



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000285-22-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000285-22-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SEQIRUS VACCINES LIMITED representada por SINERGIUM BIOTECH S.A. solicita se autorice, la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración, importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto FOCLIVIA/ VACUNA ANTIGRIPAL PANDÉMICA (ANTÍGENOS DE SUPERFICIE, INACTIVADA, CON ADYUVANTE MF59C.1) CEPA A (H5N1), la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT Nro. 705/05.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de una inscripción y autorización a los fines de su uso del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA, 2) que en atención a que se trata de una VACUNA deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que

pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM a los fines de su uso de la especialidad medicinal solicitada

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma SEQIRUS VACCINES LIMITED representada por SINERGIUM BIOTECH S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FOCLIVIA y nombre genérico VACUNA ANTIGRIPAL PANDÉMICA (ANTÍGENOS DE SUPERFICIE, INACTIVADA, CON ADYUVANTE MF59C.1) CEPA A (H5N1), la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. VAC, será comercializada en la República Argentina por SINERGIUM BIOTECH S.A de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente que

constan como IF-2024-11049074-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-11049042-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente 1-0047-2002-000285-22-9

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.03.27 19:22:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.27 19:22:21 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULOS
JERINGA PRE-LLENADA MONODOSIS**

- Etiqueta -

FOCLIVIA®

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1)

1 dosis (0,5 ml)

Suspensión Inyectable IM

Conservar entre +2°C/ +8°C. NO CONGELAR. Proteger de la luz

Cepa A (H5N1) 7,5 µg HA

Elaborado en: Seqirus Vaccines Ltd, Reino Unido /o Seqirus Inc., USA

Certificado N°: XX.XXX

LOTE:

VENC:

- Estuche Secundario -

FOCLIVIA®
Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1)

1 jeringa pre-llenada con aguja de dosis única (0,5 ml) / o 1 jeringa pre-llenada sin aguja de dosis única (0,5 ml)/o 10 jeringas pre-llenadas sin aguja de dosis única (0,5 ml)/ o 10 jeringas pre-llenadas con aguja de dosis única (0,5 ml)

FÓRMULA: 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 adyuvantados con MF59C.1, de cepa:

Cepa A (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).

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 c.s.p. 0,5 ml.

Administración: Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada para administración intramuscular en el músculo deltoides.

Advertencia: No inyectar por vía intravascular o intradérmica.

Posología: Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Agitar suavemente antes de usar.

Conservar en refrigerador (+2°C - +8°C). **NO CONGELAR.** Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA INGLESA/ o ESTADOUNIDENSE/ o ESPAÑOLA - ® Marca Registrada.

Elaborado en: Seqirus Vaccines Limited, Gaskill Road, Speke, Liverpool, L24 9GR, Reino Unido./ o Seqirus Inc., 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, Carolina del Norte 27540, Estados Unido./

o Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Paseo de Europa 50, San Sebastian de los Reyes, 28703 Madrid, España./ o Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Vía Complutense, 140 Alcalá de Henares Madrid, 28805 España.

Importador: Sinergium Biotech S.A.: Ruta Panamericana KM 38,7, Garín (P1619IEA), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Sebastián Comellas - Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XX.XXX

LOTE

VENC

GTIN

SN

**PROYECTO DE RÓTULOS
VIAL MULTIDOSIS**

- Etiqueta -

FOCLIVIA®

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1)

1 vial multidosis de 5 ml conteniendo 10 dosis (0,5 ml/dosis)

Suspensión Inyectable IM

Conservar entre +2°C/ +8°C. NO CONGELAR. Proteger de la luz

Cepa A (H5N1) 7,5 µg HA

Elaborado en: Seqirus Vaccines Ltd, Reino Unido

Certificado N°: XX.XXX

LOTE:

VENC:

- Estuche Secundario -

FOCLIVIA®
Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1)

1 vial multidosis de 5 ml conteniendo 10 dosis (0,5 ml/dosis) / o 10 viales multidosis de 5 ml conteniendo 10 dosis (0,5 ml/dosis)

FÓRMULA: 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 adyuvantados con MF59C.1, de cepa:

Cepa A (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).

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 c.s.p. 0,5 ml.

Administración: Suspensión inyectable en vial multidosis para administración intramuscular en el músculo deltoides.

Advertencia: No inyectar por vía intravascular o intradérmica.

Posología: Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Agitar suavemente antes de usar.

Conservar en refrigerador (+2°C - +8°C). **NO CONGELAR.** Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ESPAÑOLA - ® Marca Registrada.

Elaborado en: Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Paseo de Europa 50, San Sebastian de los Reyes, 28703 Madrid, España.

Importador: Sinergium Biotech S.A.: Ruta Panamericana KM 38,7, Garín (P1619IEA), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Sebastián Comellas - Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XX.XXX

LOTE

VENC

GTIN

SN



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS FOCLIVIA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.31 09:59:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.31 09:59:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FOCLIVIA®
Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1)
Suspensión Inyectable

Vial Multidosis: Industria Española

Jeringa Pre-llenada: Industria Inglesa/Estadounidense o Española

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada dosis (0,5 ml) contiene:

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

Cepa A (H5N1) 7,5 microgramos de HA**

*Propagados en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos y adyuvantados con MF59C.1.

** 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: 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.

Excipientes con efecto conocido:

La vacuna contiene 1,899 miligramos de sodio y 0,081 miligramos de potasio por dosis de 0,5 ml.

El vial multidosis contiene 0,05 miligramos de Tiomersal (un compuesto organomercurio) como conservante y es posible, por lo tanto, que ocurran reacciones de sensibilización (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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.

FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada o vial multidosis para administración por vía intramuscular. Líquido blanco lechoso.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vacuna anti-influenza.

Código ATC (Clasificación Terapéutica): J07B B 02

INDICACIONES

Profilaxis de la gripe en una situación pandémica oficialmente declarada, en personas a partir de los 6 meses de edad. Foclivia® debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Eficacia y seguridad clínicas:

Una pandemia de influenza ocurre cuando los seres humanos generalmente tienen poca o ninguna inmunidad a una cepa específica del virus de la influenza y esta cepa se transmite rápidamente de humano a humano. Variantes antigénicas de los virus H5N1 han estado en circulación en las especies aviares a nivel mundial, con raras transmisiones a humanos. Sin embargo, estos virus aviares H5N1 pueden adquirir mutaciones que faciliten la transmisión entre humanos. Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de influenza pueden conferir poca o ninguna protección contra otro virus. Además, los anticuerpos contra una variante antigénica de un virus de influenza podrían no proteger contra una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo.

Un título específico de anticuerpos de inhibición de hemaglutinación (HI) después de la vacunación no se ha correlacionado con la protección contra la enfermedad de la influenza H5N1. Sin embargo, los títulos de HI se han utilizado como medida de la actividad de la vacuna contra la influenza. En algunos estudios de desafío en humanos con otras cepas del virus de influenza, los títulos de anticuerpos $\geq 1:40$ se han asociado con la protección contra la enfermedad de la influenza en hasta un 50% de los sujetos.

Foclivia® contiene el adyuvante MF59C.1, diseñado para inducir una respuesta inmunitaria específica del antígeno mayor en comparación con las vacunas contra la influenza sin adyuvante, al tiempo que amplía y prolonga la duración de la respuesta inmunitaria.

Esta sección describe la experiencia clínica con aH5N1 después de una administración de dos dosis y un refuerzo.

Respuesta inmunitaria a cepas homólogas [A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) y A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)].

Adultos (de 18 a 60 años):

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II (V87P1) con Foclivia® en 312 adultos sanos. Dos dosis de Foclivia® se administraron con tres semanas de diferencia a 156 adultos sanos. La inmunogenicidad fue evaluada en 149 sujetos. En un ensayo clínico de fase III (V87P13), se inscribieron 2693 sujetos adultos y 2566 recibieron dos dosis de Foclivia® administradas con tres semanas de diferencia. La inmunogenicidad se evaluó en un subconjunto de sujetos (N=197). En un tercer ensayo clínico (V87P11), se inscribieron 194 adultos y recibieron dos dosis de Foclivia® administradas con tres semanas de diferencia. La inmunogenicidad fue evaluada en 182 sujetos.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** para los anticuerpos anti-HA contra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) y A/turkey/Turkey/1/2005 en adultos medidos mediante el ensayo de Hemólisis Radial Simple (SRH) fue la siguiente:

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 mm².

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤ 4 mm²) 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 mm²).

*** Cociente de las medias geométricas (GMR: Geometric Mean Ratio) de SRH.

Los resultados mediante MicroNeutralización (MN) frente a A/Vietnam/1194/2004 (estudios V87P1 y V87P13) muestran tasas de seroprotección y seroconversión que oscilan entre un 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 tasas 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 1/2 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 adyuvantada 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:

Anticuerpo anti-HA (SRH)	Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 días después de la 2^{da} dosis N=84	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 días después de la 2^{da} dosis N=210	Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1 /2005 21 días después de la 2^{da} dosis N=132
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 2^{da} dosis N=66	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 días después de la 2^{da} 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)	

* Seroprotección: área de SRH ≥ 25 mm².

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤ 4 mm²) 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 mm²).

*** GMR de SRH.

Los resultados de MN contra la cepa homóloga A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) indican tasas de seroprotección y de seroconversión que varía del 57% (intervalo del 50 al 64%) al 79% (intervalo del 68 al 87%), y del 55% (intervalo del 48 al 62%) al 58% (intervalo del 47 al 69%), respectivamente. Los resultados de MN, al igual que los resultados de SRH, demostraron una fuerte respuesta inmunitaria después de completar la serie de vacunación inicial en una población de sujetos de edad avanzada.

En el Estudio V87P11, los resultados de MN contra la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican tasas de seroprotección y una tasa de seroconversión del 68% (intervalo del 59 al 75%) y 81% (intervalo del 74 al 87%), respectivamente.

La persistencia de anticuerpos tras la primovacuna en esta población, determinada mediante HI, SRH y MN, se redujo de $\frac{1}{2}$ a $\frac{1}{5}$ de los niveles post-vacunación en el día 202 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacuna 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 inmunizadas con la vacuna H5N1 adyuvantada con MF59C.1 con A/Vietnam/1194/2004 en el ensayo V87P mantuvieron seroprotección (título de anticuerpos ≥ 40) 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 primovacuna. 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 2^{da} dosis	Estudio V87P2 Adultos A/Vietnam/1194 /2004 Dosis de refuerzo tras la 2^{da} dosis	Estudio V87P1 Personas de edad avanzada A/Vietnam/1194/20 04 Dosis de refuerzo tras la 2^{da} 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 \geq 25 mm².

** La seroconversión se definió como un área de SRH \geq 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH \leq 4 mm²) 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 mm²).

*** GMR de SRH.

Datos de apoyo en poblaciones de adultos y personas de edad avanzada:

En dos estudios de dosificación 80 adultos recibieron una vacuna de preparación pandémica adyuvantada (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 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 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 inmune 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:

Anti cuerpo anti-HA		Estudio V87P1 A/Vietnam/11 94/2004 21 días después de la 2^{da} dosis N=70	Estudio V87P12 A/Vietnam/11 94/2004 21 días después de la 2^{da} dosis N=60	Estudio V87P3 A/Vietnam/11 94/2004 21 días después de la 2^{da} dosis N=30	Estudio V87P13 A/Vietnam/11 94/2004 21 días después de la 2^{da} 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%)**	N/A †	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Factor de seroconversión (IC 95%)***	N/A †	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%)°°	N/A †	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factor de seroconversión (IC 95%)°°	N/A †	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotección: área de SRH \geq 25 mm².

** La seroconversión se definió como un área de SRH \geq 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH \leq 4 mm²) 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 mm²).

*** GMR de SRH.

† En V87P1: valor basal no analizado.

° Medida mediante el ensayo de HI \geq 40.

°° GMR de HI.

Los resultados de MN en los ensayos clínicos V87P12, V87P3 y V87P13 en la Tabla anterior indicaron 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 (≥ 61 años), determinados mediante los ensayos de SRH y HI fueron los siguientes:

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

- * Medida mediante el ensayo SRH ≥ 25 mm².
 ** Cocientes de las medias geométricas de SRH.
^o Medida mediante el ensayo de HI ≥ 40 .
^{oo} 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 años) 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%) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Tasa de seroconversión (IC 95%) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Factor de seroconversión (IC 95%) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

* Seroprotección: área de SRH ≥ 25 mm².

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤ 4 mm²) 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 mm²).

*** GMR de SRH.

^o Medida mediante el ensayo de HI ≥ 40 .

^{oo} GMR de HI.

Los resultados de MN revelaron una tasa de seroprotección del 38% (intervalo del 31 al 45) en adultos (18-60 años) y del 14% (intervalo del 8 al 20) en adultos mayores (≥ 61 años); una tasa de seroconversión del 58% (intervalo del 50 al 65) en adultos y del 30% (intervalo del 23 al 38) en adultos mayores, y finalmente una media geométrica de razón de títulos (GMR) de 4,67 (intervalo del 3,95 al 5,56) en adultos y 2,19 (intervalo del 1,86 al 2,58) en adultos mayores.

En el mismo estudio, la respuesta inmune heteróloga contra H5N1 A/Vietnam/1194/2004 fue más baja. Los resultados de MN revelaron una tasa de seroprotección del 10% (6-16) en adultos

(18-60 años) y del 6% (3-11) en adultos mayores (≥ 61 años); una tasa de seroconversión del 19% (13-25) en adultos y del 7% (4-13) en adultos mayores, y finalmente una media geométrica de razón de títulos (GMR) de 1,86 (1,63-2,12) en adultos y 1,33 (1,17-1,51) en adultos mayores.

Memoria inmunitaria a largo plazo con una dosis de refuerzo:

Una sola vacunación con la vacuna H5N1 adyuvantada con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 indujo una respuesta serológica elevada y rápida en sujetos primovacunados entre 6 a 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 adyuvantada 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 adyuvantada con MF59 entre 6 y 8 años antes. Los resultados obtenidos de SRH tras la administración de la primera dosis, que simulan la primovacunación pre-pandémica 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 adyuvantada 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 adyuvantada de subunidades con MF59 para su uso en personas de edad avanzada de 65 años 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 (18 a 60 años)	Adultos (18 a 60 años)	Ancianos (≥ 61 años)	Ancianos (≥ 61 años)
Anticuerpo anti-HA (SRH)	Con patologías N=140	Sanos N=57	Con patologías 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-
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 (18 a 60 años)	Adultos (18 a 60 años)	Ancianos (≥ 61 años)	Ancianos (≥ 61 años)
Anticuerpo anti-HA (SRH)	Inmunocomprometidos N=143	Sanos N=57	Inmunocomprometidos 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)

* Medido mediante el ensayo SRH seroprotección: área SRH ≥ 25 mm², seroconversión: área SRH ≥ 25 mm² para sujetos con un área SRH al inicio ≤ 4 mm² o un incremento mínimo del 50% en el área SRH en sujetos con > 4 mm².

** 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) 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). 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:

La inmunogenicidad de Foclivia® en población pediátrica se evaluó en los estudios V87P6 y V87_30.

Estudio V87P6:

El ensayo clínico V87P6 se llevó a cabo con una vacuna H5N1 adyuvantada con MF59C.1 contra A/Vietnam/1194/2004 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 meses a <3 años, 3 a <9 años y 9 a <18 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 meses a < 3 años	Niños de 3 años a <9 años	Adolescentes de 9 años a <18 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)
		N=133	N=91	N=90
SRH	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)

*Seroprotección definida como título de HI $\geq 1:40$.

** Seroconversión definida como título no detectable a $\geq 1:40$, o un aumento de 4 veces desde un título detectable del Día 1.

*** Cocientes de las medias geométricas de HI.

° Seroprotección: área SRH ≥ 25 mm².

°° Seroconversión se define como un área SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio (área SRH del Día 1 ≤ 4 mm²) o un aumento significativo (al menos 50%) en el área SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio (área SRH del Día 1 > 4 mm²).

°°° Cocientes de las 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).

Estudio V87 30:

El Estudio V87_30 fue un estudio aleatorizado, ciego para los observadores y multicéntrico para medir la inmunogenicidad de varias formulaciones de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 y el adyuvante MF59C.1. En este estudio, 420 sujetos pediátricos de 6 meses a menos de 9 años fueron divididos en dos grupos de edad: de 6 meses a <3 años (N=210) y de 3 a <9 años (N=210).

La vacuna se administró en dos inyecciones separadas con 3 semanas de diferencia. Los niveles de anticuerpos contra A/turkey/Turkey/1/2005 fueron medidos mediante los ensayos de HI y MN tres semanas después de la segunda vacunación (Día 43). La respuesta inmunológica para la formulación a registrar (7,5 microgramos de HA con el adyuvante MF59C.1) y con se presenta a continuación:

		Niños de 6 meses a <3 años	Niños de 3 años a <9 años
		N=31	N=36
HI	Tasa de seroprotección (95% CI)* Día 43	87% (70-96)	86% (71-95)
	Tasa de seroconversión (95% CI)** Día 43	87% (70-96)	86% (71-95)
	Factor de seroconversión (95% CI)*** Día 43 respecto al Día 1	24 (14-40)	22 (14-34)
MN	Tasa de seroprotección (95% CI)* Día 43	100% (89-100)	100% (90-100)
	Tasa de seroconversión (95% CI)** Día 43	100% (89-100)	100% (90-100)
	Factor de seroconversión (95% CI)***	165 (117-231)	125 (92-171)

	Día 43 respecto al Día 1	
--	--------------------------	--

*Sero protección definida como título de HI \geq 1:40.

** Sero conversión definida como título no detectable a \geq 1:40, o un aumento de 4 veces desde un título detectable del Día 1.

*** Cocientes de los títulos medios geométricos.

Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basado en estudios en animales apropiados para la evaluación de la seguridad de las vacunas.

El desarrollo embrionario y fetal, así como el desarrollo postnatal, fue evaluado en conejas preñadas. Los animales recibieron tres dosis intramusculares de la vacuna antes del apareamiento y dos dosis adicionales durante la gestación. En base al peso corporal, cada dosis de 0.5 mL administrada a las conejas (4 kg) fue aproximadamente 25 veces la dosis para adultos humanos (50 kg). No se observaron efectos adversos en el apareamiento, la fertilidad femenina, el desarrollo embrionario y fetal, ni el desarrollo postnatal. No se detectaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni otras evidencias de teratogénesis.

La genotoxicidad y el potencial carcinogénico no fueron evaluados debido a que estos estudios no son apropiados para una vacuna.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Personas a partir de los 6 meses de edad: administrar 2 dosis de 0,5 mL cada una con un intervalo de, por lo menos, 21 días de diferencia entre dosis.

No hay datos disponibles en niños menores de 6 meses.

Modo de administración:

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

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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.

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.

Individuos inmunocomprometidos:

Las personas con el sistema inmunitario comprometido, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH u otras causas, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida a la inmunización activa.

Protección frente a la gripe:

No existe un correlato inmunológico de protección establecido para la influenza 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 **Propiedades Farmacodinámicas**).

Se debe tener en cuenta que 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 adyuvantada 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 **REACCIONES ADVERSAS**).

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos obtenidos en adultos muestran que la co-administración de aH5N1 y vacunas de influenza estacionales (antígenos de superficie inactivados, no adyuvantadas) no provocó ninguna interferencia en forma de respuesta inmune alterada.

La co-administración tampoco se asoció a mayores tasas de reacciones locales o sistémicas comparadas a la administración de la vacuna aH5N1 sola. Por lo tanto, la co-administración de Foclivia® con vacunas no adyuvantadas 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 adyuvantadas 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.

La respuesta inmunológica puede quedar atenuada si el paciente está sometido a tratamiento inmunodepresor.

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 adyuvantadas 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 post-comercialización 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 en el embarazo, V111_12 multicéntrico, realizado en Holanda, Italia y Argentina y el Estudio V111_17TP realizado en 49 hospitales públicos de las principales ciudades de Argentina, desde septiembre de 2010 hasta mayo de 2011, 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 **Datos preclínicos sobre seguridad**). La fertilidad en los machos no se ha estudiado en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas de las reacciones mencionadas en **REACCIONES ADVERSAS** pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos:

El perfil de seguridad general de Foclivia® se basa en datos de 14 estudios (V87P1, V87P1E1, V87P2, V87P3, V87P5, V87P6, V87P11, V87P12, V87P13, V87_17, V87_25, V87_26, V87_30 y V101P), en los cuales 4928 adultos de 18 a 60 años, 970 adultos mayores de 60 años y 754 sujetos pediátricos de 6 meses a menos de 18 años recibieron al menos una vacunación con la formulación de 7,5 microgramos ó 15 microgramos de aH5N1 que contiene Foclivia® (A/Vietnam/1194/2004) o aH5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005).

En general, en todos los grupos de edad, la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas después de la administración de Foclivia® fueron de corta duración, con inicio cercano al momento de la vacunación y de intensidad leve o moderada.

Población adulta a partir de los 18 años:

La seguridad de Foclivia® (7,5 microgramos, A/Vietnam/1194/2004) en adultos sanos fue evaluada en un análisis combinado de los estudios V87P13, V87P1, V87P2 y V87P3, en los cuales 3011 sujetos adultos de 18 a 60 años y 387 personas de edad avanzada (≥ 61 años) recibieron dos o tres dosis.

En los 4 estudios, se recopilaron las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas durante 7 días después de la vacunación. Los eventos adversos no solicitados se recopilaron durante 21 días después de cada vacunación y los eventos adversos serios (EAS) se recopilaron hasta 1 año después de la última vacunación.

A continuación, se informa la incidencia combinada de reacciones adversas solicitadas reportadas en los estudios V87P13, V87P1, V87P2 y V87P3 en los sujetos que recibieron Foclivia®:

Incidencia agrupada de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas^{1,2} reportadas en adultos mayores de 18 años y en personas de edad avanzada dentro de los 7 días posteriores a cualquier dosis de la vacuna (estudios V87P1, V87P2, V87P3 y V87P13).

	Porcentaje de sujetos que reportaron reacciones solicitadas ³					
	Adultos de entre 18 y 60 años			Personas de edad avanzada (≥61 años)		
Dosis	1 ^{ra} (N = 2842)	2 ^{da} (N = 2784)	3 ^{ra} (N = 87)	1 ^{ra} (N = 301)	2 ^{da} (N = 298)	3 ^{ra} (N = 38)
Reacciones locales						
Dolor	51% (1%)	38% (1%)	43% (5%)	27% (0)	18% (<1%)	8% (0%)
Eritema	16% (<1%)	16% (<1%)	9% (0)	12% (0)	8% (0)	3% (0)
Induración	15% (<1%)	13% (<1%)	14% (0)	7% (<1%)	3% (0)	5% (0)
Inflamación	10% (<1%)	9% (<1%)	7% (0)	6% (<1%)	3% (0)	3% (0)
Equimosis	6% (1%)	4% (1%)	1% (1%)	5% (1%)	4% (1%)	0
Reacciones sistémicas						
Mialgia	27% (<1%)	18% (1%)	22% (5%)	17% (0)	11% (<1%)	8% (0)
Cefalea	18% (1%)	14% (1%)	11% (0)	11% (1%)	8% (0)	0
Fatiga	17% (<1%)	13% (1%)	11% (2%)	7% (1%)	6% (<1%)	0
Malestar	9% (<1%)	7% (<1%)	6% (2%)	6% (<1%)	5% (<1%)	0
Escalofríos	8% (<1%)	7% (<1%)	9% (2%)	8% (<1%)	6% (<1%)	3% (0)
Sudoración	6% (<1%)	4% (<1%)	7% (0)	3% (<1%)	2% (0)	0
Artralgia	5% (<1%)	4% (<1%)	10% (3%)	4% (<1%)	4% (<1%)	3% (0)
Náuseas	5% (<1%)	3% (<1%)	5% (0)	4% (0)	2% (0)	0
Fiebre ≥38°C	1% (0%)	<1% (0)	0	0	<1% (0)	0

¹Se incluyeron todos los eventos adversos locales y sistémicos solicitados reportados dentro de los 7 días de vacunación.

²El agrupamiento incluye los estudios V87P1, V87P2, V87P3 y V87P13.

³El porcentaje de las reacciones adversas se presenta entre paréntesis. Definición de reacciones severas: eritema, induración y equimosis: severa = > 50 mm. Dolor y reacciones adversas sistémicas: severa = incapaz de realizar actividades diarias. Fiebre: severa = ≥40°C.

La mayoría de estas reacciones generalmente desaparecen al cabo de 1 a 3 días sin tratamiento.

Eventos adversos no solicitados:

En los 21 días posteriores a la vacunación, los siguientes eventos adversos adicionales no solicitados fueron reportados como posiblemente/probablemente relacionados en una tasa $\geq 1\%$ en adultos de 18 a 60 años: nasofaringitis (1%), dolor orofaríngeo (1%), infección del tracto respiratorio superior (1%), hemorragia en el sitio de la inyección (1%) y rinitis (1%). En los 21 días posteriores a la vacunación, los siguientes eventos adversos no solicitados fueron reportados como posiblemente/probablemente relacionados en una tasa $\geq 1\%$ en adultos de edad avanzada (≥ 61 años): hemorragia en el sitio de la inyección (1%), dolor orofaríngeo (1%) e infección del tracto respiratorio superior (1%).

Un evento adverso serio (anafilaxis) se consideró relacionado.

Población pediátrica (6 meses a < 18 años):

Se evaluó la seguridad de Foclivia® en población pediátrica en los estudios V87P6 y V87_30.

Estudio V87P6:

El Estudio V87P6 fue un estudio aleatorizado, controlado y ciego para los observadores, en el cual 334 niños de 6 meses a menos de 18 años recibieron Foclivia® o la vacuna contra la influenza estacional adyuvantada con MF59C.1, Fluad (N=137).

En dicho estudio, se administró una serie primaria de dos dosis con un intervalo de 3 semanas entre ellas. Una dosis de refuerzo de Foclivia® fue administrada 12 meses después de la segunda dosis.

Se recopilaron las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas durante los 7 días posteriores a la vacunación. Los eventos adversos no solicitados se recopilaron durante 21 días después de cada vacunación, y los eventos adversos serios (EAS) se recopilaron durante 1 año después de la última vacunación. La mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fueron de intensidad leve o moderada, tuvieron lugar poco después de la vacunación y fueron de corta duración.

A continuación, se informa la incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas en los sujetos que recibieron Foclivia®, desglosada por grupos de edad:

Incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas¹ reportadas en población pediátrica de 6 meses a menos de 18 años dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con Foclivia® (estudio V87P6).

Porcentaje de sujetos que reportaron reacciones solicitadas ²					
Reacciones locales					
Grupo etario	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3 (refuerzo)*
	Foclivia®	aTIV	Foclivia®	aTIV	Foclivia®
Niños de 6 meses < 3 años	N=145	N=56	N=138	N=56	N=124
Eritema	32% (1%)	32% (1%)	33% (1%)	27% (0%)	44% (12%)
Sensibilidad	26% (0%)	29% (0%)	24% (0%)	21% (0%)	46% (0%)
Induración	11% (0%)	5% (0%)	10% (0%)	2% (0%)	32% (6%)
Inflamación	12% (1%)	4% (0%)	7% (1%)	4% (0%)	27% (8%)
Equimosis	10% (0%)	9% (0%)	5% (0%)	5% (0%)	10% (1%)
Niños de 3 años a < 9 años	N=96	N=40	N=93	N=39	N=85
Dolor	51% (1%)	48% (5%)	53% (0%)	36% (5%)	68% (0%)
Eritema	1% (1%)	30% (3%)	25% (1%)	36% (3%)	41% (0%)
Induración	11% (1%)	10% (3%)	6% (0%)	13% (3%)	18% (0%)
Inflamación	9% (1%)	10% (3%)	9% (1%)	13% (3%)	19% (0%)
Equimosis	5% (0%)	10% (0%)	8% (0%)	5% (0%)	4% (0%)
Niños de 9 años a < 18 años	N=93	N=41	N=91	N=40	N=83
Dolor	78% (3%)	71% (5%)	65% (2%)	63% (0%)	80% (2%)
Eritema	16% (1%)	20% (0%)	23% (0%)	23% (0%)	28% (1%)

Induración	10% (0%)	7% (2%)	18% (1%)	3% (0%)	25% (1%)
Inflamación	11% (1%)	17% (2%)	13% (2%)	18% (0%)	25% (1%)
Equimosis	4% (0%)	10% (0%)	5% (0%)	0% (0%)	7% (0%)
Reacciones sistémicas					
	Foclivia®	aTIV	Foclivia®	aTIV	Foclivia®
Niños de 6 meses < 3 años	N=145	N=56	N=138	N=56	N=124
Llanto inusual	33%	30%	27%	16%	23%
Irritabilidad	39%	21%	29%	20%	27%
Somnolencia	23%	20%	21%	14%	20%
Diarrea	19%	14%	15%	16%	11%
Cambios en los hábitos de alimentación	19%	16%	16%	14%	19%
Vómitos	8%	5%	2%	4%	2%
Sudoración inusual	6%	0%	1%	2%	4%
Escalofríos	1%	7%	1%	4%	6%
Fiebre ≥ 38°C	4% (0%)	5% (0%)	2% (0%)	5% (0%)	6% (1%)
Niños de 3 años a < 9 años	N = 96	N = 40	N = 93	N = 39	N = 85
Cefalea	17% (0%)	23% (0%)	9% (1%)	23% (0%)	16% (2%)
Fatiga	15% (0%)	33% (3%)	16% (0%)	21% (0%)	25% (2%)
Mialgia	6% (0%)	13% (3%)	8% (0%)	21% (3%)	25% (2%)
Malestar	6% (0%)	10% (3%)	12% (1%)	15% (0%)	13% (0%)
Escalofríos	6% (0%)	10% (3%)	5% (0%)	15% (0%)	9% (0%)
Diarrea	10% (1%)	5% (0%)	9% (2%)	5% (0%)	7% (0%)
Náuseas	6% (0%)	5% (3%)	10% (0%)	8% (5%)	4% (0%)

Sudoración	5 % (0%)	8% (0%)	3% (1%)	10% (0%)	4% (0%)
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	4% (0%)	5% (0%)	2% (0%)	5% (0%)	6% (1%)
Vómitos	2% (1%)	8% (3%)	4% (0%)	3% (3%)	1% (0%)
Artralgia	2% (0%)	5% (0%)	1% (0%)	0% (0%)	4% (0%)
Adolescentes de 9 años a <18 años	N = 93	N = 41	N = 91	N = 40	N = 83
Cefalea	40% (1%)	59% (2%)	22% (0%)	25% (3%)	35% (6%)
Mialgia	37% (2%)	37% (0%)	33% (1%)	18% (0%)	42% (2%)
Fatiga	32% (0%)	49% (0%)	11% (1%)	25% (0%)	20% (2%)
Malestar	22% (0%)	37% (2%)	14% (0%)	13% (0%)	14% (2%)
Náuseas	14% (0%)	24% (2%)	9% (1%)	15% (3%)	8% (0%)
Sudoración	13% (0%)	15% (0%)	4% (0%)	5% (0%)	5% (0%)
Escalofríos	11% (0%)	34% (0%)	3% (0%)	5% (0%)	14% (2%)
Artralgia	4% (0%)	10% (0%)	2% (0%)	5% (0%)	4% (0%)
Diarrea	4% (0%)	10% (0%)	8% (1%)	3% (0%)	8% (0%)
Vómitos	1% (0%)	5% (0%)	1% (0%)	0% (0%)	0% (0%)
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0% (0%)	2% (0%)	1% (0%)	0% (0%)	2% (0%)

aTIV = Vacuna trivalente adyuvantada con MF59C.1 contra la influenza (Fluad®).

¹Se incluyeron todas las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas reportadas dentro de los 7 días de vacunación.

²El porcentaje de las reacciones adversas se presenta entre paréntesis. Definición de reacciones severas: eritema, induración, inflamación y equimosis: cualquiera = $\geq 1\text{mm}$; severa = $> 50\text{ mm}$. Dolor y reacciones adversas sistémicas: severa = incapaz de realizar actividades diarias. Fiebre: severa = $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

*No hubo comparador para la tercera dosis (refuerzo).

Eventos adversos no solicitados:

Dentro de los 21 días posteriores a la vacunación con Foclivia®, se informaron los siguientes eventos adicionales no solicitados, posible o probablemente relacionados, con una tasa del 2% o superior en cualquier grupo de edad y vacunación: rinitis (3%), tos (2%), nasofaringitis (2%), hemorragia en el sitio de la inyección (2%) e infección del tracto respiratorio superior (2%). No se consideraron eventos adversos serios (EAS) relacionados con la vacunación. No se reportaron muertes en el estudio.

Estudio V87_30:

El Estudio V87_30 fue un estudio aleatorizado y ciego para los observadores, realizado en varios centros, que evaluó la inmunogenicidad y seguridad de varias formulaciones de la vacuna H5N1 con diferentes cantidades del antígeno H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 y el adyuvante MF59C.1. Un total de 420 sujetos pediátricos de 6 meses a menos de 9 años recibieron 2 inyecciones de la vacuna H5N1 adyuvantada, administradas con un intervalo de 3 semanas.

Las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas se recopilaron durante 7 días después de la vacunación. Los eventos adversos no solicitados se recopilaron durante 21 días después de cada vacunación y los eventos adversos serios (EAS) se recopilaron durante 1 año después de la última vacunación.

En la población general del estudio, las tasas de eventos adversos solicitados no aumentaron con el incremento de la dosis del antígeno H5N1 HA o del contenido del adyuvante MF59C.1 en las formulaciones de la vacuna. La mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fueron de intensidad leve o moderada, tuvieron un inicio cercano a la vacunación y fueron de corta duración.

A continuación, se informa la incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas en los sujetos que recibieron Foclivia®, desglosada por grupos de edad:

Incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas¹ reportadas en población pediátrica de 6 meses a menos de 9 años dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con Foclivia® (estudio V87_30).

Porcentaje de sujetos que reportaron reacciones solicitadas²						
Reacciones locales						
	Dosis 1	Dosis 2	Cualquier dosis	Dosis 1	Dosis 2	Cualquier dosis
	Niños de 6 meses a <3 años			Niños de 3 años a <9 años		
	N=210	N=210	N=210	N=210	N=210	N=210
Eritema	3,3% (0%)	6,7% (0%)	7,6% (0%)	4,3% (0%)	5,2% (0%)	6,7% (0%)
Sensibilidad en el sitio de inyección / Dolor	11,9% (1,0%)	11,4% (1,4%)	17,6% (2,4%)	23,8% (1,4%)	19,0% (0%)	27,1% (1,4%)
Induración	2,4% (0%)	4,8% (0%)	5,7% (0%)	3,3% (0,5%)	4,3% (0%)	5,7% (0,5%)

Equimosis	0%	0,5% (0%)	0,5% (0%)	0,5% (0%)	0%	0,5% (0%)
Reacciones sistémicas						
	Niños de 6 meses a <3 años			Niños de 3 a <9 años		
	N=210	N=210	N=210	N=210	N=210	N=210
Irritabilidad	12,9% (1,0%)	11,0% (0%)	19,5% (1%)	N/A	N/A	N/A
Somnolencia	14,8% (1,0%)	6,7% (0%)	18,1% (1%)	N/A	N/A	N/A
Diarrea	16,7% (0,5%)	8,1% (0,5%)	21,0% (1%)	3,3% (0%)	2,4% (0,5%)	5,2% (0,5%)
Cambio en los hábitos de alimentación	10,0% (0,5%)	7,6% (1%)	15,2% (1,4%)	N/A	N/A	N/A
Pérdida del apetito	N/A	N/A	N/A	3,3% (0%)	2,9% (0%)	5,2% (0%)
Vómitos	4,3% (0%)	3,3% (0%)	7,6% (0%)	2,4% (0%)	1,9% (0,5%)	3,8% (0,5%)
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	5,2% (0%)	7,1% (0%)	12,4% (0%)	3,8% (0%)	2,9% (0%)	6,2% (0%)
Cefalea	N/A	N/A	N/A	6,2% (0%)	2,9% (0%)	8,1% (0%)
Fatiga	N/A	N/A	N/A	5,7% (0,5%)	7,1% (0%)	9,5% (0,5%)
Mialgia	N/A	N/A	N/A	1,4% (0%)	0,5% (0%)	1,9% (0%)
Malestar	N/A	N/A	N/A	1,4% (0%)	0,5% (0%)	1,9% (0%)
Escalofríos	1,4% (0%)	0%	1,4% (0%)	1,9% (0%)	1,0% (0%)	2,4% (0%)

Náuseas	N/A	N/A	N/A	3,3% (0%)	2,4% (0,5%)	5,2% (0,5%)
Artralgia	N/A	N/A	N/A	2,4% (0%)	0%	2,4% (0%)

¹Se incluyeron todas las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas reportadas dentro de los 7 días de vacunación.

²El porcentaje de las reacciones adversas se presenta entre paréntesis. Definición de reacciones severas: reacciones locales: eritema, induración y equimosis (cualquiera = ≥ 1 mm; severa = >50 mm); dolor/Sensibilidad (incapaz de realizar actividades diarias).

Reacciones sistémicas: 6 meses a menos de 3 años: cambio en los hábitos alimenticios (omitir más de 2 comidas al día); escalofríos (incapaz de realizar actividades diarias); somnolencia (duerme la mayor parte del tiempo y se dificulta despertarlo/a); irritabilidad (incapacidad de consolarlo); vómitos (6 veces o más en 24 horas o que requiere hidratación intravenosa); diarrea (6 o más deposiciones sueltas en 24 horas o que requiere hidratación intravenosa); fiebre ($\geq 40^{\circ}\text{C}$).

Reacciones sistémicas: 3 a menos de 9 años: pérdida del apetito (no comer en lo absoluto); náuseas, fatiga, malestar, mialgia, artralgia, cefaleas, escalofríos (incapaz de realizar actividades diarias); vómitos (6 veces o más en 24 horas o que requiere hidratación intravenosa); diarrea (6 o más deposiciones sueltas en 24 horas o que requiere hidratación intravenosa); fiebre ($\geq 40^{\circ}\text{C}$).

Eventos adversos no solicitados:

No se informaron eventos adversos no solicitados con una tasa $\geq 1\%$ considerados relacionados con la vacuna del estudio. No se informaron eventos adversos serios (EAS) considerados relacionados con la vacuna del estudio.

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 inmunocomprometidos de 18 a 60 años, 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 inmunocomprometidos 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 post-comercialización

No se dispone aún de datos post-comercialización de Foclivia®.

Además de los eventos adversos mencionados en los estudios clínicos, los siguientes eventos adversos fueron reportados mediante vigilancia después de la comercialización de la vacuna H1N1v (licenciada para su uso a partir de los 6 meses de edad durante la pandemia de influenza de 2009, que contiene el adyuvante MF59C.1 y es fabricada 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

Mareos, somnolencia, síncope, pre-síncope, neuralgia, parestesia, neuritis y convulsiones.

Trastornos cardíacos

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, urticaria o 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Incompatibilidades

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en refrigerador (2°C - 8°C). No Congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado. Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

- Envases de 1 y 10 viales multidosis de 5 ml conteniendo 10 dosis por vial (0.5 ml/dosis)
- Envases de 1 y 10 jeringas pre-llenadas de 0,5 ml con o sin aguja. Las jeringas sin aguja tienen un sistema Luer Lock.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

Vial Multidosis:

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 riesgo de contaminación del vial multidosis durante la extracción de cada dosis.

Entre usos, devuelva el vial multidosis a las condiciones de almacenamiento recomendadas entre 2° y 8 °C.

Jeringa Pre-llenada:

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 pre-llenada 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XX.XXX.

Elaborado en:

Vial Multidosis:

- Rovi Pharma Industrial Services, S.A, Paseo de Europa 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España.

Jeringa Pre-llenada:

- Seqirus Vaccines Limited, Gaskill Road, Speke, Liverpool, L24 9GR, Reino Unido.
- Seqirus Inc., 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, Carolina del Norte 27540, Estados Unido.
- Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Paseo de Europa 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España.
- Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Vía Complutense, 140 Alcalá de Henares Madrid, 28805 España.

Importador: Sinergium Biotech S.A.: Ruta Panamericana KM 38,7, Garín (P1619IEA), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Sebastián Comellas – Farmacéutico

Fecha de última revisión: enero 2024.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS FOCLIVIA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.31 09:59:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.31 09:59:29 -03:00

Buenos Aires, 26 DE ABRIL DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 3018

DISPOSICIÓN N°

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SEQIRUS VACCINES LIMITED representada por SINERGIUM BIOTECH SA

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FOCLIVIA

Nombre Genérico (IFA/s): VACUNA ANTIGRI PAL PANDÉMICA (ANTÍGENOS DE SUPERFICIE, INACTIVADA, CON ADYUVANTE MF59C.1) CEPA A (H5N1).

Concentración: 7,5 mcg/dosis

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)	
ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE CEPA A (H5N1)	7,5 mcg

Excipiente (s)
CITRATO DE SODIO 0,66 mg
CLORURO DE POTASIO 0,1 mg
CLORURO DE CALCIO DIHIDRATADO 0,06 mg
POLISORBATO 80 1,175 mg
ACIDO CITRICO 0,04 mg
TRIOLEATO DE SORBITAN (SPAN 85) 1,175 mg
DIHIDROGENOFOSFATO DE POTASIO 0,1 mg
FOSFATO SODICO DIBASICO 0,66 mg
CLORURO DE SODIO 4 mg
CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO 0,05 mg
ESCUALENO 9,75 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 0,5 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:
BIOLÓGICO

Envase Primario:

.- Jeringa de vidrio de borosilicato de tipo I prellenada monodosis de 0,5 ml, con émbolo de bromobutilo, con aguja.

.-Jeringa de vidrio de borosilicato de tipo I prellenada monodosis de 0,5 ml, con émbolo de bromobutilo, sin aguja con sistema Luer Lock.

Contenido total por envase secundario: Envases de 1 y 10 jeringas prellenadas de 0,5 ml con o sin aguja.

Período de vida útil: 12 MESES

Forma de conservación: Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C).

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR. DESECHAR LA VACUNA SI SE HA CONGELADO. CONSERVAR EN EL ESTUCHE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Indicaciones: Profilaxis de la gripe en una situación pandémica oficialmente declarada, en personas a partir de los 6 meses de edad. Foclivia debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Fabricación de IFA, Adyuvante MF59C.1 a granel y Producto Terminado en las etapas de formulación, llenado, inspección y empaque de producto farmacéutico y liberación de lotes.

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Seqirus Vaccines Ltd.	Gaskill Road Speke	Liverpool	Reino Unido

b) Fabricante del adyuvante MF59C.1 a granel y Producto Terminado en las etapas de formulación, llenado, inspeccionado y acondicionamiento secundario

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Seqirus Inc.	475 Green Oaks Parkway Holly Springs	North Carolina	Estados Unidos

c) Fabricante de Producto Terminado en la etapa de llenado e inspeccionado

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rovi Pharma Industrial Services, S.A.	Paseo de Europa 50	San Sebastián de los Reyes, Madrid	España

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d) Acondicionamiento secundario

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rovi Pharma Industrial Services S.A.	Vía Complutense 140	Alcalá de Henares, Madrid	España

Nombre comercial: FOCLIVIA

Nombre Genérico (IFA/s): VACUNA ANTIGRI PAL PANDÉMICA (ANTÍGENOS DE SUPERFICIE, INACTIVADA, CON ADYUVANTE MF59C.1) CEPA A (H5N1).

Concentración: 7,5 mcg/dosis

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE CEPA A (H5N1) 7,5 mcg
--

Excipiente (s)

CITRATO DE SODIO 0,66 mg CLORURO DE POTASIO 0,1 mg CLORURO DE CALCIO DIHIDRATADO 0,06 mg POLISORBATO 80 1,175 mg ACIDO CITRICO 0,04 mg TRIOLEATO DE SORBITAN (SPAN 85) 1,175 mg DIHIDROGENOFOSFATO DE POTASIO 0,1 mg FOSFATO SODICO DIBASICO 0,66 mg TIMEROSAL 0,05 mg CLORURO DE SODIO 4 mg CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO 0,05 mg ESCUALENO 9,75 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 0,5 ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:
BIOLÓGICO

Envase Primario: Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo gris y precinto de seguridad de aluminio sellado que contiene 5,0 ml de producto (10 dosis de 0,5ml).

Contenido total por envase secundario: Envases de 1 y 10 viales multidosis conteniendo 5,0 ml (10 dosis de 0,5 ml).

Período de vida útil: 12 MESES

Forma de conservación: Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C).

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR. DESECHAR LA VACUNA SI SE HA CONGELADO. CONSERVAR EN EL ESTUCHE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Indicaciones: Profilaxis de la gripe en una situación pandémica oficialmente declarada, en personas a partir de los 6 meses de edad. Foclivia debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal

a) Fabricación de IFA, Adyuvante MF59C.1 a granel y Producto Terminado en las etapas de formulación, llenado, inspección y empaque de producto farmacéutico y liberación de lotes.:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Seqirus Vaccines Ltd.	Gaskill Road Speke	Liverpool	Reino Unido

b) Fabricante del adyuvante MF59C.1 a granel y Producto Terminado en las etapas de formulación, llenado, inspeccionado y acondicionamiento secundario

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Seqirus Inc.	475 Green Oaks Parkway Holly Springs	North Carolina	Estados Unidos

c) Fabricante de Producto Terminado en la etapa de llenado e inspeccionado

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rovi Pharma Industrial Services, S.A. Madrid	Paseo de Europa 50	San Sebastián de los Reyes, Madrid	España

d) Acondicionamiento secundario

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rovi Pharma Industrial Services S.A.	Vía Complutense 140	Alcalá de Henares, Madrid	España

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2002-000285-22-9



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA