sanos de 12 meses a 17 años.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos (18-50 años):

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

Debe administrarse preferentemente una segunda dosis de la vacuna. Debe haber un intervalo de al menos tres semanas entre la primera y la segunda dosis.

Sin embargo, los datos de inmunogenicidad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de CELTURA (H1N1) a un número limitado de adultos sanos de 18-50 años sugieren que una sola dosis puede ser suficiente en este grupo etario.

Adultos y ancianos (> 50 años):

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

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna después de un intervalo de al menos tres semanas.

Niños y adolescentes de 9-17 años:

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

Debe administrarse preferentemente una segunda dosis de vacuna. Debe haber un intervalo de al menos tres semanas entre la primera y la segunda dosis.

Sin embargo, al seleccionar el régimen de dosificación, pueden tenerse en cuenta también los datos de inmunogenicidad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de CELTURA (H1N1) a un número limitado de adultos sanos.

Niños y adolescentes de 6 meses a 8 años de edad:

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

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna después de un intervalo de al menos tres semanas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Al seleccionar el régimen de dosificación para niños de 6 a 12 meses de edad, pueden tenerse en cuenta los datos de inmunogenicidad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de CELTURA (H1N1) a un número limitado de niños sanos de 12 meses a 8 años.

Niños menores de 6 meses:

Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo etario.

Para más información, consulte las secciones 4.8 y 5.1.

Se recomienda que los sujetos que reciben una primera dosis de CELTURA completen el ciclo de vacunación con el mismo (ver sección 4.4).

Método de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente fatal) a alguno de los componentes o residuos en trazas de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) de esta vacuna. Sin embargo, en una situación de pandemia, puede ser conveniente administrar la vacuna siempre que se disponga de inmediato de instalaciones para la resucitación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4. para Advertencias y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener precaución cuando se administra esta vacuna a personas con hipersensibilidad conocida (distinta a la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes y al bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar prontamente disponibles en caso de un evento de reacción anafiláctica luego de la administración de la vacuna.

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

La vacuna no debe, bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular o subcutánea.

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

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No existen datos sobre la co-administración de CELTURA con otras vacunas. Sin embargo, si está indicada la administración conjunta con otra vacuna, la inmunización debe realizarse en extremidades diferentes. Cabe señalar que las reacciones adversas pueden intensificarse.

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

Después de la vacunación contra la influenza, se han observado resultados positivos falsos en pruebas serológicas mediante el método de ELISA para detectar anticuerpos contra VIH-1,

hepatitis C y especialmente HTLV1. La técnica de Western Blot puede refutar los resultados positivos falsos y confirmar los resultados verdaderos. Las reacciones positivas falsas pueden deberse a la respuesta de IgM provocada por la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han generado datos en mujeres embarazadas con CELTURA o con cualquier otra vacuna que contenga adyuvante MF59C.1 (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínicos).

El profesional de la salud debe evaluar los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a mujeres embarazadas.

~~La vacuna puede utilizarse durante la lactancia.~~

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que CELTURA produzca algún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

- Adultos y ancianos

En un ensayo clínico en curso, 185 adultos de 18-60 años y 135 ancianos de 61 y más años fueron expuestos al menos a una dosis (3,75 µg de HA cepa H1N1 + MF59, en 0,25 ml) de la vacuna pandémica CELTURA. Después de la primera y segunda vacunaciones, las reacciones informadas muy frecuentemente en adultos ≥ 18 años fueron: dolor, eritema, fatiga, cefalea, mialgias y sudoración. Un porcentaje menor de sujetos informó estas reacciones después de la segunda vacunación en lugar de después de la primera. La mayoría de las reacciones fueron leves y de corta duración. La incidencia de síntomas observada en sujetos mayores de 60 años fue generalmente más baja comparado con la población de 18-60 años.

Se listan a continuación las reacciones adversas de los ensayos clínicos con CELTURA.

Las reacciones adversas se listan de acuerdo con la siguiente frecuencia:

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 ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad:

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Raras: convulsiones

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Raras: urticaria y edema ocular

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Muy frecuentes: edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, induración en el sitio de inyección, enrojecimiento en el sitio de inyección y fatiga

Frecuentes: equimosis en el sitio de inyección, fiebre, malestar y escalofríos

Raras: anafilaxis

La mayoría de las reacciones normalmente desaparecen en 1-2 días sin tratamiento.

Los datos preliminares limitados de estudios clínicos en niños de 9-17 años (n = 165), 3-8 años (n = 164) y 12-35 meses (n = 86), en los que se investigaron dos dosis diferentes de Celtura H1N1 (3,75 µg con MF59 o 7,5 µg con MF59), indican que el espectro de efectos secundarios es similar al observado en adultos.

En otro estudio clínico con la cepa pandémica A/H5N1 de la vacuna modelo CELTURA, la administración de dos dosis de 3,75 µg de H5N1 + MF59 en 62 adultos de 18-40 años mostró un perfil de seguridad comparable. Las reacciones adversas informadas muy frecuentemente fueron: dolor, escalofríos, malestar, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia y sudoración.

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) de la vacuna producida en huevos autorizada mediante el procedimiento modelo (*mock-up*), se expusieron alrededor de 3400 sujetos. La mayoría de las reacciones fueron de naturaleza leve, de corta duración y cualitativamente similares a las provocadas por las vacunas convencionales contra la influenza estacional. Es ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que produce mayor inmunogenicidad se asocia con una frecuencia ligeramente superior de reacciones locales (en su mayoría dolor leve) en comparación con las vacunas para influenza convencionales, sin adyuvante. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

- Vigilancia post-comercialización

A partir de la vigilancia post-comercialización con vacunas trivalentes estacionales en todos los grupos etarios y con la vacuna trivalente estacional con adyuvante MF59 (con antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1), aprobada para usarse en sujetos ancianos mayores de 65 años, se han informado los siguientes efectos adversos:

Poco frecuentes (> 1/1.000 y <1/100):

Reacciones cutáneas generalizadas, incluyendo prurito, urticaria o erupciones no específicas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Raros (> 1/10.000 y <1/1.000):

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han informado reacciones alérgicas que en algunos casos provocaron ~~choque~~ **shock**.

Muy raros (<1/10.000):

Vasculitis con compromiso renal transitorio y eritema exudativo multiforme.

Trastornos neurológicos, como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré.

Eventos adversos a partir de la vigilancia post-comercialización con la vacuna pandémica: no aplicable.

4.9 Sobredosis

No se han informado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra la influenza, Código ATC: J07BB02

Los resultados de inmunogenicidad para una o dos dosis de la vacuna pandémica CELTURA (H1N1) 3,75 µg del ensayo clínico en curso para adultos y ancianos se muestran a continuación. La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para anticuerpo anti-HA en adultos, medidos mediante HI fueron los siguientes:

anticuerpo anti-HA	Adultos (18-60 años) N=183	Ancianos (>60 años) N=135
Respuesta inmune 21 días después de la primera dosis		
Tasa de seroprotección*	77% (IC 95%: 70 - 83)	44% (IC 95%: 35 - 53)
Tasa de seroconversión*	73% (IC 95%: 66 - 79)	35% (IC 95%: 27 - 43)
Factor de seroconversión**	12 (IC 95%: 9,4 - 15)	3,42 (IC 95%: 2,78 - 4,4)
Respuesta inmune 21 días después de la segunda dosis		
Tasa de seroprotección	95% (IC 95%: 91 - 98)	76% (IC 95%: 68 - 83)
Tasa de seroconversión	93% (IC 95%: 88 - 96)	69% (IC 95%: 60 - 77)
Factor de seroconversión	23 (IC 95%: 19 - 28)	8,97 (IC 95%: 7,14 - 11)

* medida por el ensayo de HI, título de HI \geq 1:40

** relaciones de las medias geométricas de los títulos de HI

Un análisis de subgrupos post-hoc adicional de los datos de inmunogenicidad disponibles mostró una tasa de seroprotección de 63%, una tasa de seroconversión de 56% y un factor de seroconversión de 7,84 medidos por el ensayo de HI después de la administración de una dosis de la vacuna en pacientes de 51-60 años. Después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección fue de 100%, la tasa de seroconversión de 97%, y el factor de seroconversión de 19.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

5.3 Datos de seguridad preclínicos

No se realizaron estudios preclínicos con CELTURA. No se identificó toxicidad local o sistémica en un estudio toxicológico en conejos con una vacuna de cultivo celular de A/H5N1 con MF59.

No existen datos sobre toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales con CELTURA. No hubo efectos sobre la reproducción o el desarrollo en estudios con el adyuvante MF59 solo (ratas, conejos), la vacuna estacional de cultivo celular (conejos) o la vacuna de A/H5N1 con MF59 producida en huevos (conejos).

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Cloruro de potasio,
Fosfato diácido de potasio,
Fosfato disódico dihidratado,
Cloruro de magnesio hexahidratado,
Cloruro de calcio dihidratado,
Citrato de sodio,
Ácido cítrico,
Agua para inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

0,25 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón-émbolo (goma de bromo-butilo). Envases de 10.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla. Agitar con cuidado antes de usar.

Toda vacuna no utilizada o material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
ALEMANIA.

8. NUMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PEI.H.11428.01.1

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

4. Noviembre de 2009

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2009

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELTURA suspensión inyectable en envase multidosis
Vacuna contra la influenza pandémica H1N1 (con antígeno de superficie, inactivada, preparada en cultivos celulares, con adyuvante)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1) v utilizada (X-179A)
3,75 microgramos** por dosis de 0,25 ml

* propagados en células de riñón canino Madin Darby (MDCK)

** expresado en microgramos de hemaglutinina

El adyuvante MF59C.1 contiene:

escualeno	4,875 miligramos
polisorbato 80	0,588 miligramos
trioleato de sorbitano	0,588 miligramos

Excipientes:

tiomersal	0,025 miligramos
-----------	------------------

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

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.
Líquido blanco lechoso.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la influenza en una situación de pandemia declarada oficialmente.

La vacuna de influenza pandémica debe utilizarse de acuerdo con las Directrices Oficiales (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

La sección Características Clínicas será actualizada de acuerdo con información adicional emergente.

En la actualidad, hay experiencia clínica limitada con CELTURA (H1N1) en adultos sanos, ancianos, niños o adolescentes (ver sección 5.1). La decisión de utilizar CELTURA (H1N1)

en cada grupo etario definido a continuación deberá tener en cuenta la extensión de los datos clínicos disponibles y las características de la enfermedad de la pandemia de influenza actual.

Las recomendaciones de dosis se basan en:

- datos de inmunogenicidad y seguridad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de dos dosis de CELTURA (H1N1) a un número limitado de adultos sanos, incluyendo ancianos.
- datos de inmunogenicidad y seguridad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de una dosis única de CELTURA (H1N1) a un número limitado de niños y adolescentes sanos de 12 meses a 17 años.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos (18-50 años):

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

Debe administrarse preferentemente una segunda dosis de la vacuna. Debe haber un intervalo de al menos tres semanas entre la primera y la segunda dosis.

Sin embargo, los datos de inmunogenicidad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de CELTURA (H1N1) a un número limitado de adultos sanos de 18-50 años sugieren que una sola dosis puede ser suficiente en este grupo etario.

Adultos y ancianos (> 50 años):

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

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna después de un intervalo de al menos tres semanas.

Niños y adolescentes de 9-17 años:

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

Debe administrarse preferentemente una segunda dosis de vacuna. Debe haber un intervalo de al menos tres semanas entre la primera y la segunda dosis.

Sin embargo, al seleccionar el régimen de dosificación, pueden tenerse en cuenta también los datos de inmunogenicidad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de CELTURA (H1N1) a un número limitado de adultos sanos.

Niños y adolescentes de 6 meses a 8 años de edad:

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

Debe administrarse una segunda dosis de vacuna después de un intervalo de al menos tres semanas.

Al seleccionar el régimen de dosificación para niños de 6 a 12 meses de edad, pueden tenerse en cuenta los datos de inmunogenicidad disponibles en la actualidad obtenidos tres semanas después de la administración de CELTURA (H1N1) a un número limitado de niños sanos de 12 meses a 8 años.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Niños menores de 6 meses:

Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo etario.

Para más información, consulte las secciones 4.8 y 5.1.

Se recomienda que los sujetos que reciben una primera dosis de CELTURA completen el ciclo de vacunación con el mismo (ver sección 4.4).

Método de administración

La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoideos o en la cara anterolateral del muslo (dependiendo de la masa muscular).

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente fatal) a alguno de los componentes o residuos en trazas de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) de esta vacuna. Sin embargo, en una situación de pandemia, puede ser conveniente administrar la vacuna siempre que se disponga de inmediato de instalaciones para la resucitación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4. para Advertencias y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener precaución cuando se administra esta vacuna a personas con hipersensibilidad conocida (distinta a la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes y al bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar prontamente disponibles en caso de un evento de reacción anafiláctica luego de la administración de la vacuna.

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

La vacuna no debe, bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular o subcutánea.

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

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No existen datos sobre la co-administración de CELTURA con otras vacunas. Sin embargo, si está indicada la administración conjunta con otra vacuna, la inmunización debe realizarse en extremidades diferentes. Cabe señalar que las reacciones adversas pueden intensificarse.

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

Después de la vacunación contra la influenza, se han observado resultados positivos falsos en pruebas serológicas mediante el método de ELISA para detectar anticuerpos contra VIH-1, hepatitis C y especialmente HTLV1. La técnica de Western Blot puede refutar los resultados positivos falsos y confirmar los resultados verdaderos. Las reacciones positivas falsas pueden deberse a la respuesta de IgM provocada por la vacuna.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4.6 Embarazo y lactancia

No se han generado datos en mujeres embarazadas con CELTURA o con cualquier otra vacuna que contenga adyuvante MF59C.1 (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínicos).

El profesional de la salud debe evaluar los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a mujeres embarazadas.

La vacuna puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que CELTURA produzca algún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

- Adultos y ancianos

En un ensayo clínico en curso, 185 adultos de 18-60 años y 135 ancianos de 61 y más años fueron expuestos al menos a una dosis (3,75 µg de HA cepa H1N1 + MF59, en 0,25 ml) de la vacuna pandémica CELTURA. Después de la primera y segunda vacunaciones, las reacciones informadas muy frecuentemente en adultos ≥ 18 años fueron: dolor, eritema, fatiga, cefalea, mialgias y sudoración. Un porcentaje menor de sujetos informó estas reacciones después de la segunda vacunación en lugar de después de la primera. La mayoría de las reacciones fueron leves y de corta duración. La incidencia de síntomas observada en sujetos mayores de 60 años fue generalmente más baja comparado con la población de 18-60 años.

Se listan a continuación las reacciones adversas de los ensayos clínicos con CELTURA.

Las reacciones adversas se listan de acuerdo con la siguiente frecuencia:

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 ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad:

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Raras: convulsiones

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración

Raras: urticaria y edema ocular

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: mialgia

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Muy frecuentes: edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, induración en el sitio de inyección, enrojecimiento en el sitio de inyección y fatiga

Frecuentes: equimosis en el sitio de inyección, fiebre, malestar y escalofríos

Raras: anafilaxis

La mayoría de las reacciones normalmente desaparecen en 1-2 días sin tratamiento.

Los datos preliminares limitados de estudios clínicos en niños de 9-17 años (n = 165), 3-8 años (n = 164) y 12-35 meses (n = 86), en los que se investigaron dos dosis diferentes de Celtura H1N1 (3,75 µg con MF59 o 7,5 µg con MF59), indican que el espectro de efectos secundarios es similar al observado en adultos.

En otro estudio clínico con la cepa pandémica A/H5N1 de la vacuna modelo CELTURA, la administración de dos dosis de 3,75 µg de H5N1 + MF59 en 62 adultos de 18-40 años mostró un perfil de seguridad comparable. Las reacciones adversas informadas muy frecuentemente fueron: dolor, escalofríos, malestar, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia y sudoración.

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) de la vacuna producida en huevos autorizada mediante el procedimiento modelo (*mock-up*), se expusieron alrededor de 3400 sujetos. La mayoría de las reacciones fueron de naturaleza leve, de corta duración y cualitativamente similares a las provocadas por las vacunas convencionales contra la influenza estacional. Es ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que produce mayor inmunogenicidad se asocia con una frecuencia ligeramente superior de reacciones locales (en su mayoría dolor leve) en comparación con las vacunas para influenza convencionales, sin adyuvante. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

- Vigilancia post-comercialización

A partir de la vigilancia post-comercialización con vacunas trivalentes estacionales en todos los grupos etarios y con la vacuna trivalente estacional con adyuvante MF59 (con antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1), aprobada para usarse en sujetos ancianos mayores de 65 años, se han informado los siguientes efectos adversos:

Poco frecuentes (> 1/1.000 y <1/100):

Reacciones cutáneas generalizadas, incluyendo prurito, urticaria o erupciones no específicas.

Raros (> 1/10.000 y <1/1.000):

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han informado reacciones alérgicas que en algunos casos provocaron choque.

Muy raros (<1/10.000):

Vasculitis con compromiso renal transitorio y eritema exudativo multiforme.

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

Eventos adversos a partir de la vigilancia post-comercialización con la vacuna pandémica: no aplicable.

4.9 Sobredosis

No se han informado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra la influenza, Código ATC: J07BB02

Los resultados de inmunogenicidad para una o dos dosis de la vacuna pandémica CELTURA (H1N1) 3,75 µg del ensayo clínico en curso para adultos y ancianos se muestran a continuación. La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para anticuerpo anti-HA en adultos, medidos mediante HI fueron los siguientes:

anticuerpo anti-HA	Adultos (18-60 años) N=183	Ancianos (>60 años) N=135
Respuesta inmune 21 días después de la primera dosis		
Tasa de seroprotección*	77% (IC 95%: 70 - 83)	44% (IC 95%: 35 - 53)
Tasa de seroconversión*	73% (IC 95%: 66 - 79)	35% (IC 95%: 27 - 43)
Factor de seroconversión**	12 (IC 95%: 9,4 - 15)	3,42 (IC 95%: 2,78 - 4,4)
Respuesta inmune 21 días después de la segunda dosis		
Tasa de seroprotección	95% (IC 95%: 91 - 98)	76% (IC 95%: 68 - 83)
Tasa de seroconversión	93% (IC 95%: 88 - 96)	69% (IC 95%: 60 - 77)
Factor de seroconversión	23 (IC 95%: 19 - 28)	8,97 (IC 95%: 7,14 - 11)

* medida por el ensayo de HI, título de HI \geq 1:40

** relaciones de las medias geométricas de los títulos de HI

Un análisis de subgrupos post-hoc adicional de los datos de inmunogenicidad disponibles mostró una tasa de seroprotección de 63%, una tasa de seroconversión de 56% y un factor de seroconversión de 7,84 medidos por el ensayo de HI después de la administración de una dosis de la vacuna en pacientes de 51-60 años. Después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección fue de 100%, la tasa de seroconversión de 97%, y el factor de seroconversión de 19.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

5.3 Datos de seguridad preclínicos

No se realizaron estudios preclínicos con CELTURA. No se identificó toxicidad local o sistémica en un estudio toxicológico en conejos con una vacuna de cultivo celular de A/H5N1 con MF59.

No existen datos sobre toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales con CELTURA. No hubo efectos sobre la reproducción o el desarrollo en estudios con el adyuvante MF59 solo (ratas, conejos), la vacuna estacional de cultivo celular (conejos) o la vacuna de A/H5N1 con MF59 producida en huevos (conejos).

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Cloruro de potasio,
Fosfato diácido de potasio,
Fosfato disódico dihidratado,
Cloruro de magnesio hexahidratado,
Cloruro de calcio dihidratado,
Citrato de sodio,
Ácido cítrico,
Tiomersal,
Agua para inyectables.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

6 meses.

~~Después de retirar la primera dosis, la vacuna debe utilizarse dentro de las 6 horas inmediatamente.~~

~~Esta recomendación se basa en los datos derivados de experimentos controlados que demostraron la estabilidad química y física así como también la calidad microbiológica por 6 horas. Desde un punto de vista microbiológico, minimizar el riesgo de contaminación del vial multidosis durante la extracción de cada dosis es responsabilidad del usuario.~~

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

5,0 ml en viales de 17 dosis (vidrio tipo I) con tapón (goma de halo-butilo). Envases de 10.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla. El volumen de CELTURA (5 ml) corresponde a 17 dosis de la vacuna. Antes de utilizar el vial debe agitarse suavemente. Después de agitarlo se presenta como un líquido blanco lechoso. En caso de observarse una variación, desechar la vacuna. Cada dosis de la vacuna de 0,25 ml se retira en una jeringa para inyección. La aguja utilizada para la extracción debe ser reemplazada por una aguja adecuada para la inyección.

Toda vacuna no utilizada o material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
ALEMANIA.

8. NUMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PEI.H.11428.01.1

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

■ Noviembre de 2009

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2009

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL