

# Vacunas pandémicas

Utilización y seguimiento



**VACUNAS PANDÉMICAS**  
**UTILIZACIÓN Y SEGUIMIENTO**

Consejería de Sanidad y Consumo.  
Dirección General de Planificación, Ordenación Sanitaria y  
Farmacéutica e Investigación.  
Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y  
Productos Sanitarios.

Dirección General de Salud Pública.  
Servicio de Prevención y Protección de la Salud.  
Programa de Vacunaciones.

# 1. PRESENTACION

Con el comienzo de la campaña de vacunación del Virus de Gripe A (H1N1), la Consejería de Sanidad y Consumo a través de su Centro de Información y Evaluación de Medicamentos Humanos y Productos Sanitarios (CIEMPS), como centro responsable de la farmacovigilancia de la Región de Murcia, y conjuntamente con el Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, como responsable del programa de vacunaciones, ha considerado oportuno, dada la actualidad del tema que nos ocupa, recoger en este cuaderno información actualizada y de interés para los profesionales sanitarios sobre esta campaña de vacunación.

En relación con la nueva vacuna de la gripe A(N1/H1), y la próxima campaña de vacunación que se iniciará el 16 de noviembre, el Ministerio de Sanidad y Política Social ha elaborado el documento de consideraciones y recomendaciones de utilización de dicha vacuna, documento que ha sido revisado por el ***Subcomité de Vacunas y Antivirales del Plan de Preparación ante una Pandemia de Gripe***. En este documento se tratan tanto las características y patrón epidemiológico del virus como su estrategia de vacunación. A su vez la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado un plan específico de farmacovigilancia cuyo objetivo es resumir las actividades que en este área se han acordado llevar a cabo en España, a través de sus instituciones

públicas y coordinadas por la AEMPS, para identificar y evaluar lo más precozmente posible los riesgos asociados a las vacunas pandémicas que se produzcan en la fase de posautorización.

En este cuaderno encontraréis, el documento "VACUNAS PANDÉMICAS: CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE SU UTILIZACIÓN EN EL CONTEXTO ACTUAL", además del "PLAN DE FARMACOVIGILANCIA DE LAS VACUNAS PANDÉMICAS".

## INDICE

<b>1. PRESENTACIÓN</b> .....	3
<b>2. VACUNAS PANDÉMICAS: CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE SU UTILIZACIÓN EN EL CONTEXTO ACTUAL</b> .....	9
Resumen del documento .....	9
Introducción .....	19
Virus pandémico (H1N1) 2009. Características y métodos de diagnóstico .....	25
Patrón Epidemiológico de la enfermedad producida por el virus pandémico (H1N1) 2009 a nivel nacional e internacional e importancia como problema de salud pública.....	31
Introducción .....	31
Vigilancia individualizada de casos. Descripción de los casos confirmados .....	33
Análisis descriptivo de las agrupaciones de casos de gripe pandémica (H1N1) 2009.....	37
Vigilancia de la gripe a través del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE).....	38
Análisis descriptivo de los casos graves.....	44
Análisis descriptivo de los casos fallecidos.....	48
Comportamiento de la infección a nivel internacional.....	50
Vacunas pandémicas.....	57

Estrategias de vacunación y consideraciones desde el punto de vista de Salud Pública.....	79
Conclusiones y recomendaciones.....	85
Bibliografía.....	91
<b>3. GRUPOS DE PERSONAS PRIORITARIAS PARA RECIBIR LA VACUNA PANDÉMICA APROBADOS POR EL CONSEJO INTERTERRITORIAL .....</b>	<b>103</b>
<b>4. PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA DE LAS VACUNAS PANDÉMICAS .....</b>	<b>107</b>
<b>5. ASPECTOS ESPECÍFICOS EN LA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A VACUNAS PANDÉMICAS EN LA REGIÓN DE MURCIA.....</b>	<b>127</b>
<b>6. ANEXOS: .....</b>	<b>135</b>
FICHA TÉCNICA DE PANDEMRIX® .....	135
FICHA TÉCNICA DE CELVAPAN® .....	161
FICHA TÉCNICA DE FOCETRIA® .....	181

## **SIGLAS MÁS UTILIZADAS EN EL DOCUMENTO**

<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
<b>CCAES</b>	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
<b>ECDC</b>	Centro Europeo para el Control de Enfermedades
<b>CNE</b>	Centro Nacional de Epidemiología
<b>CNM</b>	Centro Nacional de Microbiología
<b>CHMP</b>	Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMA
<b>CISNS</b>	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>RENAVE</b>	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
<b>RSI (2005)</b>	Reglamento Sanitario Internacional
<b>SVGE</b>	Sistema Centinela de Vigilancia de la Gripe en España
<b>EISS</b>	Sistema de Vigilancia de la Gripe en Europa (European Influenza Surveillance Scheme)
<b>UE</b>	Unión Europea





## 2. VACUNAS PANDÉMICAS: CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE SU UTILIZACIÓN EN EL CONTEXTO ACTUAL.

### RESUMEN DEL DOCUMENTO

La **gripe** es una de las enfermedades más comunes que se conocen. En el ser humano es una enfermedad respiratoria aguda fácilmente transmisible caracterizada por un comienzo brusco de síntomas respiratorios. Generalmente, entre un 30-50% de las infecciones por virus de la gripe son asintomáticas. Clásicamente tiene un curso no complicado y autolimitado, pero ocasionalmente, y muy especialmente en personas de riesgo, puede provocar complicaciones graves como neumonías víricas, neumonías bacterianas secundarias, puede exacerbar patologías subyacentes y ser el detonante de infarto agudo de miocardio o de accidentes cerebrovasculares.

Una **pandemia de gripe** se produce como resultado de la aparición y diseminación en humanos de un nuevo virus de gripe A, diferente de los que previamente han circulado y frente al cual la población no tiene inmunidad. Una pandemia se caracteriza porque es impredecible, de rápida transmisión y puede causar enfermedad grave en grupos normalmente no afectados por la gripe. El nuevo virus tiende a producir varias ondas.

La vigilancia epidemiológica y virológica es fundamental para la rápida confirmación del inicio de la pandemia, la caracterización del patrón de la infección y el aislamiento y caracterización del virus, lo que permite adoptar medidas de control incluyendo la producción de una vacuna específica.

Las acciones de Salud Pública en una pandemia tienen como objetivo retrasar la difusión del virus para que la aparición de casos se demore al máximo en el tiempo y permita poner en marcha medidas que mejoren la capacidad para controlarla.

El 25 de abril de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), tras la detección de casos humanos por un nuevo virus de la gripe A (H1N1). El 11 de junio, declaró la fase 6 de alerta pandémica tras considerar la existencia de transmisión elevada y sostenida del virus en el mundo, si bien informó que la situación de pandemia declarada implicaba diseminación y no mayor gravedad.

La OMS considera que, en estos momentos, la pandemia reviste en general una gravedad moderada. Esta estimación se basa en la información clínica y epidemiológica reunida hasta la fecha, así como en los datos aportados por sus Estados Miembros respecto al impacto de la pandemia en sus sistemas de salud y, en general, en su funcionamiento social y económico.

El objetivo de este documento es proporcionar una información actualizada de la situación de la infección, las características de la enfermedad y las vacunas disponibles, así como definir los objetivos que se persiguen con la vacunación y diseñar la estrategia más adecuada.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, presentan un genoma constituido por 8 fragmentos independientes de ARN monocatenario de polaridad negativa y están provistos de envuelta. Existen tres tipos de virus de la gripe, designados como A, B y C, según dos de sus proteínas internas: la nucleoproteína y la proteína matriz. Los tipos A y B son los responsables de las epidemias que ocurren cada invierno y se asocian a elevadas tasas de hospitalización y muerte, mientras que el virus de la gripe C generalmente causa una enfermedad respiratoria moderada e incluso asintomática.

El genoma de los virus gripales presenta una elevada tasa de mutación debido en parte a que la ARN polimerasa viral no tiene actividad correctora. Este fenómeno es responsable de la deriva antigénica viral (antigenic drift) o cambios genéticos puntuales y de cambios antigénicos mayores (antigenic shift).

El virus pandémico (H1N1) 2009 presenta segmentos genómicos de dos tipos de virus de cerdo (el virus de la gripe clásica porcina y del virus porcino euroasiático): la NA, que corresponde al subtipo N1, y el segmento que codifica la proteína matriz pertenecen a virus del linaje porcino Euroasiático, mientras que la HA, que corresponde al subtipo H1, y otros segmentos internos, NP y NS, se incluyen en el linaje de la gripe porcina clásica. El complejo de la polimerasa presenta dos segmentos o subunidades, PB2 y PA, que proceden de virus porcinos que han sido el resultado de una triple reorganización y originariamente eran de origen aviar y una tercera subunidad de la polimerasa, PB1, es codificada por un segmento viral porcino resultado de la triple reorganización cuyo origen era virus humanos.

El diagnóstico de la gripe pandémica (H1N1) 2009 se realiza mediante métodos de detección directa de los virus a partir de la muestra respiratoria del paciente con cuadro gripal. Estos métodos consisten en la detección específica de ARN genómico viral mediante métodos de RT-PCR tanto convencionales como sistemas de RT-PCR en tiempo real y permiten la realización de un diagnóstico rápido (menos de 24h) y sensible que se aplica directamente en la toma de decisiones terapéuticas.

Desde el inicio de la alerta se comunicó a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y se activó el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe y los diferentes Comités y Subcomités que lo integran.

De forma progresiva se han ido adoptando diferentes estrategias de vigilancia en función de la evolución de la pandemia, con el objetivo de identificar los cambios genéticos,

antigénicos o funcionales del virus, identificar los eventos que indicarían rápidamente los cambios epidemiológicos de la enfermedad y se recogía información que permitiera evaluar la gravedad de la enfermedad a nivel nacional así como los factores que implicaban un mayor riesgo de sufrir complicaciones o mortalidad, y la detección e investigación de brotes.

Una vez que el virus comenzó a circular en España y existía evidencia de transmisión comunitaria mantenida, dejaron de aplicarse las medidas que requerían muchos recursos, como la identificación y seguimiento de los contactos de los casos detectados, limitándose la profilaxis con antivirales y reservando estos fármacos para el tratamiento de los pacientes, especialmente de aquellos con mayor riesgo de presentar enfermedad grave.

De igual forma, y tal como recomienda la OMS, una vez establecida la pandemia la obtención de muestras clínicas para análisis del virus deja de ser generalizada, limitándose a casos seleccionados, con la finalidad de ahorrar recursos de laboratorio y, al mismo tiempo, obtener la información esencial.

Tras la declaración de la fase 5 de alerta pandémica por parte de la OMS, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) recomendó prolongar la vigilancia de la gripe estacional en mayo de 2009. Posteriormente, en junio de 2009, tras declarar la OMS la fase 6 de alerta pandémica, se recomendó la adopción de una estrategia de vigilancia acorde con una fase de mitigación, en la que la vigilancia del virus pandémico a través de los sistemas rutinarios de vigilancia de gripe sustituye paulatinamente a la notificación individualizada de casos confirmados por laboratorio.

El Sistema Centinela de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE), que permite una vigilancia epidemiológica y virológica de la gripe durante los periodos de actividad habituales (desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente), se

prolongó en mayo de 2009 debido a la evolución de la gripe pandémica y está monitorizando la evolución de la actividad pandémica en España, asociada a casos leves de gripe. La circulación del virus pandémico (H1N1) 2009 se detectó por primera vez en la semana 21/2009. La mayor tasa de incidencia gripal se registra en la población escolar de 5-14 años seguidos de los menores de cinco años. Las características clínicas de los casos de infección por virus pandémico (H1N1) 2009 notificados al SVGE revelan un cuadro leve similar al de la gripe estacional, siendo los síntomas más frecuentes fiebre (98%), tos (88%) y malestar general (87%). Entre los factores de riesgo más frecuentes se señalan asma, obesidad y enfermedad respiratoria crónica.

La vigilancia individualizada de los casos detectados desde el inicio de la alerta hasta el mes de julio, nos indica que los primeros casos detectados fueron en viajeros procedentes fundamentalmente de Méjico; posteriormente comenzaron brotes de pequeña intensidad (como el brote de un cuartel militar) para después iniciarse la aparición de brotes que se van extendiendo por diversos colegios, primero en Madrid y posteriormente en otros lugares, indicando la difusión del virus en la comunidad y una transmisión mantenida del mismo. Estos casos iniciales tenían una edad media de 19,6 años (rango de 0 a 74 años), presentaban como síntomas más frecuentes fiebre (92%) y tos (81,9%), con un cuadro clínico leve/moderado.

La vigilancia de los casos graves indica que la edad media de presentación es superior a la detectada en los casos leves, de 36,5 años (rango de 0 a 85 años). El 89,2% de los casos presenta algún factor de riesgo, siendo los más frecuente la presencia de patología respiratoria, patología metabólica, patología cardiovascular y obesidad. Los síntomas más frecuentes declarados son fiebre (96,9%), tos (95,7%), malestar general (90,5%) y dificultad respiratoria (77,3%). La complicación mas frecuentemente registrada es la neumonía, en un 85,1%. El

72,2% de los pacientes ingresado han necesitado ventilación mecánica. Del total de los casos graves detectados ha fallecido el 11,8%. La edad media de los fallecidos es superior a la detectada en los casos graves, de 41,6 años (rango de 10 a 85 años).

El virus pandémico (H1N1) 2009 se propagó rápidamente por los países del hemisferio sur (Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda) al comienzo de su temporada gripal y, a pesar de las primeras noticias preocupantes sobre su impacto en los servicios sanitarios de algún país, la evolución de sus primeras ondas pandémicas ha sido similar en duración a las temporadas epidemiológicas anteriores. Aunque los sistemas de vigilancia varían mucho entre esos países y es difícil llevar a cabo comparaciones, los datos virológicos han confirmado un predominio del virus pandémico en los aislamientos realizados durante la temporada, permaneciendo antigénicamente estable. Los datos epidemiológicos inciden en un cuadro clínico de gravedad moderada, con mayor afectación de población infantil (<15 años) y adulta menor de 65 años y muy bajas tasas de letalidad

El desarrollo de procedimientos para la solicitud y la autorización de vacunas pandémicas de gripe se estimuló en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debido al aumento en la aparición de casos de gripe en seres humanos producidos por virus de gripe aviar, bajo la suposición de que alguno de estos virus diera origen a una pandemia como consecuencia de la adaptación y transmisión entre humanos de un modo estable.

La EMA ha desarrollado directrices sobre el concepto de "vacuna modelo" (mock-up vaccine) que, una vez autorizada, serviría de base para la obtención de la vacuna pandémica con el virus seleccionado por la OMS como virus pandémico mediante solicitud de una variación en el registro de autorización.

Además de estas vacunas pandémicas, se regularon las denominadas “vacunas pre-pandémicas” como vacunas que se podrían utilizar antes de la declaración de la pandemia y en las que en su desarrollo farmacéutico se consideraba un único virus del que se presumía que tenía un gran potencial pandémico. Por ello, desde un punto de vista regulatorio, estas vacunas pre-pandémicas se denominan vacunas de gripe de cepas aviares con potencial pandémico.

Para aumentar la capacidad de producción de vacunas, en caso de pandemia, la OMS recomendó el desarrollo de vacunas con adyuvantes, que permitiría reducir la cantidad de antígeno necesaria para la producción de vacunas dado la capacidad del adyuvante de aumentar el poder inmunógeno.

Se han hecho modificaciones de Reglamentos de la Comisión de la UE para permitir la evaluación de estas vacunas pandémicas, se han establecido procedimientos para la liberación de lote de este tipo de vacunas y para la autorización de vacunas pandémicas. Adicionalmente a todos estos procedimientos pensados sobre la base de una “vacuna modelo”, se han establecido procedimientos urgentes para afrontar autorizaciones de vacunas pandémicas que no tuvieran previamente “vacunas modelo”.

Las vacunas pandémicas autorizadas hasta el momento actual como variación de “vacunas modelo” son Focetria, Pandemrix y Celvapan. La información de calidad, preclínica y clínica se obtuvo mayoritariamente usando una cepa A (H5N1).

Focetria es una vacuna de subunidades de virus, preparada en cultivo de huevos, contiene 7,5µg de HA y el adyuvante MF59C.1, (adyuvante de vacuna estacional utilizado en adultos desde 1997). Se presenta en envases monodosis y multidosis. Posee ensayos con la cepa A (H5N1) en niños de 6 meses a 17 años, en adultos de 18 a 60 años y en mayores de 60 años.



Pandemrix es una vacuna de virus fraccionado, preparada en cultivo de huevos, contiene 3,75µg de HA y el adyuvante AS03 (utilizado en otras vacunas experimentales) Se presenta en envases multidosis. Posee ensayos con la cepa A (H5N1) en niños de 3 a 6 años, en adultos de 18 a 60 años y en mayores de 60 años. Presenta un ensayo clínico en población de 18 a 60 años con la cepa pandémica (H1N1).

Celvapan es una vacuna de virus entero, preparada en cultivo celular, contiene 7,5µg de HA y no está adyuvada. Se presenta en envases multidosis. Posee ensayos con la cepa A (H5N1) en adultos de 18 a 60 años y en mayores de 60 años. No dispone de ensayos clínicos en niños.

Los estudios de inmunogenicidad realizados con la cepa A (H5N1) indican una buena respuesta que aumenta tras la administración de la segunda dosis. Resultados iniciales de los estudios realizados con la cepa pandémica A (H1N1) indican que una sola dosis puede producir una buena respuesta de inmunidad, preferentemente en grupos de población adulta sana.

Los estudios de seguridad realizados en los diferentes grupos de población muestran un perfil de reactogenicidad aceptable. Las reacciones locales fueron mas frecuentes, en todos los grupos de edad tras la segunda dosis. La mayoría de las reacciones sistémicas fueron transitorias y de gravedad baja o moderada.

No existen datos de la administración de Focetria y de Pandemrix en embarazadas. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Los estudios preclínicos tanto de Focetria como de Pandemrix no indican toxicidad para la reproducción. No existen, por tanto, datos sobre la administración de vacunas adyuvadas en embarazadas. En ambas vacunas se sugiere que para la vacunación de

embarazadas se deberán tener en cuenta las recomendaciones oficiales.

Los únicos datos de administración concomitante existentes se refieren a la administración de la vacuna pandémica H5N1, en el caso de Focetria, con una vacuna estacional de subunidades no adyuvada. No se dispone de datos sobre la administración concomitante de Pandemrix A (H1N1) con ningún tipo de vacuna estacional.

Los objetivos de la estrategia de vacunación pandémica, en base al conocimiento actual de la epidemiología de la gripe pandémica (H1N1) 2009, son la mitigación directa al ofertar la vacuna a aquellos individuos con alto riesgo de padecimiento de enfermedad grave, proteger y asegurar la capacidad general de respuesta a la pandemia y proteger la integridad de las infraestructuras críticas para el funcionamiento del Estado. Con el cumplimiento de estos objetivos se conseguirá: a) reducir la mortalidad, b) reducir el número de casos graves y las hospitalizaciones asociadas, c) reducir el riesgo de transmisión de la gripe de los sanitarios a los pacientes de riesgo y d) asegurar que se presten los servicios sanitarios y los servicios esenciales a la comunidad.

En base a esos objetivos, los grupos prioritarios propuestos para recibir la vacuna pandémica son:

- Trabajadores socio-sanitarios (trabajadores de centros sanitarios de Atención Primaria y Hospitalaria tanto públicos como privados y trabajadores de residencias de la tercera edad y de centros de atención a enfermos crónicos.
- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales (Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado, con dependencia Nacional, Autónoma o Local, bomberos, Servicios de Protección Civil, personas que trabajan en servicios de urgencias sanitarias, trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial).

- Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica especial, tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico (H1N1) 2009, y

- Mujeres embarazadas.

En base a la situación epidemiológica actual y las indicaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), las recomendaciones de vacunación en estos grupos prioritarios son:

- Se recomienda la vacunación de los niños cuya edad esté comprendida entre 6 meses y 17 años pertenecientes a los grupos antes mencionados con la vacuna pandémica Focetria A (H1N1) en presentación en monodosis.

- Se recomienda la vacunación de los adultos de 18-60 años pertenecientes a los grupos antes mencionados con la vacuna pandémica Pandemrix, con una sola dosis.

- Se recomienda la vacunación de los mayores de 60 años pertenecientes a los grupos prioritarios con la vacuna pandémica Focetria.

- Se recomienda la vacunación de embarazadas con una vacuna pandémica sin adyuvante y a ser posible sin tiomersal.

**El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en la reunión celebrada el 22 de octubre de 2009, ha acordado que la campaña de vacunación pandémica se inicie en todo el territorio del Estado el 16 de noviembre de 2009, incluyendo los grupos prioritarios y las recomendaciones de vacunación que figuran en el presente documento.**

## INTRODUCCIÓN

La gripe es una de las enfermedades más comunes que se conocen. En el ser humano es una enfermedad respiratoria aguda caracterizada por un comienzo brusco de síntomas respiratorios, como tos, rinorrea, congestión nasal y dolor de garganta, acompañados de fiebre, cefaleas y malestar general. Es una infección fácilmente transmisible. Generalmente, entre un 30-50% de las infecciones por virus de la gripe son asintomáticas. El modo de transmisión es fundamentalmente a través de gotas de saliva que contienen virus diseminadas a partir de la tos y los estornudos, sobre todo en las primeras 24h del comienzo de los síntomas y hasta los 5 días de la enfermedad (en niños hasta 10 días tras el comienzo de los síntomas)<sup>1</sup>. Clásicamente tiene un curso no complicado y autolimitado, pero ocasionalmente, y muy especialmente en personas de riesgo, puede provocar complicaciones graves como neumonías víricas, neumonías bacterianas secundarias, puede exacerbar patologías subyacentes y puede ser el detonante de infarto agudo de miocardio o de accidentes cerebrovasculares<sup>2,3</sup>. Los virus gripales son además capaces de facilitar sobreinfecciones bacterianas secundarias e incluso de favorecer el crecimiento de otros virus respiratorios<sup>1,4</sup>.

Una pandemia de gripe se produce como resultado de la aparición y diseminación en humanos de un nuevo virus de gripe A, diferente de los que previamente han circulado y frente al cual la población no tiene inmunidad. El nuevo virus debe ser capaz de replicarse en el ser humano y causar enfermedad, así como tener la capacidad de transmitirse de manera eficaz de una persona a otra dando lugar a la aparición de grandes brotes en la comunidad.

Hacia el año 412 a.J.C., Hipócrates definió por primera vez la enfermedad y, desde el año 1580 en el que se describió

la primera pandemia de gripe, se han documentado aproximadamente 31 pandemias. En cada siglo se han detectado aproximadamente tres pandemias a intervalos de 10 a 50 años. Tres de ellas ocurrieron a lo largo del siglo XX, todas producidas por virus de la gripe A, correspondiéndose con la aparición y circulación de nuevos subtipos. La primera pandemia se produjo por un virus H1N1 en 1918-1919 (la llamada "gripe española") que circuló en 2-3 ondas epidémicas y cuya tasa de letalidad fue del 2-3%, provocando entre 20-40 millones de fallecimientos, fundamentalmente adultos jóvenes. Un virus H2N2 ocasionó la segunda pandemia en 1957-1958 (llamada "gripe asiática") con tasas de letalidad menores del 0,2% correspondientes a 1-2 millones de fallecidos en sujetos con patología de base y población infantil. La última pandemia del siglo XX se produjo por un virus H3N2 en 1968-1969 (conocida como "gripe de Hong Kong") que produjo 1 millón fallecidos en ancianos y sujetos con patología de base. En 1977 reapareció en el mundo el virus H1N1 cuya circulación había desaparecido en 1957 con la circulación del virus de la gripe asiática y, aunque no se consideró pandemia por tratarse de una reaparición del virus, se llamó "gripe rusa"<sup>5,6,7,8,9,10</sup>.

Las características principales de una pandemia gripal son:

- Comportamiento impredecible. La tasa de ataque suele ser alrededor de 25%. Conlleva variaciones importantes en la mortalidad, gravedad de la enfermedad y patrones de difusión.
- Rápida transmisión de los casos aumentando exponencialmente en muy poco tiempo (semanas).
- Puede causar enfermedad grave en grupos normalmente no afectados por la gripe, como adultos jóvenes, lo que condiciona el impacto producido por una pandemia.
- El nuevo virus tiende a producir varias ondas y los grupos de edad y áreas no afectados en la primera fase pueden ser los

más vulnerables en las posteriores. Las segundas ondas pueden tener más impacto.

- La vigilancia epidemiológica y virológica es fundamental para la rápida confirmación del inicio de una pandemia, permitiendo la caracterización del patrón de la infección y el aislamiento y caracterización del virus, lo que permite adoptar medidas de control incluyendo la producción de una vacuna específica.

Las acciones de Salud Pública en una pandemia tienen como objetivo retrasar la difusión del virus para que la aparición de los casos se demore al máximo en el tiempo y permita poner en marcha medidas que mejoren la capacidad para controlarla.

El 24 de abril de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicó al Punto Focal Nacional del Reglamento Sanitario Internacional (RSI (2005)) la existencia de casos humanos de infección por un virus de la gripe A (H1N1) de origen porcino en EEUU y un brote comunitario relacionado de enfermedad respiratoria grave en Méjico.

El 25 de abril, la OMS calificó el brote como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). El 27 de abril, tras verificar una transmisión interhumana capaz de causar brotes a nivel comunitario, la OMS declaró la fase 4 de pandemia y el 29 de abril, después de verificar la difusión interhumana del virus en al menos dos países de una misma región, elevó el nivel de alerta pandémica declarando la fase 5. El 11 de junio, la OMS declaró la fase 6 de alerta pandémica tras considerar la existencia de transmisión elevada y sostenida del virus en el mundo, si bien informó que la situación de pandemia declarada implicaba diseminación y no mayor gravedad<sup>11</sup>.

El Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social, tras recibir la alerta sobre este brote el 24 de abril, lo comunica a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y activa el Plan

Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe y los diferentes Comités y Subcomités que lo integran. El día 26 de abril se notifican los tres primeros casos sospechosos, todos con antecedentes de viaje a Méjico que cumplían la definición de caso, siendo España el primer país europeo en confirmar casos de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009. La detección de los nuevos virus gripales, el seguimiento y la vigilancia del desarrollo de la pandemia en España se coordina desde el CCAES, que trabaja de forma coordinada con el Centro Nacional de Epidemiología y el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación) y con las Comunidades Autónomas.

Desde el inicio de la alerta hasta el momento actual, se han revisado y activado, en diferentes momentos, las estrategias de vigilancia y los protocolos de manejo de casos y contactos, que se han ido modificando según evolucionaba el patrón epidemiológico de la pandemia, pasando de estrategias de contención, con investigación y aplicación de medidas de control y prevención de todos los casos y sus contactos, a estrategias de mitigación, en las cuales el objetivo principal es la reducción de la morbi-mortalidad con investigación y control de los casos hospitalizados o más graves o que inciden en la población con un-mayor riesgo de sufrir complicaciones.

La administración de una vacuna pandémica específica se considera una de las medidas más efectivas de control y prevención de la infección. Será necesario maximizar el beneficio que pueden proporcionar las vacunas disponibles teniendo en cuenta las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad. Para ello, se deberán utilizar estrategias que permitan inmunizar a grupos de población tras una adecuada priorización.

La OMS considera que, en estos momentos, la pandemia reviste en general una gravedad moderada. Esta estimación se basa en la información clínica y epidemiológica reunida hasta

la fecha, así como en los datos aportados por sus Estados Parte respecto al impacto de la pandemia en sus sistemas de salud y, en general, en su funcionamiento social y económico.

El objetivo de este documento es proporcionar una información actualizada de la situación de la infección, las características de la enfermedad y las vacunas disponibles, así como definir los objetivos que se persiguen con la vacunación para diseñar la estrategia más adecuada.

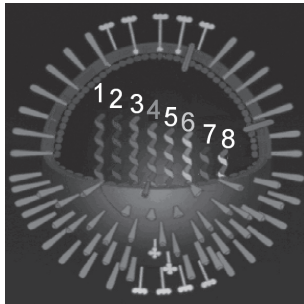




## **VIRUS PANDÉMICO (H1N1) 2009. CARACTERÍSTICAS Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.**

Los virus de la gripe se descubrieron y aislaron por primera vez en 1930 en el cerdo y posteriormente en 1933 en el ser humano. Pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, presentan un genoma constituido por 8 fragmentos independientes de ARN monocatenario de polaridad negativa y están provistos de envuelta. Se distinguen tres tipos de virus de la gripe, designados como A, B y C, según dos de sus proteínas internas: la nucleoproteína y la proteína matriz. Los tipos A y B son los responsables de las epidemias que ocurren cada invierno y se asocian a elevadas tasas de hospitalización y muerte. El virus de la gripe C difiere de los otros tipos en que generalmente causa una enfermedad respiratoria moderada e incluso asintomática, además no da lugar a epidemias y no produce el grave impacto en la salud pública asociado a los tipos A y B. En la envuelta de los virus de la gripe se presentan espículas compuestas por 2 glicoproteínas principales. Una de ellas, codificada por el segmento 4, posee actividad hemaglutinante (hemaglutinina, HA), y la otra, codificada por el segmento 6, posee actividad enzimática de tipo neuraminidasa (NA). La HA es la proteína de envuelta mayoritaria, está implicada en la unión del virus con el receptor que contiene ácido siálico, y estimula la producción de los anticuerpos neutralizantes en el hospedador. La NA presenta una actividad basada en la ruptura de los enlaces de la unión entre HA y el ácido siálico del receptor y es clave para la liberación de las partículas virales de la célula infectada. En el caso de la gripe A se conocen 16 moléculas diferentes de HA y 9 de NA que pueden dar lugar a un número elevado de combinaciones llamadas subtipos virales. Los virus que han infectado al ser humano desde el siglo XX corresponden a los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2.

Figura 2.1. Esquema de la estructura de un virus de la gripe A. Se representan cada uno de los segmento de ARN genómico y el cuadro se describen las funciones específicas de cada una de las proteínas codificadas por dichos segmentos.



1	PB2: Transcriptasa: unión al CAP	} ARN polimerasa dependiente de ARN
2	PB1: Transcriptasa: elongación	
3	PA: Transcriptasa: proteasa	
4	HA: Hemaglutinina: entrada y decapsulación	
5	NP: Nucleoproteína: unión a RNA, vRNA del núcleo al citoplasma	
6	NA: Neuraminidasa: liberación de progenies virales	
7	M1: proteína Matriz1: componente mayoritario de la cápsida viral M2: proteína Matriz2: canal iónico, pH del endosoma	
8	NS1: no estructural en núcleo: transporte de vRNA, splicing y traducción NS2: no estructural: exporta vRNPs progenies desde el núcleo (NEP)	

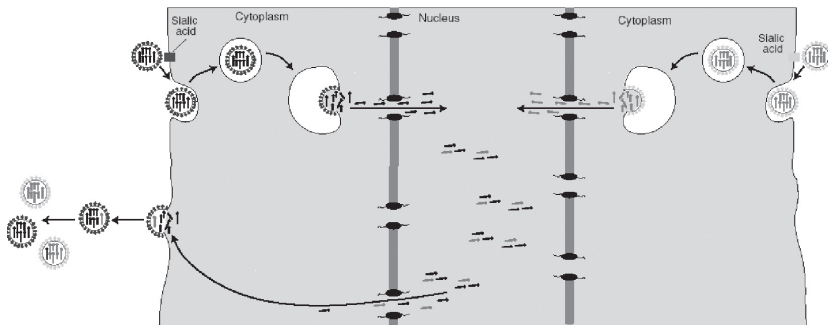
La ecología de los virus de la gripe A es muy complicada, ya que existen múltiples hospedadores capaces de ser infectados. Los virus se caracterizan atendiendo a características genómicas especiales. En concreto, diferentes especies de aves son susceptibles de infección por los virus de la gripe A siendo las aves acuáticas el reservorio natural. Ocasionalmente, los virus de la gripe A se transmiten directamente desde las aves a los mamíferos, y entre ellos al ser humano, produciendo las pandemias de gripe documentadas durante el siglo XX. También se han detectado en el ser humano, de forma ocasional, la circulación de subtipos que estaban asociados a gripe aviar (H5N1, H7N7, H7N3), constituyendo brotes que hubieran podido convertirse en pandemias si no se hubieran conseguido controlar a tiempo de manera eficaz.

El genoma de los virus gripales presenta una elevada tasa de mutación debido en parte a que la ARN polimerasa viral no tiene actividad correctora. Este fenómeno es el responsable de la deriva antigénica viral (antigenic drift) que consiste en la producción de cambios puntuales de algunos de los aminoácidos de las proteínas de la envuelta. La presión inmune selecciona

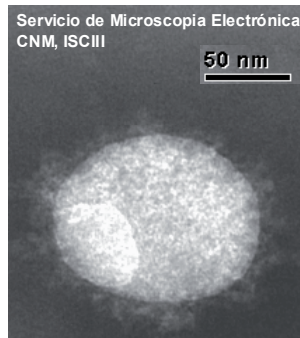
las variantes con éxito de infección que van apareciendo y como consecuencia el virus circulante va cambiando genética y antigénicamente cada temporada. Este fenómeno justifica el cambio de las cepas incluidas en las vacunas que son definidas por la OMS anualmente tras el análisis de los datos obtenidos por los sistemas de vigilancia de la gripe a nivel mundial.

Además de la deriva antigénica, los virus de la gripe presentan la capacidad de poder reorganizarse cuando una célula es infectada simultáneamente por dos o más virus de diferente origen, bien sea humano o bien animal. Esto permite una alta capacidad de adaptación de las progenies virales a nuevas condiciones ecológicas, como es el caso de nuevos hospedadores, haciendo posible los saltos de la barrera interespecie. En estos casos, se produce un cambio antigénico mayor (antigenic shift) dando lugar a virus que contienen diferentes segmentos genómicos de los correspondientes virus originales que infectaron una célula.

*Figura 2.2. Esquema del reagrupamiento de dos virus de la gripe A que coinfectan una célula de mamífero. Después de los procesos de replicación viral se producen, como resultado, progenies virales (reassortants) que contienen diferentes segmentos genómicos de virus de distintas procedencias.*



También existe la posibilidad de que el ser humano se infecte directamente por un virus aviar o por un virus cuyo hospedador es un mamífero diferente al ser humano. En abril de 2009 se detectaron los primeros casos producidos por el virus pandémico (H1N1) 2009. Este nuevo virus se considera de origen porcino y contiene una combinación de segmentos genómicos que no se ha encontrado previamente ni en cerdo ni en el ser humano.



*Figura 2.3. Microfotografía tomada mediante Microscopía Electrónica de un cultivo de virus pandémico (H1N1) 2009 a partir de una muestra respiratoria de un paciente positivo.*

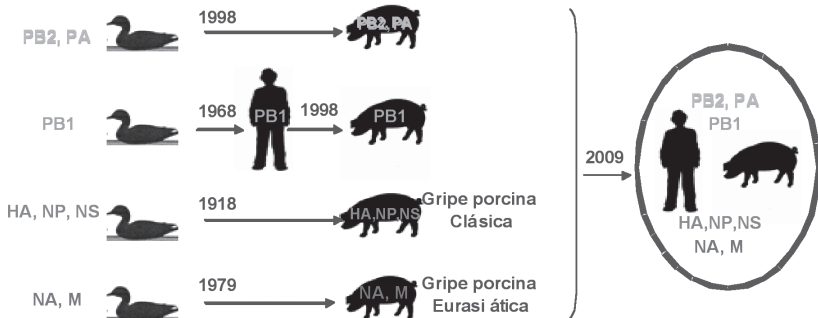
*Fuente: CNM, Instituto de Salud Carlos III*

El origen del virus pandémico (H1N1) 2009 ha sido una de las principales líneas de investigación de los laboratorios de virología desde el comienzo de la pandemia. Los virus que han circulado en el cerdo se dividen en dos tipos: 1). Virus de la gripe clásica porcina, muy similares genética y antigénicamente al virus H1N1 de 1918 que circuló en el ser humano y 2). Virus porcino Eurasiático que circuló en cerdo desde 1979<sup>12</sup>.

El virus pandémico (H1N1) 2009 presenta segmentos genómicos de ambos tipos de virus de cerdo: la NA, que corresponde al subtipo N1, y el segmento que codifica la

proteína matriz pertenecen a virus del linaje porcino Eurasiático, mientras que la HA, que corresponde al subtipo H1, y otros segmentos internos, NP y NS, se incluyen en el linaje de la gripe porcina clásica. El complejo de la polimerasa presenta dos segmentos o subunidades, PB2 y PA, que proceden de virus porcinos que han sido el resultado de una triple reorganización y originariamente eran de origen aviar. Finalmente, la tercera subunidad de la polimerasa PB1 es codificada por un segmento viral porcino resultado de la triple reorganización cuyo origen eran virus humanos<sup>13,14,15</sup>.

Figura 2.3. Origen y características de los diferentes segmentos genómicos del virus pandémico (H1N1) 2009.



Fuente: Garten et al. 2009<sup>13</sup>.

La gripe es una enfermedad de declaración obligatoria. En los últimos años se ha impulsado en España el desarrollo de una red de laboratorios para la vigilancia de gripe (RELEG) cuyo papel está siendo esencial en el diagnóstico virológico y por tanto en la comprensión de la presente pandemia<sup>16</sup>. La RELEG forma parte del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE). Su misión es la vigilancia de los virus circulantes mediante su detección y caracterización. El análisis de los diferentes tipos, subtipos y serotipos o variantes de los virus influenza que circulan en cada momento, se relaciona con las infecciones causadas en los

distintos grupos de población, de forma que sirva de ayuda para entender las situaciones epidemiológicas y decidir las medidas de control de la infección. El trabajo de laboratorio se realiza en colaboración con los Servicios de Epidemiología y con las Redes Autonómicas de Médicos Centinelas, que desde los Centros de Atención Primaria identifican a los pacientes para la toma de muestras respiratorias y las envían para su estudio.

El diagnóstico se realiza mediante métodos de detección directa de los virus a partir de la muestra respiratoria del paciente con cuadro gripal. Estos métodos consisten en la detección específica de ARN genómico viral mediante métodos de RT-PCR tanto convencionales como sistemas de RT-PCR en tiempo real. Además, en los laboratorios en donde las medidas de bioseguridad lo permiten, se realiza el aislamiento de los virus gripales en cultivo celular utilizando células MDCK (Madin Dardy canine kidney, células de riñón de perro) e incluso en embriones de pollo de 11 días. La detección de ácidos nucleicos permite la realización de un diagnóstico rápido (menos de 24h) y sensible que se aplica directamente en la toma de decisiones terapéuticas. Por el contrario, el aislamiento viral es menos sensible y puede ser muy lento (4-7 días), pero es de enorme utilidad e importancia para la obtención de los virus circulantes en una población y para la realización de estudios posteriores de virulencia y transmisibilidad. Con respecto a los métodos de detección indirecta de infecciones por el virus pandémico (H1N1) 2009, los métodos de serología, que analizan los anticuerpos producidos específicamente frente a este virus, están en fase de desarrollo. Aunque la nueva gripe pandémica y la gripe estacional H1N1 comparten epítomos antigénicos de los subtipos H1 y N1, ambos virus son antigénicamente diferentes y no existen evidencias de protección cruzada.

## **PATRÓN EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD PRODUCIDA POR EL VIRUS PANDÉMICO (H1N1) 2009 A NIVEL NACIONAL E INTERNACIONAL. IMPORTANCIA COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA**

### **Introducción**

El 24 de abril de 2009, tras recibir la comunicación de la OMS bajo el RSI (2005) de la existencia de casos de infección por un virus de la gripe A (H1N1) de origen porcino en EEUU y de un brote relacionado de enfermedad respiratoria grave en Méjico, el Ministerio de Sanidad y Política Social, a través del Centro de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), emitió una alerta a las Comunidades Autónomas indicando la necesidad de reforzar la vigilancia y notificar urgentemente cualquier caso sospechoso de personas con antecedente de viaje a Méjico o contacto previo con un caso de infección por virus pandémico (H1N1) 2009.

La declaración, al día siguiente, por parte de la OMS de la alerta como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) puso en marcha un sistema de vigilancia individualizada de casos confirmados de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009, se adoptó una definición de caso y se definieron los criterios de actuación ante casos y contactos. El objetivo de esta estrategia de vigilancia fue detectar, investigar y confirmar los casos sospechosos para conocer y definir las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad. Al mismo tiempo, se investigaban todos los contactos de los casos con el objetivo de conocer el patrón de difusión de la infección. De forma complementaria se notificaron y estudiaron los brotes que se fueron detectando en la comunidad.

A medida que evolucionaba la pandemia se fueron adoptando diferentes estrategias de vigilancia con el objetivo de identificar los cambios genéticos, antigénicos o funcionales



del virus, identificar los eventos que indicarían rápidamente los cambios epidemiológicos de la enfermedad y se recogía información que permitiera evaluar la gravedad de la enfermedad a nivel nacional así como los factores que implicaban un mayor riesgo de sufrir complicaciones o mortalidad.

Una vez que el virus comenzó a circular en España y existía evidencia de transmisión comunitaria mantenida, dejaron de aplicarse las medidas que requerían muchos recursos, como la identificación y seguimiento de los contactos de los casos detectados, limitándose la profilaxis con antivirales y reservando estos fármacos para el tratamiento de los pacientes, especialmente de aquellos con mayor riesgo de presentar enfermedad grave.

De igual forma, y tal como recomienda la OMS, una vez establecida la pandemia la obtención de muestras clínicas para análisis del virus deja de ser generalizada, limitándose a casos seleccionados, con la finalidad de ahorrar recursos de laboratorio y, al mismo tiempo, obtener la información esencial.

Tras la declaración de la fase 5 de alerta pandémica por parte de la OMS, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) recomendó prolongar la vigilancia de la gripe estacional en mayo de 2009. Posteriormente, en junio de 2009, tras declarar la OMS la fase 6 de alerta pandémica, se recomendó la adopción de una estrategia de vigilancia acorde con una fase de mitigación, en la que la vigilancia del virus pandémico a través de los sistemas rutinarios de vigilancia de gripe sustituye paulatinamente a la notificación individualizada de casos confirmados por laboratorio.

En España, se acordó sustentar la vigilancia del virus pandémico (H1N1) 2009 en la vigilancia de casos graves, la detección e investigación de brotes y el refuerzo del Sistema Centinela de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE)<sup>17</sup>.

El SVGE está constituido por un grupo de expertos epidemiólogos y virólogos de las CCAA, Centro Nacional de

Epidemiología (CNE) y Centro Nacional de Microbiología (CNM), encargados de la vigilancia de la gripe dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Dicho grupo se enmarca como Grupo de Trabajo de Gripe dependiente de la Comisión Nacional de Salud Pública, perteneciente al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)<sup>18</sup>. El SVGE está integrado a su vez dentro del Sistema de Vigilancia de la Gripe en Europa (European Influenza Surveillance Scheme, EISS). Desde el 1 de septiembre de 2008, la coordinación de la vigilancia europea de la gripe se lleva a cabo desde el ECDC<sup>19</sup>.

En el momento actual, cobra especial relevancia la vigilancia de los casos graves. La gravedad de una pandemia es uno de los parámetros más importantes a determinar, puesto que las medidas de control de la enfermedad dependerán en gran medida en función de la gravedad de la misma. La vigilancia de casos graves producidos por el virus pandémico (H1N1) 2009 ayudará a definir mejor las características de las personas con mayor riesgo de padecer una enfermedad grave y es esencial para priorizar y dirigir adecuadamente los esfuerzos de prevención y control de la pandemia. Por otro lado, la estimación de la gravedad de la pandemia, ayudará a determinar el impacto sobre los servicios de salud y las medidas de Salud Pública que deban ser adoptadas<sup>20</sup>.

### **Vigilancia Individualizada de casos. Descripción de los casos confirmados.**

Como se ha comentado anteriormente, el sistema de vigilancia individualizada de casos se ha mantenido en España hasta finales del mes de julio de 2009. A fecha de 13 de julio de 2009, se habían notificado un total de 1.084 casos confirmados por laboratorio.

La fecha de inicio de síntomas, para los casos de los que se dispone de esa información, está comprendida entre el 19 de abril y el 10 de julio de 2009.

En la figura 3.2.1 se observa la distribución de casos confirmados según fecha de inicio de síntomas. Los primeros casos detectados fueron en viajeros procedentes fundamentalmente de Méjico; posteriormente se inician brotes de pequeña intensidad (como el brote de un cuartel militar) para después iniciarse la aparición de brotes que se van extendiendo por diversos colegios, primero en Madrid y posteriormente en otros lugares, indicando la difusión del virus en la comunidad y una transmisión mantenida del mismo.

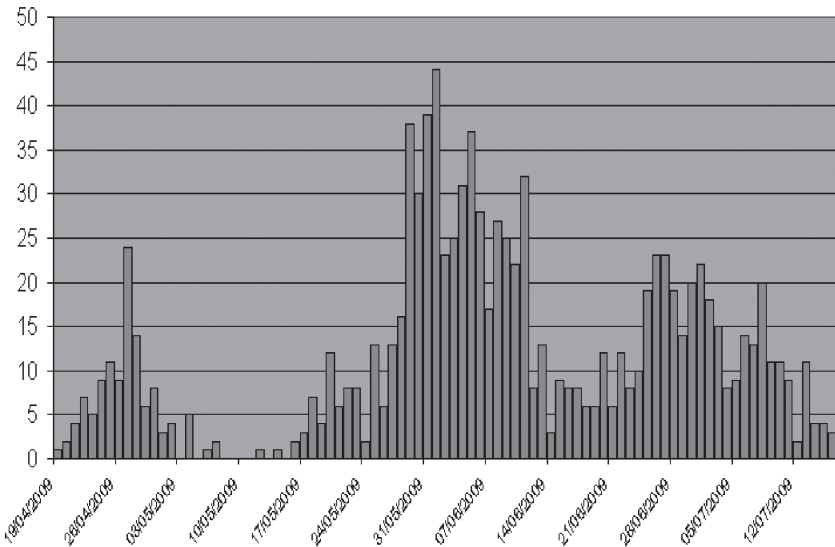
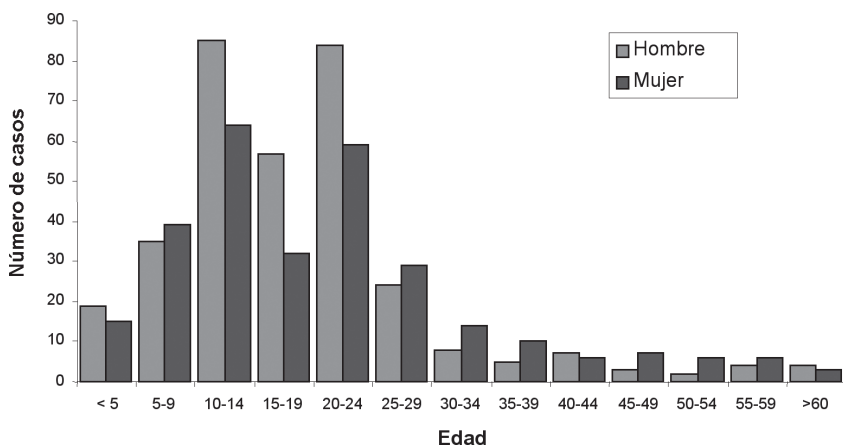


Figura 3.2.1. Curva epidémica de los casos confirmados de gripe pandémica (H1N1) 2009 a nivel nacional por fecha de inicio de síntomas (n=737).

La edad media de los casos (n= 627) es de 19,6 años (D.E. 12,2), con una mediana de 17 años y un rango de 0 a 74 años. De ellos, 339 (51,7%) son hombres. En la figura 3.2.2 se observa la distribución por edad de los casos confirmados.

Figura 3.2.2. Distribución de casos de gripe pandémica (H1N1) 2009 por edad. Declaración individualizada (24 de abril a 13 de julio de 2009).



De los 656 casos de los que se dispone de información, 147 (22,4%) son importados.

Las características clínicas de los casos confirmados señalan como síntomas más frecuentes tos (92%) y fiebre (81,9%). Con la información disponible de la notificación ampliada se ha estimado una mediana en duración de síntomas de 5 días (rango de 1 a 13).

Entre los casos de los que se dispone de información sobre factores de riesgo, 7 corresponden a embarazadas (2,3%); 20 presentaban enfermedad pulmonar (5,8%), 5 cardiopatía (1,5%), 3 diabetes mellitus, 3 un trastorno convulsivo (0,9%, respectivamente), 2 algún tipo de inmunodeficiencia y 2 malnutrición (0,6%, respectivamente).

Por lo que respecta a las complicaciones detectadas, se han notificado 8 casos con diagnóstico de neumonía, de los cuales 6 han requerido ingreso en una UCI y 3 de ellos ventilación

mecánica. De los casos ingresados en UCI de los que se dispone de información sobre factores de riesgo, 2 presentaban algún factor de riesgo. El 30 de junio de 2009, falleció el primer caso de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009 en España. Se trataba de una mujer de 20 años, embarazada de 29 semanas y con antecedentes de asma. No tenía antecedentes de viaje reciente ni de contacto con otro caso de gripe pandémica.

Los casos confirmados hasta el mes de julio presentaron un cuadro clínico leve/moderado, con síntomas similares a los presentados en los casos de gripe estacional. Sin embargo, en las dos últimas semanas se notificaron varios casos que cursaron con neumonía, de los cuales 6 requirieron ingreso en UCI.

Con el aumento progresivo del número de casos detectados y la ampliación de los grupos de edad afectados, se empezó a registrar un aumento de casos complicados. Por ello, se consideró importante disponer de información detallada de los casos que cursaran con complicaciones para poder caracterizar el espectro clínico de la enfermedad en España, por lo que se inició una vigilancia específica de casos graves.

Por otra parte, la aparición de sucesivos brotes en colectivos de diferentes características y la detección de casos esporádicos, en los que no siempre es posible establecer un vínculo epidemiológico (especialmente en zonas con brotes), reflejaba la introducción del virus pandémico (H1N1) 2009 en la comunidad y el inicio de su circulación. En esos momentos, era esperable que se siguieran produciendo brotes en los meses siguientes en colectivos con una alta tasa de contacto.

*Para análisis más completo: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/informacionGgripeAEspana.htm>*

## **Análisis descriptivo de las agrupaciones de casos de gripe pandémica (H1N1) 2009.**

El 4 de junio el Subcomité de Vigilancia aprobó un protocolo para el estudio de brotes en determinados colectivos y el 26 de junio de 2009 se aprobó en la Comisión de Salud Pública la actuación ante agrupaciones de casos humanos de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009. Se definió una agrupación de casos como la aparición de tres o más personas que presenten una enfermedad respiratoria aguda con fiebre de  $>38^{\circ}\text{C}$  o dos o más personas fallecidas por una enfermedad respiratoria aguda de causa desconocida, y con inicio de síntomas en un período de 14 días y pertenecientes a un colectivo específico (instituciones, centros docentes u otros), y/o con vínculo epidemiológico.

Posteriormente, ante la magnitud de los brotes detectados y la levedad de los casos, el 28 de julio de 2009 se aprobó en la Comisión de Salud Pública la propuesta del Subcomité de Vigilancia sobre la actuación ante agrupaciones de casos humanos de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009, acordando que se investigarán sólo aquellos que requieran adoptar alguna medida especial de intervención y aquellos que pudieran generar una alarma social<sup>21</sup>.

Desde que se puso en marcha esta estrategia de vigilancia y hasta el 24 de septiembre se han recibido en el CCAES las declaraciones correspondientes a 76 brotes. No se han incluido en el análisis las declaraciones que no cumplían la definición de brote o que no tuvieran ningún caso confirmado por laboratorio.

La fecha de inicio de síntomas del primer caso detectado en los brotes declarados está comprendida entre el 18 de junio y el 1 de septiembre de 2009. El 56,6% de los brotes (43) fueron declarados en el mes de julio y el 38,6% (27 brotes) en el mes de agosto.

El tamaño de la población susceptible en los brotes declarados es muy amplio, variando de 18 a 1.240 personas, el

74% de los brotes se produjeron entre una población susceptible igual o menor a 200 personas. Excepcionalmente, se ha notificado un brote con una población susceptible de 40.000 personas, correspondiente al ocurrido en un festival de música.

El número de casos declarados en el momento de la detección del brote varía entre 3 y 48, siendo el número de casos al inicio de 3 en el 21,6% de los brotes analizados. El 71,2% de los brotes ha presentado una tasa de ataque menor del 24 %.

El número total de casos confirmados detectados a través de la vigilancia de brotes asciende a 1.296, de los cuales 300 (23,1%) han sido confirmados por laboratorio y 996 (76,8%) por vínculo epidemiológico.

Del total de casos confirmados se han detectado 48 casos con complicaciones, pertenecientes a 15 brotes, lo que supone el 3,7% del total de casos. De ellos, 26 casos (54,1%) tenían factores de riesgo, 10 casos (20,8%) no presentaban factores de riesgo y en 12 casos se desconocía esta información. Los casos con complicaciones se presentan en casi todos los colectivos.

Hasta el 24 de septiembre, la media de duración de los brotes cerrados es de 21 días, rango de entre 7 y 37 días. La tasa de ataque media de estos brotes es del 21,2% (rango entre 0,5 y 64,6 que corresponden a un club deportivo y a un campamento de verano, respectivamente).

*Para análisis más completo: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informeBrotos090925.pdf>*

## **Vigilancia de la gripe a través del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE).**

El SVGE permite una vigilancia epidemiológica y virológica de la gripe durante los períodos de actividad habituales (desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente).

Como ya se ha comentado, esta vigilancia se prolongó en mayo de 2009 debido a la evolución de la gripe pandémica<sup>18</sup>. La información clínica obtenida proviene de los médicos centinela integrantes de cada red, que participan de forma voluntaria declarando individualizadamente las consultas por síndromes gripales en sus poblaciones de referencia que cumplan la definición de caso. Para la vigilancia virológica de la gripe, los médicos centinela recogen muestras de exudados nasal y/o faríngeo de los pacientes con gripe y las envían al laboratorio asociado al SVGE para la determinación del virus gripal. La información recogida por cada CCAA se inserta en una aplicación informática vía Internet tras la finalización de cada semana epidemiológica. El Centro Nacional de Epidemiología realiza semanalmente el registro de información y análisis de los datos a nivel nacional, recogiendo la evolución de la actividad gripal en nuestro país por parte de las CCAA. Posteriormente se difunde esta información mediante el informe semanal de vigilancia de gripe a través de la página web del SVGE (<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>).

Los objetivos de la vigilancia de gripe a través del SVGE son:

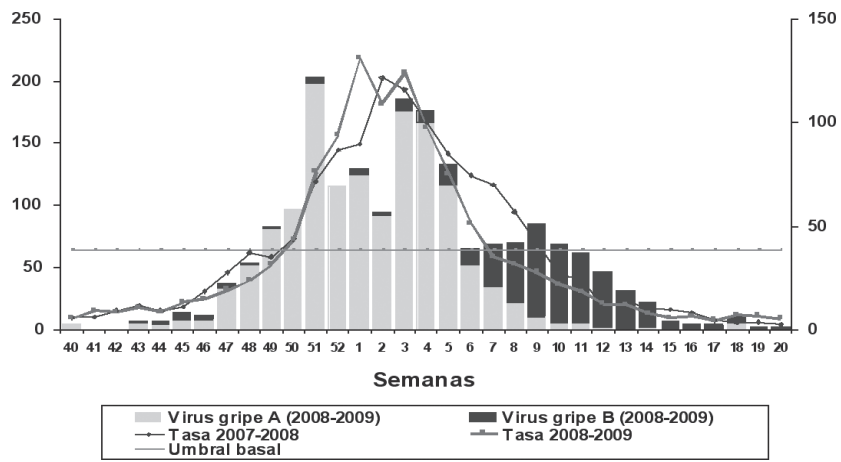
- Detectar los virus gripales circulantes en España, incluyendo el virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009.
- Estimar las tasas de incidencia clínica de gripe semanal y su distribución geográfica por CCAA, grupo de edad, estado de vacunación y otras variables de interés.
- Estimar la posible variación semanal en la tasa de detecciones virales positivas y la contribución del virus pandémico (H1N1) 2009 en el total de virus de la gripe circulantes.
- Describir la evolución de la intensidad de la actividad gripal en España y el progreso de la pandemia.

La evolución de la actividad gripal en España en la temporada 2008-2009 reveló una presentación habitual en el tiempo de la onda epidémica estacional, con un pico máximo de incidencia en la semana de Año Nuevo, en la que se alcanzó una tasa de



gripe de 218,31 casos por 100.000 habitantes. Se calificó como una actividad estacional moderada asociada a una circulación mixta de virus de la gripe A y B<sup>22</sup>. Durante el periodo epidémico predominó la circulación del virus de la gripe A(H3N2), mientras que en las últimas semanas de la temporada se registró una circulación mayoritaria de virus de la gripe B (Figura 3.4.1). El grupo de edad más afectado fueron los menores de 15 años, aunque los adultos jóvenes también registraron tasas altas de incidencia de la enfermedad. El análisis filogenético de las cepas que circularon en España en la temporada 2008-2009 incluyó a las cepas A(H3N2) y A(H1N1) dentro de los grupos en los que se encontraban las cepas vacunales, mientras que los virus de la gripe B caracterizados diferían del grupo de la cepa vacunal de esta temporada.

Figura 3.4.1. Tasa de incidencia semanal de gripe y aislamientos virales. Temporada 2008-2009. Sistemas centinela. España.



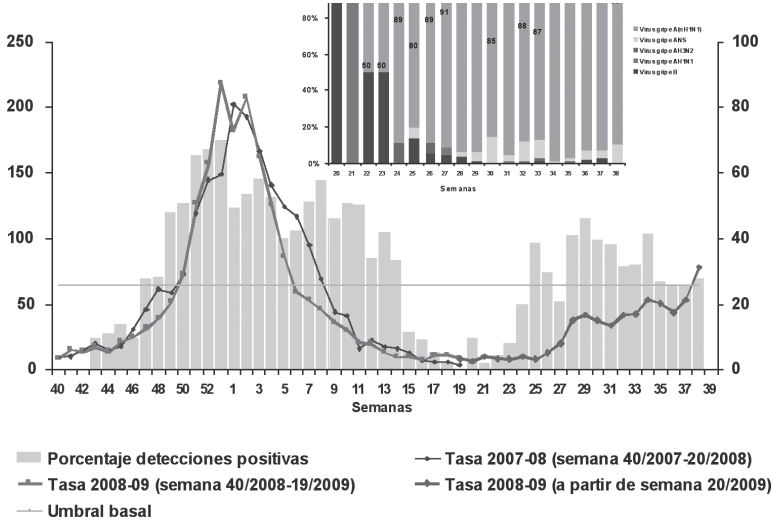
A partir de la semana 20/2009 (del 17 al 23 de mayo), la evolución de la actividad pandémica en España, asociada a casos leves de gripe, se ha monitorizado a través de la información notificada al SVGE. La circulación del virus pandémico (H1N1)

2009 se detectó por primera vez en la semana 21/2009 (del 24 al 30 de mayo de 2009) en la red centinela de Madrid y dos semanas después en la red centinela de Navarra, propagándose después al resto del territorio vigilado por el SVGE.

La actividad gripal en España durante este periodo de vigilancia especial se ha mantenido por debajo del umbral basal de incidencia de gripe establecido para la temporada 2008-2009, aunque con una tendencia paulatinamente creciente desde finales del mes de junio<sup>22</sup>. En la semana 38/2009 (del 20 al 26 de septiembre de 2009) la tasa de incidencia notificada de gripe en España ha sobrepasado por primera vez el umbral basal y su evolución debe ser valorada con la información de vigilancia de las semanas próximas, que nos indicarán si estamos en el comienzo de una fase de ascenso de la onda pandémica (Figura 3.4.2.).

Los primeros incrementos en la actividad gripal por encima del valor umbral basal se señalaron a principios del mes julio en Canarias y en dos redes del norte de España, Navarra y País Vasco, y estuvo asociada a una circulación predominante virus pandémico (H1N1) 2009. Después de las primeras detecciones virales en la Comunidad de Madrid, la información obtenida sugiere un patrón de difusión geográfico norte-sur (con excepción de Canarias) en la circulación del virus pandémico. En la semana 28/2009 (del 11 al 17 de julio de 2009) el virus pandémico (H1N1) 2009 se había difundido y era predominante en toda España. La intensificación en la circulación viral se tradujo en un aumento progresivo de la incidencia de gripe en las distintas redes del sistema que, en los meses de agosto y septiembre, han ido alcanzando y superando el valor de incidencia basal de gripe.

Figura 3.4.2. Tasa de incidencia semanal de gripe y porcentaje de detecciones virales positivas. Temporada 2008-2009. Sistemas centinela. España.

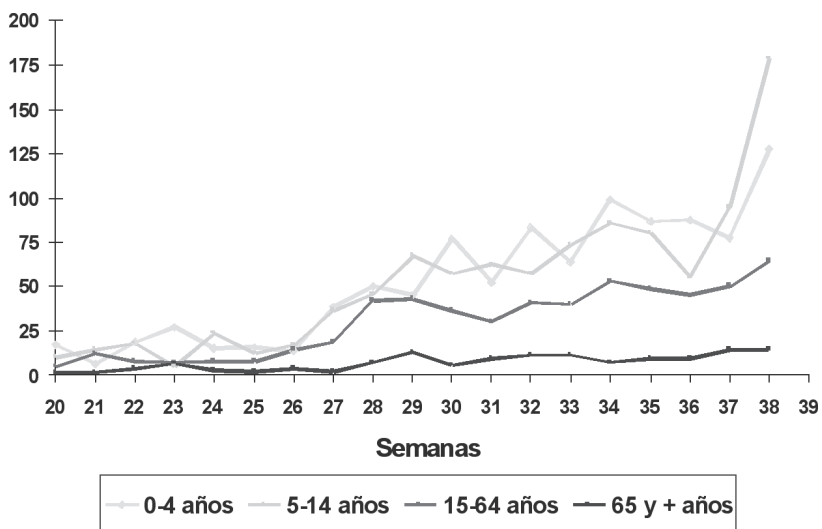


En la Figura 3.4.2. se muestra la evolución de la actividad gripal en la temporada estacional de gripe 2008-2009 y la posterior evolución de la epidemia gripal, junto con el porcentaje semanal de muestras centinela positivas a virus gripales. El porcentaje de muestras positivas, un indicador de la intensidad de la circulación viral, se ha situado en valores superiores al 25% desde finales de junio, superando varias semanas el 40% de muestras positivas. Este hecho, junto con la elevada contribución porcentual del virus pandémico (H1N1) 2009 al resto de detecciones virales, que fue del 100% en la semana 34/2009, ha revelado una circulación elevada y sostenida del virus pandémico en España durante todo el periodo estival. La circulación de virus de la gripe estacional ha sido minoritaria pero detectable durante este periodo, con una contribución creciente en las últimas semanas de septiembre.

El análisis filogenético, realizado en el CNM (ISCI), de todas las cepas caracterizadas hasta el momento de virus pandémico (H1N1) 2009 (A/California/07/2009(H1N1)) muestra que son muy similares al resto de cepas de virus pandémico (H1N1) 2009 que han circulado hasta el momento. Todas las cepas analizadas han presentado la mutación S31N en la proteína M2 (resistencia a los adamantanos). Por otro lado, ninguno de los segmentos de neuraminidasa viral estudiados presenta mutaciones asociadas a resistencias a oseltamivir o zanamivir.

La mayor tasa de incidencia gripal se ha registrado en la población escolar de 5-14 años seguidos de los menores de cinco años (Figura 3.4.3). Este patrón de afectación de la enfermedad por grupos de edad se reproduce en la mayoría de las redes integradas en el SVGE.

Figura 3.4.3 Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad. Sistemas centinela. España. Temporada 2008/2009.



Las características clínicas de los casos de infección por virus pandémico (H1N1) 2009 notificados al SVGE revelan un cuadro

leve similar al de la gripe estacional, siendo los síntomas más frecuentes fiebre (98%), tos (88%) y malestar general (87%). Entre los factores de riesgo más frecuentes se señalan asma, obesidad y enfermedad respiratoria crónica.

### **Análisis descriptivo de los casos graves**

El objetivo de la vigilancia de casos graves ha sido identificar las características clínico epidemiológicas de estos casos para poder dirigir adecuadamente los esfuerzos de prevención y control en la situación de pandemia. La estimación de la gravedad ayudará a determinar el impacto sobre los servicios de salud y las medidas de salud pública que deban ser adoptadas.

Se han considerado casos graves de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009 a las personas que presentan un cuadro clínico compatible con gripe y que requieren ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico (neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico) o que desarrollan este cuadro durante su ingreso hospitalario por otro motivo, así como a los casos de neumonías graves ingresadas en UCI en ausencia de una causa conocida, y que presentan confirmación por laboratorio de la presencia del virus pandémico (H1N1) 2009<sup>23</sup>.

A fecha 24 de septiembre de 2009, se han registrado en el CCAES un total de 305 casos de infección por el virus pandémico A (H1N1) 2009. Todos los casos incluidos en el análisis son casos hospitalizados (303 casos) excepto 2 que fallecieron antes de ser hospitalizados. De los 303 casos hospitalizados, 137 requirieron ingreso en UCI (45,2%). Este porcentaje está probablemente sobreestimado debido a una mayor exhaustividad de la declaración y recogida de datos de los casos graves ingresados en la UCI.

La edad media de todos los casos graves es de 36,5 años, con una mediana de 35 años y un rango de 0 a 85 años. Cuando se analiza la edad según ingreso o no en UCI, se observa que

los pacientes ingresados en UCI son ligeramente mayores (edad media 37,5 años; rango de 0 a 81) que los pacientes que no han requerido ingreso en UCI (edad media 35,6 años; rango de 0 a 85), sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa

Los 31 casos pediátricos (<15 años) suponen un 10,2% de los casos graves. De éstos, 14 casos (45,2%) requirieron ingreso en UCI. Los casos en menores de 2 años suponen un 3,3% del total de casos graves y un 32,2% de los casos pediátricos.

La edad media de las 14 mujeres embarazadas era de 30,3 años, con una mediana de 31 años y un rango de 14 a 40 años. Seis de ellas (42,8%) se encontraban en el tercer trimestre de gestación, una en el primero y 2 en el segundo. Para el resto, se desconoce este dato.

La información sobre el número de factores de riesgo se ha analizado sobre 231 casos (75,7%). En los 74 casos restantes no aparece ningún factor de riesgo recogido, aunque la información disponible es incompleta y, por lo tanto, no puede ser valorada. El embarazo como condición de riesgo se ha analizado por separado, puesto que sólo puede darse en un porcentaje de los casos.

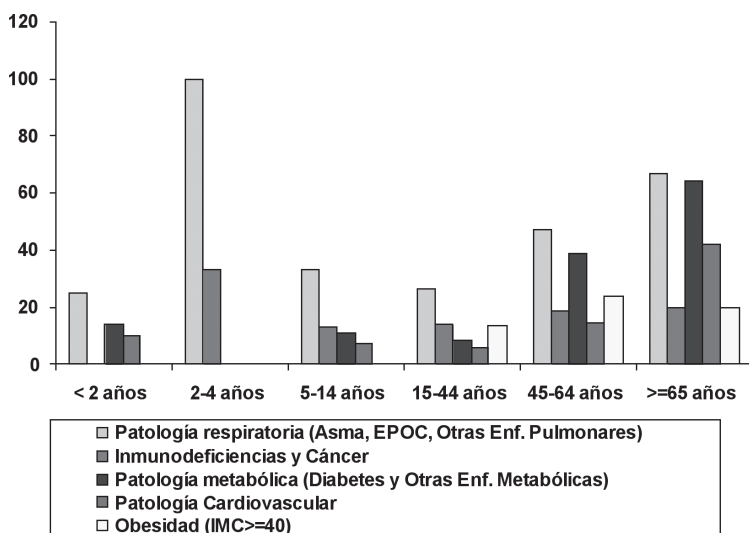
Cuando se analizan en conjunto todos los casos graves, el 89,2% presentaba alguno de los factores de riesgo estudiados. Un 44,6% (103) de los casos graves presentaban sólo un factor de riesgo, siendo el más frecuente (33%) la presencia de patología pulmonar (asma en 21 casos, EPOC en 2, otra patología pulmonar en 11). En 21 casos (20,4%), el único factor de riesgo presente era el ser fumador; en 13 (12,6%) el cáncer o la inmunosupresión, en 9 casos la diabetes o alguna otra patología metabólica y en 8 casos (7,8%), la obesidad mórbida ( $IMC \geq 40$ ). No hay diferencias estadísticamente significativas en el número de factores de riesgo entre los casos ingresados en la UCI y los que no ingresaron. Respecto al tabaco, la proporción de fumadores entre los casos que ingresan en la UCI y aquellos

que no ingresan es similar, siendo discretamente superior a la proporción descrita para la población general, según la última Encuesta Nacional de Salud publicada (26,4%)<sup>24</sup>.

De los 31 casos pediátricos (<15 años), se dispone de información sobre número de factores de riesgo en 23 casos. De ellos, 5 (21,7%) no tenían ningún factor de riesgo, 12 (52,2%) tenían un factor de riesgo (destacando la presencia de asma en 6 de ellos, otra patología pulmonar en 1 y tabaco en otro caso), 2 casos tenían dos factores de riesgo y 4, presentaban 3 factores de riesgo. Ninguno de los casos pediátricos presentaba obesidad mórbida.

En la Figura 3.5.1. se muestra la presencia de los factores de riesgo estudiados agrupados por patologías según grupos de edad.

Figura 3.5.1. Presencia de factores de riesgo\* en casos graves de enfermedad por virus pandémico (H1N1) 2009 por grupos de edad. 30 septiembre 2009.



\*Nota: Se ha excluido del análisis el embarazo como factor de riesgo

En cuanto a las mujeres embarazadas, en 4 casos no hay constancia de ningún factor de riesgo, aunque la información en estos casos es incompleta. En el resto, se dispone de información sobre número de factores de riesgo en 10 de ellas (71,4%). De éstas, 2 no presentaban ningún factor de riesgo (20%), 5 tenían sólo un factor de riesgo (4 de ellas asma y 1 fumadora), 2 tenían dos factores de riesgo y 1 de ellas, 3 factores de riesgo. Dos de las mujeres embarazadas (20%) presentaban obesidad mórbida.

Los síntomas más frecuentes declarados son fiebre (96,9%), tos (95,7%), malestar general (90,5%) y dificultad respiratoria (77,3%). Existen diferencias estadísticamente significativas entre los casos que han ingresado en UCI y los que no han ingresado en UCI respecto a 4 de los 12 síntomas declarados. Los síntomas más frecuentes en los casos que han requerido ingreso en UCI son malestar general, diarrea y, como es de esperar, dificultad respiratoria y alteración de la conciencia.

En el análisis de las complicaciones registradas se observa que del total de casos graves fallece el 11,8 %, siendo, como era esperable, mayor el porcentaje de fallecidos entre los pacientes que requirieron ingreso en UCI (19,7%).

Las complicaciones más frecuentes registradas durante el curso de la enfermedad de los casos graves fueron neumonía en el 85,1% e hipoxemia en el 83,2%. La neumonía secundaria se presentó como complicación en el 35,9% de los pacientes que no ingresaron en UCI, aunque esta información está disponible para un número limitado de casos. Las complicaciones más frecuentes entre los pacientes que ingresan en UCI fueron el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) en el 60,9%, shock (41,4%) y sepsis (37,5%), siendo todos ellos criterios de ingreso en UCI.

Respecto al tratamiento de soporte requerido por los pacientes graves, el 72,2% (108) de los pacientes ingresados



en UCI han necesitado ventilación mecánica y el 48,4% (93) medicación vasopresora. Entre los pacientes que no ingresaron en UCI, el 75% (88) necesitaron oxigenoterapia.

De los casos que han recibido tratamiento antiviral y disponemos de fechas de inicio de administración, únicamente un 7% iniciaron este tratamiento en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas.

*Para análisis más completo: <http://www.mspes.es/profesionales/saludPublica/gripeA/analisisCasos.htm>*

### **Análisis descriptivo de los casos fallecidos**

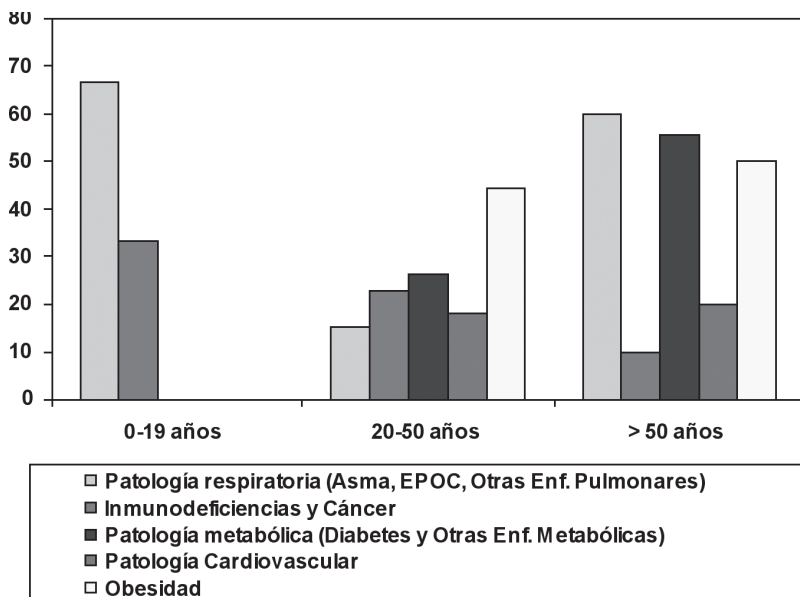
A fecha 23 de septiembre, se han notificado al CCAES 36 casos de personas fallecidas en España a causa de la infección por el virus pandémico A (H1N1) 2009. De ellos, 19 son mujeres (52,8%). La edad media de los casos fallecidos es de 41,64 años, con una mediana de 35,5 años y un rango de 10 a 85 años<sup>25</sup>.

Respecto a los factores de riesgo, es importante señalar que todos los casos presentan alguno de los factores de riesgo estudiados, excepto un caso en un varón de 33 años. En otro caso no se dispone de información suficiente. Sin embargo, en cuatro de los casos fallecidos, el único factor de riesgo presente era ser fumador. Un 66% de los casos presentaban más de un factor de riesgo.

Los factores de riesgo más frecuentes en los fallecidos son la obesidad -IMC $\geq$ 40- (42,3%), fumador actual (42,3%), enfermedad hepática crónica (20%), enfermedades cardiovasculares (18,2%), diabetes, otras enfermedades metabólicas, EPOC e inmunodeficiencia.

En la figura 3.6.1. se puede observar la distribución de los factores de riesgo más frecuentes en función de la edad:

Figura 3.6.1. Factores de riesgo más frecuentes en personas fallecidas con infección por el virus pandémico (H1N1) 2009 por grupos de edad, a fecha 23 de septiembre de 2009.



Los síntomas clínicos más frecuentes que presentaron estas personas fueron fiebre (100%), tos (96,8%), dificultad respiratoria (91,2%), malestar general (93,1%) y otros síntomas como cefalea, mialgia, dolor de garganta y rinorrea.

Las complicaciones más frecuentes registradas durante el curso de la enfermedad de los casos fallecidos fueron neumonía (93,9%), síndrome de distress respiratorio agudo (79,2%) y shock (75%), tratándose de shock séptico en el 83,3% de los casos.

El 77,1% de los pacientes fallecidos estuvieron ingresados en UCI.

La duración de la enfermedad desde que se inicia la sintomatología hasta que fallecen los casos tiene una mediana de 17 días y un rango de 1 a 70 días.

El período de tiempo transcurrido desde que se inician los síntomas hasta que comienza el tratamiento con fármacos antivirales tiene una mediana de 7 días (rango de 0 a 19), y la duración del tratamiento tiene una mediana de 5 días. Únicamente 3 casos iniciaron tratamiento antiviral en las primeras 48 horas.

*Para análisis más completo: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1090924.pdf>*

## **Comportamiento de la infección a nivel internacional**

### **HEMISFERIO NORTE**

Desde que se iniciara en Europa la pandemia por el virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009, se ha registrado una actividad gripal por encima del umbral basal de incidencia de gripe en el Reino Unido (Inglaterra e Irlanda del Norte), Irlanda, Israel, Noruega, Suecia, Malta y la Federación Rusa<sup>26</sup>, registrándose picos máximos de incidencia gripal en el Reino Unido y Noruega en julio y agosto respectivamente<sup>27</sup>. El patrón de afectación por grupos de edad varía en función del país. Mientras que en el Reino Unido y Malta los menores de 15 años han sido el grupo de edad con mayores tasas de incidencia gripal, en Noruega y el resto de países que ya han superado el umbral basal han sido el grupo de 15-64 años. La enfermedad en la mayoría de los casos ha sido leve. En las semanas previas al inicio de la temporada 2009-2010 la evolución de la actividad gripal en el Hemisferio Norte es variable, aumenta en algunos países como Alemania, España y Francia mientras que en otros se mantiene a niveles basales<sup>28,29</sup>.

Entre los meses de mayo y junio de 2009, se observó en los EEUU un primer máximo de la actividad gripal asociada a la circulación del virus pandémico (H1N1) 2009. Aunque la actividad gripal disminuyó en los meses de verano, fue superior

a la esperada en esta época del año<sup>30</sup>. Desde la semana 33/2009 (del 16 al 22 de agosto) se vuelve a registrar un aumento en el porcentaje de casos de gripe, que se sitúa por encima del umbral nacional. Las mayores tasas de ataque se observan en niños en edad escolar. Se registran tasas de hospitalización asociadas al virus pandémico (H1N1) 2009 en niños y población adulta similares o incluso inferiores a las asociadas a la gripe estacional<sup>31</sup>.

En Canadá, se observó un primer aumento de actividad gripal asociado a la circulación del virus pandémico (H1N1) 2009 a principios de junio. Aunque a partir del mes de septiembre la tasa de consultas por síndromes gripales aumentó situándose en la semana 37/2009 por encima del rango esperado, se considera pronto para asegurar el inicio de una ola pandémica<sup>32</sup>. Este aumento de la enfermedad se asocia a un aumento en la tasa de detección viral. El nivel de intensidad de la actividad gripal es bajo o moderado y se han registrado pocas hospitalizaciones y defunciones asociadas al virus pandémico.

Los resultados virológicos han revelado que la mayoría de los virus notificados hasta el momento son virus pandémico (H1N1) 2009 y están relacionados antigénicamente con la cepa A/California/7/2009(H1N1), incluida en la vacuna pandémica de la OMS<sup>31</sup>.

## HEMISFERIO SUR

El virus pandémico (H1N1) 2009 se propagó rápidamente por los países del hemisferio sur (Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda) al comienzo de su temporada gripal y, a pesar de las primeras noticias preocupantes sobre su impacto en los servicios sanitarios de algún país, la evolución de sus primeras ondas pandémicas ha sido similar en duración a las temporadas epidemiológicas anteriores. Aunque los sistemas de vigilancia varían mucho entre esos países y es difícil llevar a cabo comparaciones, los datos virológicos han confirmado un

predominio del virus pandémico en los aislamientos realizados durante la temporada, permaneciendo antigénicamente estable. Los datos epidemiológicos inciden en un cuadro clínico de gravedad moderada, con mayor afectación de población infantil (<15 años) y adulta menor de 65 años y muy bajas tasas de letalidad<sup>32,33,34,35,36,37,38,39</sup>.

En la tabla 3.7.1. se observan los indicadores de evolución de la pandemia en los cuatro países antes citados. Las tasas de ataque de enfermedad clínica durante la semana del pico de la epidemia fueron similares (entre 0,01 y 0,03 casos por 100 habitantes) para Argentina, Chile y Nueva Zelanda. Australia, debido a las características de su sistema de vigilancia, sólo registra las consultas por esta causa. La tasa de letalidad más alta en el periodo se estimó en Nueva Zelanda con 0,3 casos por cada 100 personas enfermas, país con la menor tasa de ataque estimada y la mayor tasa de hospitalización; Argentina y Chile tuvieron tasas similares en este indicador. Por otra parte, con cifras de mortalidad bruta, fue Argentina el país con mayor tasa de mortalidad atribuible a la enfermedad (1,25/100.000 habitantes); mientras que en los otros tres países las tasas fueron similares oscilando entre 0,4 y 0,8 defunciones por 100.000 habitantes. Un elevado porcentaje de las defunciones ocurridas (>70%) se ha dado en personas de 25-64 años y también ha sido elevado el porcentaje (47%-60% según países) de defunciones en personas con factores de riesgo conocidos para complicaciones de la enfermedad.

Tabla 3.7.1. Indicadores de evolución de la pandemia de gripe H1N1 en Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda. Onda epidémica estacional (mayo – sept. de 2009).

INDICADORES	Argentina*	Australia**	Chile*	Nueva Zelanda (incidencia estimada)***
Población del país	40.913.584	21.180.632	16.601.707	4.213.418
Total casos notificados de síndrome gripal (ILI)	1.060.285	SD	362.404	4.555
Nº casos confirmados por laboratorio	8.851	36.559	12.247	SD
Total hospitalizaciones	9.480	4.778	1.563	995
Total defunciones	514	178	132	17
Tasa de hospitalizaciones (100 enfermos)	0,9	SD	0,4	21,44
Tasa de mortalidad (100.00 habitantes)	1,25	0,8	0,8	0,4
Tasa de letalidad (100 enfermos)	0,05	SD	0,04	0,3
Tasa de ataque clínica (100 habitantes)	2,59	SD	2,18	0,11
Tasa de ataque en el pico de la epidemia (100 habitantes)	0,03 (más de 14.000 casos semana 26)	Cercana a 35 x 1000 consultas (semana 29)	0,02 (más de 3000 casos semana 27)	0,01 (700 casos semana 29) Más de 275 por 100.000 consultas

\* Datos hasta 18/09/09 \*\* Datos hasta 11/09/09 \*\*\* Datos hasta 20/09/09.

SD: Datos no disponibles.

El estudio de la distribución de la enfermedad por grupos de edad fue realizado a partir de datos heterogéneos, dado que cada país establece el indicador que tiene disponible, y varía la amplitud de los intervalos de clase de la variable edad. En la tabla 3.7.2 puede verse cómo en tres países de los que pudo obtenerse información (Argentina, Chile y Nueva Zelanda) los indicadores presentados eran distintos y los intervalos de clase de la edad también. A modo de resumen cabe resaltar que la distribución por edad de las frecuencias relativas de los indicadores utilizados difiere de la observada en las epidemias estacionales de gripe. Frente al patrón usual de mayores tasas de hospitalización entre menores de 2 años y mayores de 64 años, en la nueva gripe pandémica la afectación de mayores de 65 años es muy baja.

Tabla 3.7.2. Indicadores de evolución de la pandemia de gripe H1N1 en Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda. Onda epidémica estacional (mayo – sept. de 2009).

PAISES					
Argentina		Chile		Nueva Zelanda	
Grupos de edad	Tasas de hospitalización por infección respiratoria aguda (100.000 habitantes)*	Grupos de edad	Tasas de infección respiratoria aguda confirmada de gripe pandémica (100.000 habitantes)*	Grupos de edad	Tasa de consultas de s.gripal (ILI) por grupos de edad (100.000 habitantes)**
0 – 4	62,96	< 1	69,1	0 – 4	250
5 – 9	17,22	1 – 4	15,2	5 – 19	140
10 – 14	11,98	5 – 14	5,8	20 – 34	130
15 – 24	13,03	15 – 19	3,8	35 – 49	100
25 – 34	15,44	20 – 29	5,5	50 – 54	80
35 – 44	18,98	30 – 39	5,9	65 y +	30
45 – 54	22,05	40 – 49	7,4		
55 – 64	21,07	50 – 59	12,8		
65 y +	17,36	60 y +	11,2		

\* Datos hasta 18/09/09.

\*\* Fuente: Information for New Zealand Public Health Action. Virological Surveillance. Influenza weekly update.

La intensidad de las ondas epidémicas en esos países ha sido similar o discretamente superior a la observada en temporadas anteriores, aunque algunas estimaciones del número de reproducción básico en la fase de crecimiento de la epidemia proporcionaron valores superiores a los encontrados en otros países del hemisferio norte<sup>40,41</sup>.





## VACUNAS PANDÉMICAS

### **Introducción**

El desarrollo de procedimientos para la solicitud y la autorización de vacunas pandémicas de gripe se estimuló en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debido al aumento en la aparición de casos de gripe en seres humanos producidos por virus de gripe aviar, bajo la suposición de que alguno de estos virus diera origen a una pandemia como consecuencia de la adaptación y transmisión entre humanos de un modo estable. En los últimos años el virus que con mayor frecuencia se ha visto implicado en este tipo de infecciones ha sido el virus aviar de tipo A(H5N1), aunque la transmisión estable en seres humanos no se ha sostenido en ningún caso.

### **Base legal y procedimientos para la solicitud y autorización de vacunas pandémicas**

Aunque la mayor parte de las vacunas estacionales están autorizadas por un procedimiento de Reconocimiento Mutuo, se consideró más probable que en el caso de las Vacunas Pandémicas se utilizara el Procedimiento Centralizado. El motivo de ello es que para la producción se preveía que los virus pandémicos que aparecieran serían muy patógenos para los huevos embrionados y por tanto, sería necesario reducir esta patogenicidad mediante la delección del fragmento de ARN donde se localiza un acúmulo de aminoácidos básicos en el segmento genómico de la Hemaglutinina (HA), y que condiciona la patogenicidad de estos virus. Teniendo en cuenta que la delección de aminoácidos obliga al procedimiento de autorización Centralizado, se consideró como hipótesis más probable el uso de este último procedimiento.

Desde un punto de vista científico/regulatorio, teniendo en cuenta que no se puede saber cual sería finalmente el virus que

produjera la pandemia, se consideró que la vía más adecuada para ir avanzando en el desarrollo de una vacuna pandémica sería un desarrollo farmacéutico basado en la utilización de una cepa A que no hubiera circulado en seres humanos (se suponía que la cepa pandémica procedería de un virus de otra especie y que previamente no habría circulado en humanos), ya que esto permitiría valorar la inmunogenicidad de la vacuna en el escenario más desfavorable. Por ello se desarrollaron directrices sobre el concepto de “vacuna modelo” (mock-up vaccine). Esta “vacuna modelo”, una vez autorizada, serviría de base para la obtención de la vacuna pandémica con el virus seleccionado por la OMS como virus pandémico mediante solicitud de una variación en el registro de autorización.

En cualquier caso, se dejó abierta la posibilidad de poder utilizar procedimientos de reconocimiento mutuo e incluso nacionales si no fuera precisa la delección en los ARNs y si en los virus reorganizados no se precisaba de un desarrollo mediante genética inversa.

Además de estas vacunas pandémicas, se regularon las denominadas “vacunas pre-pandémicas” como vacunas que se podrían utilizar antes de la declaración de la pandemia y en las que en su desarrollo farmacéutico se consideraba un único virus del que se presumía que tenía un gran potencial pandémico. Por ello, desde un punto de vista regulatorio, estas vacunas prepandémicas se denominan vacunas de gripe de cepas aviarias con potencial pandémico. En general, las exigencias con estas vacunas son algo mayores que en el caso de las vacunas pandémicas. Estos procedimientos de autorización de vacunas pandémicas y prepandémicas se recogen en las correspondientes Directrices de la EMEA<sup>42</sup>.

Además de las Directrices de la EMEA, hubo que hacer modificaciones de Reglamentos de la Comisión para permitir la evaluación de estas vacunas pandémicas y adicionalmente el EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines &

HealthCare) estableció Procedimientos para la liberación de lote de este tipo de vacunas<sup>43</sup>. Además, se estableció la secuencia de actuaciones de los Órganos de la EMEA en el procedimiento de autorización de vacunas pandémicas<sup>44,45</sup>.

Adicionalmente a todos estos procedimientos pensados sobre la base de una “vacuna modelo”, se han establecido procedimientos urgentes para afrontar autorizaciones de vacunas pandémicas que no tuvieran previamente “vacunas modelo”.

### **Aplicación de los Planes Pandémicos Generales de vacunas a la situación de la presente pandemia.**

La hipótesis en la que se sustentaban los planes pandémicos generales se basaba en que la cepa que produjera la pandemia fuera totalmente nueva y probablemente muy patógena. Sobre ese escenario la OMS aconsejaba a las Compañías el desarrollo de vacunas con adyuvantes que permitieran minimizar la cantidad de antígeno presente en la vacuna, ya que ello permitiría a su vez la producción de más vacunas para vacunar a la mayor cantidad de población posible, en una situación de enfermedad muy grave con virus pandémicos. Por otra parte, el adyuvante contribuiría a una mayor inmunogenicidad en el caso de una cepa totalmente nueva e incluso podría contribuir a generar protección en el caso de que el virus pandémico sufriera una cierta deriva antigénica. En los planes pandémicos no se contemplaba, en la variación para la autorización, la realización de estudios clínicos con la cepa pandémica, manteniéndose sólo estudios postautorización, ya que se consideraba poco realista en el caso de una pandemia con pronósticos de evolución clínica tras la infección muy graves, la opción de estar esperando a la realización de dichos ensayos antes de iniciar la vacunación.

Con la aparición de una cepa pandémica A(H1N1) que ha evolucionado a partir de cepas humanas, porcinas y aviares de

un modo complejo y que es muy estable genéticamente<sup>46</sup> y muy inmunógena, además de presentar muy baja patogenicidad, se han adaptado las previsiones iniciales a la situación actual y se han iniciado estudios clínicos con la cepa pandémica (H1N1) 2009 ya que era previsible que de las dos dosis inicialmente previstas en el desarrollo pudiera ser sólo necesaria la administración de una dosis. Todos estos datos parecen enfatizar más los aspectos de seguridad de los adyuvantes, teniendo en cuenta que en la valoración del equilibrio riesgo/beneficio, el riesgo de la infección y de sus consecuencias es más bajo de lo inicialmente esperado en los planes de desarrollo de vacunas pandémicas.

Por lo tanto, puede ocurrir que, incluso tras la autorización de la vacunas pandémicas por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP) y posteriormente de la Comisión de la UE, se puedan producir modificaciones de la posología por lo que no deberá administrarse la vacuna de modo inmediato tras su autorización, ya que cuando esta ocurra no estarán terminados los ensayos clínicos con la cepa pandémica (H1N1).

### **Vacunas pandémicas procedentes de “vacunas modelo”**

Las vacunas modelo autorizadas antes del inicio de la presente pandemia son Celvapan, Focetria, Pandemrix y Daronrix. La información de calidad, preclínica y clínica se obtuvo mayoritariamente usando una cepa A (H5N1). En la tabla que se presenta a continuación se recoge un resumen de las características de la vacuna (virus fraccionado, completo, subunidades), de la existencia o no de un adyuvante concreto en la preparación. Asimismo, se recoge la cepa con la que se realizaron los ensayos clínicos iniciales en la vacuna modelo A (H5N1) y se detalla la edad de los sujetos que participaron en los estudios y algunas características de los datos de seguridad de los adyuvantes.

NOMBRE (Compañía)	Población analizada con cepa A (H5N1)			Presentaciones Nuevas Vacunas Pandémicas A (H1N1)	Virus crecid en	Potencia	Adyuvante	Virus
	Adultos 18-60 años	Adultos >60	Niños					
FOCETRIA (NOVARTIS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niños 6 meses – 17 años	Monodosis; jeringa precargada Multidosis: vial (10 dosis)	HUEVOS	7,5 µg	MF-59 (adyuvante de vacuna estacional utilizado en adultos desde 1997)	SUBUNI- DADES
PANDEMRIX (GSK)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niños 3-9 años	Multidosis: Mezcla: vial adyuvante + vial suspensión antígeno (10 dosis)	HUEVOS	3,75 µg	A503 (utilizado en otras vacunas experimentales)	FRACCIO- NADO
CELVAPAN (BAXTER)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No disponibles	Multidosis: vial (10 dosis)	CULTIVO DE TEJIDOS	7,5 µg	NO Adyuvada	ENTERO

Tras la declaración de la pandemia los Titulares de la Autorización de Comercialización de las tres primeras vacunas (Celvapan, Focetria y Pandemrix) han presentado datos con la nueva cepa A (H1N1), mediante una variación que implica el cambio de cepa. Las fichas técnicas (FT) de las vacunas Focetria y Pandemrix fueron aprobadas por el CHMP en la cuarta semana de Septiembre<sup>47,48</sup>

### **Vacunas pandémicas H1N1.**

Las vacunas pandémicas H1N1 con registro autorizado por la EMEA son:

- **PANDEMRIX** producida por la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline Biologicals S.A.

- **FOCETRIA** producida por la Compañía Farmacéutica Novartis.

Nota; Recientemente se ha autorizado otra vacuna (Celvapan)<sup>49</sup> y como consecuencia de ello en los próximos días se hará un documento similar específico para dicha vacuna.

### **Composición y presentación**

La composición de la vacuna PANDEMRIX por dosis (0,5 ml) es la siguiente:

- 3.75 microgramos de Hemaglutinina (HA).

- Adyuvante AS03: Compuesto por escualeno (10,69 miligramos), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos).

Se presenta en envases multidosis (con 5 microgramos de tiomersal por dosis).

Cada envase multidosis estará constituido por dos viales, un vial multidosis (2.5 ml) que contiene la suspensión del antígeno

y un vial multidosis (emulsión) que contiene el adyuvante (2,5 ml). Una vez mezclados los dos viales se obtiene un volumen final de 5ml correspondiente a 10 dosis de vacuna.

La composición de la vacuna FOCETRIA por dosis (0,5 ml) es la siguiente:

- 7,5 microgramos de Hemaglutinina (HA)
- Adyuvante MF59C.1 compuesto de: escualeno (9,75 miligramos), polisorbato 80 (1,175 miligramos) y trioleato de sorbitán (1,175 miligramos).

Se presenta en envases multidosis de 10 dosis (con 50 mcg de tiomersal) y habrá también presentación monodosis, sin tiomersal) (jeringa precargada y vial monodosis)

### **Uso en diferentes grupos de edad.**

Las dos FT, en la sección 4.2 (posología y forma de administración) incluyen un texto general explicando que la posología está basada en la experimentación clínica realizada con la vacuna A (H5N1) y que en el caso de Pandemrix está además soportada por datos clínicos limitados obtenidos en adultos sanos de 18-60 años de edad con la nueva cepa A (H1N1).

En estos momentos la FT de Focetria no incluye ningún dato con la nueva cepa.

En ambas FT se menciona que la información se actualizará según se disponga de más datos clínicos.

Para la evaluación de la inmunogenicidad, los estudios efectuados en los distintos grupos de edad han tenido en cuenta los tres criterios que la EMEA estableció para la aprobación de las variaciones anuales de las vacunas estacionales recogidas en la Directriz "Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines" (CPMP/BWP/214/96) y que se resumen en la siguiente Tabla:



	18-60 años	>60 años
Tasa de seroprotección	>70%	>60%
Tasa de seroconversión	>40%	>30%
Factor de seroconversión	>2.5	>2

*Nota: Para la autorización de la variación es necesario el cumplimiento de al menos uno de los tres criterios para cada grupo de población.*

- **Menores de 6 meses de edad.**

Ninguna de las dos vacunas se ha ensayado en niños por debajo de 6 meses de edad y este hecho se refleja en la FT de la siguiente forma "Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo de edad". Este es el único grupo de edad para el que la vacuna no está recomendada.

- **Población de 6 meses a 17 años:**

**Focetria (H5N1)** se ha ensayado en niños desde 6 meses a 17 años de edad (ver detalles en FT adjunta y en el EPAR). De acuerdo con la FT, en total se ha administrado la vacuna a 471 niños distribuidos de al siguiente manera: 201 niños de 6 a 36 meses, 136 niños de 3 a 9 años, y 134 niños de 9 a 17 años de edad.

Se administraron con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1. La vacuna mostró un buen perfil de inmunogenicidad y de seguridad.

**Con respecto a la inmunogenicidad:** los estudios efectuados tienen en cuenta los tres criterios que la EMEA estableció para la aprobación de las variaciones de las vacunas estacionales recogidas en la Directriz: "Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines" (CPMP/BWP/214/96)

La tasa de seroprotección\*, la tasa de seroconversión\* y el factor de seroconversión\*\* del anticuerpo anti-HA frente a H5N1 hallados por el método SRH se representa en la siguiente Tabla, teniendo en cuenta los distintos grupos de edad:

Edad	Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
6 - 36 meses	Tasa de seroprotección	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
	Tasa de seroconversión	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
	Factor de seroconversión	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)
3 - 8 años	Tasa de seroprotección	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
	Tasa de seroconversión	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
	Factor de seroconversión	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)
9 - 17 años	Tasa de seroprotección	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
	Tasa de seroconversión	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
	Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

\* Medida mediante ensayo SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

Tras la primera vacunación se cumplieron dos de los tres criterios de la EMEA en los distintos grupos de edad y tras la segunda dosis los tres.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda dosis. La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada. El porcentaje de niños que tras la primera o la segunda vacunación presentó fiebre mayor o igual a 38°C, mayor o igual a 39°C, mayor o igual a 40°C respectivamente, se representa en la siguiente Tabla:

Porcentaje de niños que presentaron fiebre tras la primera o segunda administración de Focetria (H5N1)

	Inyección 1	Inyección 2
Niños pequeños (de 6 a 35 meses)		
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Niños (de 3 a 9 años)		
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Adolescentes (de 10 a 17 años)		
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%

Además de los datos proporcionados en la Ficha Técnica, otras dos vacunas; Chiromas (Vacuna de gripe estacional y que posee la autorización de comercialización en España) y Aflunov (Vacuna pre pandémica H5N1, que actualmente se encuentra en proceso de evaluación) contienen el adyuvante MF-59. Se han realizado diversos ensayos clínicos con estas dos vacunas en las que han participado alrededor de 900 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Los datos de reactogenicidad observados en estos ensayos son similares a los detectados con la vacuna Focetria A (H5N1) para este grupo de edad.

Pandemrix A (H5N1). La única información disponible es la que consta en la FT. Se presentan los datos de seguridad e inmunogenicidad en el grupo de 3 a 9 años de edad.

En el ensayo se testaron dos dosificaciones distintas (dosis de adulto de 0, 5 ml y la mitad de dosis 0,25 ml). El número de niños vacunados fue reducido: participaron aproximadamente 100 niños de 3 a 5 años (la mitad de los niños recibieron la mitad de la dosis y la otra mitad recibieron la dosis de adulto) y alrededor de 90 niños de 6-9 años (la mitad de los niños recibió la mitad de la dosis y la otra mitad la dosis de adulto).

Se administraron por tanto, con una separación de tres semanas, dos dosis completas (de adulto) o bien dos dosis de la mitad de dosis de la vacuna Pandemrix A (H5N1).

Con respecto a la inmunogenicidad: La vacuna mostró un buen perfil de inmunogenicidad. La tabla siguiente muestra la respuesta de anticuerpos anti-HA el día 42 y el día 180 después de la administración de la segunda dosis:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004							
	3 a 5 años				6 a 9 años			
	Día 42		Día 180		Día 42		Día 180	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=50	Dosis completa N=29	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43	Mitad de dosis N=44	Dosis completa N=41
Tasa de seroprotección	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasa de seroconversión	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Factor de seroconversión	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

Como se puede observar en la tabla, los datos obtenidos el día 42 (tras la segunda dosis de vacuna), tanto en el grupo de niños al que se le administró la mitad de la dosificación, como en el grupo de niños que recibió la dosificación completa se cumplieron los tres criterios de la EMEA en los dos grupos de edad.

Los datos obtenidos el día 180 de modo general parecen satisfactorios.

**Con respecto a la seguridad:** la frecuencia de reacciones adversas observadas fue mayor en los grupos de niños que recibieron una dosis completa que en los que recibieron la

mitad de la dosis. El porcentaje de niños que presentó fiebre mayor de 38°C y mayor de 39°C fue superior que al administrar Focetria en este mismo grupo de edad.

Reacciones adversas	3-5 años		6-9 años	
	Mitad de dosis	Dosis completa	Mitad de dosis	Dosis completa
Fiebre (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Fiebre (>39°C)				
- frecuencia por dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frecuencia por sujeto	3,9%	10,2%	0%	14,3%

Debido a los pocos datos existentes en este grupo de edad, en la FT se refleja que puede ser suficiente la administración de dos dosis de 0,25 ml de la vacuna, sin embargo queda a criterio de las autoridades oficiales la extrapolación de la dosis a utilizar para niños de 6 meses a 3 años y para los niños de 10 a 17 años. No hay una recomendación expresa de no usar la vacuna en ningún grupo de edad entre 3 y 17 años.

• **Población de 18 a 60 años.**

**Focetria (H5N1):** En la FT de la vacuna Focetria consta que se llevó a cabo un ensayo clínico en el que participaron 486 adultos sanos (constituidos por adultos de 18-60 años y por mayores de 60 años). Se administraron dos dosis de vacuna A (H5N1) con una separación de tres semanas.

**Con respecto a la inmunogenicidad:**

La tasa de seroprotección\*, la tasa de seroconversión\* y el factor de seroconversión\*\* para anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en los adultos medido mediante SRH fueron las siguientes:

	Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Adultos (18-60 años)	Tasa de seroprotección	41% (95% IC: 33-49)	86% (95% IC: 79-91)
	Tasa de seroconversión	39% (95% IC: 31-47)	85% (95% IC: 79-91)
	Factor de seroconversión**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

\* medida mediante ensayo SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

Tras la primera vacunación no se cumplió ninguno de los tres criterios de la EMEA y tras la segunda dosis los tres.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable.

Por otra parte, se han realizado diversos ensayos clínicos con las vacunas Chiromas (vacuna estacional) y Aflunov (vacuna pre pandémica actualmente en evaluación) que contienen el adyuvante MF-59 en las que han participado alrededor de 350 adultos de 18-60 años. Los datos de reactogenicidad observados en estos ensayos son similares a los detectados con la vacuna Focetria A (H5N1) para este grupo de edad.

**Pandemrix A (H5N1).** En la FT de la vacuna Pandemrix A (H5N1) consta que se ha ensayado en más de 5.000 sujetos mayores de 18 años de edad con un perfil satisfactorio de inmunogenicidad y seguridad.

#### **Con respecto a la inmunogenicidad:**

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con ASO3 la respuesta de anticuerpos anti-HA fue la siguiente:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004				
	Pauta 0, 21 días		Pauta 0, 6 meses		
	21 días después de la 1ª dosis N=925	21 días después de la 2ª dosis N=924	21 días después de la 1ª dosis N=55	7 días después de la 2ª dosis N=47	21 días después de la 2ª dosis N=48
Tasa de seroprotección	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasa de seroconversión	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversión	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

Tras la primera vacunación se cumplieron dos de los tres criterios de la EMEA en el grupo en el que se empleó la pauta (0, 21) y uno de ellos en el grupo en el que se empleó la pauta (0, 6 meses) y tras la segunda dosis se cumplieron los tres criterios (independientemente de la pauta utilizada).

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactividad aceptable.

- **Población de mayores de 60 años.**

**Focetria:** En la FT de la vacuna Focetria consta que se llevó a cabo un ensayo clínico en el que participaron 486 adultos sanos (constituidos por adultos de 18-60 años y por mayores de 60 años). Se administraron dos dosis de vacuna A (H5N1) con una separación de tres semanas.

**Con respecto a la inmunogenicidad:**

La tasa de seroprotección\*, la tasa de seroconversión\* y el factor de seroconversión\*\* para anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en sujetos mayores de 60 años mediante SRH fueron las siguientes:

	<b>Anticuerpo anti-HA</b>	<b>21 días después de la 1ª dosis</b>	<b>21 días después de la 2ª dosis</b>
Adultos (> 60 años)	Tasa de seroprotección	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
	Tasa de seroconversión	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
	Factor de seroconversión**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

\* medida mediante ensayo SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

Tras la primera vacunación se cumplieron dos de los tres criterios de la EMEA y tras la segunda dosis los tres.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable.

La vacuna Chiromas (vacuna estacional adyuvada con MF-59) autorizada en 13 países europeos por RM y en otros 13 países desde 1997, ha distribuido más de 40 millones de dosis, sin que haya aparecido ningún problema relevante en relación a la seguridad del adyuvante.

### **Pandemrix.**

#### **Con respecto a la inmunogenicidad:**

152 sujetos mayores de 60 años (estratificados por rangos de edad desde los 61 a los 70 años, desde los 71 a los 80 años y mayores de 80 años) recibieron bien dos dosis simples o bien dos dosis dobles de la vacuna (H5N1) los días 0 y 21. El día 42 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:



Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 años		71 a 80 años		>80 años	
	Dosis única N=91	Dosis doble N=92	Dosis única N=48	Dosis doble N=43	Dosis única N=13	Dosis doble N=10
Tasa de seroprotección	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasa de seroconversión	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversión	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

Tras la segunda vacunación tanto el grupo de sujetos que recibió dos dosis simples como el que recibió dos dosis dobles cumplió con los tres criterios de la EMEA.

Con respecto a la seguridad:

La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable.

En el caso del adyuvante AS03 hay un ensayo clínico en marcha en EEUU con 43.000 personas mayores de 65 años en el que se está probando una vacuna de gripe estacional con este adyuvante. La información disponible hasta la fecha de este ensayo clínico no cuestiona la seguridad del adyuvante.

El uso de ambas vacunas en las personas alérgicas al huevo se realizará siguiendo las indicaciones y precauciones habituales que se tengan protocolizadas para la administración de cualquier otra vacuna con ovoalbúmina.

### **Datos Clínicos con la cepa pandémica (H1N1).**

Pandemrix. Hay datos limitados de un ensayo clínico realizado en 62 personas de 18-60 años utilizando una vacuna que contiene 5,25µg de HA (un 40% más de antígeno que la

presentación que se va a comercializar). Sólo se disponen de datos de inmunogenicidad que se presentan a continuación:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1) 21 días después de la 1ª dosis N=62
Tasa de seroprotección	98,4%
Tasa de seroconversión	98,4%
Factor de seroconversión	41,4

Los datos de inmunogenicidad se analizan teniendo en cuenta los tres criterios de la EMEA en cuanto a tasas de seroprotección, tasas de seroconversión y factor de seroconversión. Estos criterios se establecieron para las vacunas de gripe estacional, no obstante la vacuna Pandemrix A (H1N1) cumple ampliamente los tres criterios. A pesar de lo limitado del estudio y del exceso de cantidad de antígeno utilizado, los datos sugieren que una única dosis pudiera ser suficiente para el grupo de edad de 18-60 años (ver 4.2 de FT).

Focetria. No hay ningún dato con la vacuna Focetria. Sin embargo existen datos limitados en personas de 18-60 años con otras vacunas A (H1N1) adyuvadas con MF-59, bien con virus crecido en cultivo de tejidos (Celtura) bien crecido en huevos embrionados (Fluvirin). Los resultados de inmunogenicidad están en línea con los obtenidos con Pandemrix y apunta a que una única dosis podría ser suficiente para este grupo de edad.

Por otra parte, existen datos de otros fabricantes (de origen Chino y Australiano CSL) con vacunas (H1N1 pandémica) no adyuvadas que indican que una única dosis de 15 µg es altamente inmunogénica y de manera similar a las vacunas adyuvadas<sup>50</sup>.

## **Embarazo y Lactancia**

No existen datos de la administración de Focetria y de Pandemrix en embarazadas (5, 6). Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.

Los estudios preclínicos tanto de Focetria como de Pandemrix no indican toxicidad para la reproducción<sup>47,48,51</sup>.

No existen por tanto, datos de la administración de vacunas adyuvadas en embarazadas.

En ambas vacunas se sugiere que para la vacunación de embarazadas se deberán tener en cuenta las recomendaciones oficiales<sup>47,48</sup>.

## **Excipiente: Tiomersal**

La vacuna Pandemrix, se presenta sólo en viales multidosis, mientras que Focetria se presenta en viales multidosis y en jeringa precargada y viales monodosis. Las presentaciones monodosis no utilizan tiomersal como conservante mientras que las presentaciones multidosis utilizan tiomersal en ambos casos. El tiomersal se utiliza en vacunas desde hace mucho tiempo como conservante. Basado en amplios estudios de la OMS y del Instituto de Medicina de los EEUU y de la EMEA hay evidencias que rechazan una relación causal entre las vacunas conteniendo tiomersal y el autismo. Publicaciones adicionales han demostrado la falta de asociación entre el tiomersal y alteraciones en el desarrollo neurológico. No obstante, la EMEA recomienda ir reduciendo la utilización de tiomersal en las vacunas.

### **Coadministración e intercambiabilidad**

LA FT de Pandemrix indica que “no hay ningún dato de coadministración de Pandemrix con otras vacunas”.

La FT de Focetria menciona que “Los datos obtenidos tras la coadministración de una vacuna estacional (no adyuvada) y de Focetria A (H5N1) no sugirieron ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria generada por ninguna de las dos vacunas, ni se observaron diferencias en el número de reacciones adversas graves. Sin embargo, hay que precisar que estos datos se obtuvieron coadministrando una vacuna estacional no adyuvada con una vacuna A (H5N1) y que sin embargo, pudiera ocurrir un fenómeno de interferencia al ser la vacuna pandémica A (H1N1). Además, los datos no permiten ninguna extrapolación en el caso de que la vacuna estacional fuera adyuvada.

Con respecto a la intercambiabilidad, no existen datos sobre seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad entre las dos vacunas pandémicas A (H1N1).

### **Adyuvantes**

Existen pocos datos de la utilización de los dos adyuvantes en niños y en embarazadas. Sin embargo, existe una amplia experiencia en la utilización de uno de ellos (MF.59) en mayores de 65 años, por estar incluido en una de las vacunas estacionales (Chiromas).

### **Planes de Gestión de Riesgos**

Todas las vacunas autorizadas mediante un procedimiento centralizado asumen un Plan de Gestión de Riesgos en el que se recogen una serie de compromisos para llevar a cabo la vigilancia postautorización:

- La compañía se compromete a llevar a cabo un estudio durante el inicio de la campaña de vacunación en el que participarán más de 9000 pacientes que abarquen a todos los grupos de edad.

- Cada mes se emite un informe de seguridad, PSUR (Simplified Periodic Safety Update Report) en el que se recogen todas las reacciones adversas notificadas por los pacientes o por los profesionales sanitarios.

- Las reacciones adversas que han sido identificadas en vacunas de similares características, así como las reacciones adversas que tengan un especial interés (p.e. desórdenes neurológicos) serán especialmente monitorizados.

- Para grupos específicos como embarazadas, niños e inmunodeprimidos existirá una monitorización específica, se utilizarán registros establecidos o de nueva creación y se establecerán redes entre los profesionales sanitarios.

Los Estados Miembros y la EMEA detectarán cualquier cambio en el perfil de seguridad de la vacuna teniendo en consideración las distintas fuentes de datos disponibles. La EMEA emitirá un informe de seguridad semanal para cada vacuna basado en la información comunicada a través de la base de datos de la EMEA para efectos adversos (EudraVigilance) y será enviado a todos los Estados Miembros.

Por otra parte, la EMEA y ECDC han diseñado la Estrategia Europea para la vigilancia del riesgo-beneficio de las Vacunas Gripe A (H1N1) (aprobada por el CHMP en la última reunión de septiembre de 2009) en la que se describen las actividades que se deben llevar a cabo en relación a la administración de estas vacunas en la Unión Europea, los papeles y responsabilidades de todas las partes (Compañías, Estados Miembros, Agencias Europeas, Instituciones de Salud Pública, Centros de investigación), estudios que deben realizarse de manera que se asegure una evaluación continua de la seguridad y de la efectividad de las mismas.

Es importante añadir que el CHMP está en permanente comunicación con otras instituciones internacionales de países como Estados Unidos, Canadá, Australia y Japón, con el objetivo de facilitar una rápida detección y evaluación de cualquier aspecto que afecte al balance del riesgo-beneficio de estas vacunas.



## ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN Y CONSIDERACIONES DESDE EL PUNTO DE VISTA DE SALUD PÚBLICA

La vacunación frente a la gripe estacional o frente a la gripe pandémica de las personas que presentan un mayor riesgo de padecer complicaciones graves y las personas que prestan servicios esenciales a la comunidad es uno de los componentes más importantes de la estrategia de Salud Pública para evitar o mitigar la morbilidad y la mortalidad asociada a la gripe.

Desde una perspectiva poblacional los dos grandes aspectos de la vacunación antigripal son la efectividad y la seguridad.

Aunque, como es evidente, no se dispone hasta la fecha de estudios de efectividad de la vacuna frente al virus pandémico (H1N1) 2009, es altamente probable que se comporte de manera similar a como lo hace la vacuna estacional, ya que en los análisis preliminares de inmunogenicidad la vacuna adyuvada<sup>50</sup> y la no adyuvada<sup>52</sup> han mostrado una respuesta inmune postvacunal semejante. En cualquier caso, el Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) ha establecido un programa (I-MOVE) para monitorizar la efectividad de la vacuna estacional y pandémica que, con unas ligeras variaciones, servirá para estimar precozmente la efectividad de las vacunas pandémicas<sup>9,53</sup>.

Varios estudios han documentado la efectividad de la vacuna antigripal estacional en adultos sanos y en poblaciones de riesgo. En el primer grupo la vacunación se asocia con menores tasas de gripe confirmada por laboratorio (-63% a -80%)<sup>53</sup> y de enfermedad tipo gripal (-17% a -41%)<sup>54</sup>, mientras que en el segundo la recepción de la vacuna antigripal se asocia con una reducción de visitas al sistema sanitario, de hospitalizaciones por problemas cardiorrespiratorios agudos y de muerte por cualquier causa<sup>55</sup>.



Las vacunas antigripales estacionales de uso en España son muy seguras en niños y en adultos, pudiendo provocar, en ocasiones, reacciones leves y transitorias<sup>56</sup>. También son seguras aquellas que incluyen un adyuvante, basado en emulsiones de aceite en agua, como potenciador de la respuesta inmune, constatada tras la administración, en personas mayores de 65 años, de millones de dosis de vacuna adyuvada con MF59 o en miles de individuos adultos con AS03<sup>57</sup>.

En función del conocimiento actual de la epidemiología de la pandemia gripal los objetivos de la vacunación en España, y a expensas de ulteriores modificaciones en los grupos seleccionados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), son los de la mitigación directa al ofertar la vacuna a aquellos individuos de alto riesgo de padecimiento de enfermedad grave, los de proteger y asegurar la capacidad general de respuesta a la pandemia y los de proteger la integridad de las infraestructuras críticas para el funcionamiento del país. Con el cumplimiento de estos objetivos se conseguirá: a) reducir la mortalidad, b) reducir el número de casos graves y las hospitalizaciones asociadas, c) reducir el riesgo de transmisión de la gripe de los sanitarios a los pacientes de riesgo, y d) asegurar que se presten los servicios sanitarios y los esenciales a la comunidad<sup>9</sup>.

En base a esos objetivos, y en tanto en cuanto la situación epidemiológica no se modifique, los grupos prioritarios para recibir la vacuna pandémica aprobados por el CISNS en su reunión del 22 de octubre de 2009 son los siguientes:

- Trabajadores socio-sanitarios, que incluyen los siguientes subgrupos:
  - Todos los trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada.
  - Personal empleado en residencias de la tercera edad y en centros de atención a enfermos crónicos que tengan contacto continuo con personas vulnerables.

- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, que incluyen los siguientes subgrupos:

- Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
- Bomberos.
- Servicios de protección civil.
- Personas que trabajan en los teléfonos de los servicios de emergencias sanitarias.
- Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.

- Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica especial, tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico (H1N1) 2009. Estas condiciones clínicas son:

- Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión).
- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente).
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico.
- Insuficiencia renal moderada-grave.
- Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves.
- Asplenia.
- Enfermedad hepática crónica avanzada.
- Enfermedades neuromusculares graves.
- Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes).
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40).

- Niños/as y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.

- Mujeres embarazadas.

Especial mención merece la vacunación del personal sanitario en contacto directo con enfermos y la de embarazadas.

En los sanitarios el objetivo de la vacunación es triple, por una parte evitar la transmisión y el contagio del virus a sus colegas y a los pacientes, especialmente a aquellos de alto riesgo en los que por su condición clínica la respuesta a la vacuna puede ser subóptima<sup>58</sup>. Su efectividad en la prevención de la gripe confirmada serológicamente en este colectivo puede alcanzar hasta el 85%-90%<sup>59</sup>. Por otra evitar el absentismo como trabajadores esenciales para el mantenimiento de la infraestructura sanitaria, y en último lugar para evitar el “presentismo” en el que los no muy enfermos siguen trabajando<sup>60,61</sup>.

En relación al otro grupo, el de las embarazadas, varios trabajos han puesto de manifiesto que el padecimiento de la gripe estacional se acompaña de un incremento de la morbimortalidad respecto de las mujeres no embarazadas<sup>62,63</sup>, hecho también constatado en pandemias precedentes<sup>64</sup>. Ello es debido a los numerosos cambios fisiológicos cardiovasculares, respiratorios e inmunológicos, entre otros<sup>65</sup>. El riesgo tras el padecimiento de la gripe estacional aumenta a medida que aumenta el trimestre de gestación (odds ratios de 1,06 a 4,67 durante las primeras 7 semanas y en la 37 a 42, respectivamente) y se incrementa en las mujeres que además tienen comorbilidad acompañante (odds ratio de 1,7 y de 5,1 en el primer y tercer trimestre, respectivamente)<sup>62</sup>. En la actual pandemia por virus pandémico (H1N1) 2009 las gestantes tienen un riesgo relativo de 4,3 de ser hospitalizadas respecto de la población general<sup>66</sup>.

Los datos publicados apuntan a que la vacuna antigripal no adyuvada es segura administrada durante la gestación<sup>56,67,68,69</sup>. Los análisis postcomercialización en Estados Unidos tras la administración de dos millones de dosis de vacuna estacional en embarazadas así lo corroboran<sup>70</sup>. También es efectiva en reducir procesos respiratorios febriles en la embarazada<sup>71</sup>.

Existen varios motivos por los que el CISNS no ha decidido incluir, en el contexto actual, la vacunación frente a la gripe pandémica en niños sanos:

- Aunque las tasas de incidencia son altas en niños, al igual que ocurre con la gripe estacional, las hospitalizaciones y fallecimientos suelen registrarse en aquellos con patologías crónicas graves basales<sup>25,72</sup>
- Los países de nuestro entorno que ya han decidido los grupos a vacunar, Reino Unido, Suecia y Holanda, no incluyen a la población infantil sana. Incluso el ECDC no incluye a este grupo etario como de alto riesgo, sino en el que se puede valorar la vacunación por su efecto amplificador y para obtener cierto grado de inmunidad comunitaria. A este respecto destacar que la OMS estima que se deben de alcanzar coberturas entre el 50%-70% en niños para disminuir la transmisión<sup>41</sup>, objetivo este de difícil consecución dada la complejidad logística de la medida y las características clínicas actuales de la enfermedad. Por otra parte no se ha demostrado esa inmunidad indirecta en menores de 6 meses en los que es mayor el riesgo de un cuadro gripal grave<sup>73</sup>.
- Existen pocos datos específicos por edad de la eficacia de la vacuna antigripal estacional en preescolares, especialmente entre 1 y 2 años y no existen datos de eficacia en menores de 1 año<sup>73,74</sup>.
- En el momento actual, los datos de seguridad en niños con las vacunas adyuvadas que están autorizadas por la Comisión Europea son limitados<sup>70</sup>.

- Por último, la vacunación de niños sanos frente a la gripe pandémica generaría graves problemas de comunicación con el público en tanto en cuanto no vacunamos sistemáticamente frente a la gripe estacional, cuyo comportamiento clínico-epidemiológico es similar o ligeramente más grave que el de la gripe pandémica actual.

En estos momentos, no se considera necesaria la vacunación con la vacuna pandémica a la población sana mayor de 64 años ya que, aunque este grupo poblacional se configura como diana dentro de las estrategias vacunales antigripales estacionales, el conocimiento actual de la epidemiología de la gripe pandémica (H1N1) 2009, indica una escasa presencia de casos en este grupo, probablemente debido a una exposición pasada de esas personas a virus con características genéticas y antigénicas similares a los pandémicos, tal como refieren varios autores<sup>75,76,77</sup>.

Respecto de las estrategias previstas para captar y vacunar a la población de alto riesgo se plantea la utilización de medios de comunicación de masas, de sistemas de comunicación por telefonía móvil y mediante la Historia Clínica Informatizada de las personas con diagnósticos de morbilidad incluida en los grupos definidos previamente.

El establecimiento de estrategias para vacunar a los individuos de alto riesgo cuya atención sanitaria se provee por parte del sector privado dependerá de las características y de la organización en cada una de las Comunidades Autónomas.

Por lo expuesto, desde la perspectiva de Salud Pública, y teniendo en cuenta que todavía hay determinadas incertidumbres que se irán despejando en breve, la vacunación en la población de alto riesgo reducirá el riesgo de infección, el de morbilidad grave y el de mortalidad, mientras que la vacunación de los trabajadores sanitarios y de servicios esenciales mantendrá la máxima operatividad del sistema durante la pandemia.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

**1.** Teniendo en cuenta que existen datos científicos, en especial referentes a estudios clínicos que están todavía en marcha y que podrían afectar a aspectos tan relevantes como la posología de las vacunas pandémicas, el grupo de trabajo que ha elaborado estas recomendaciones se constituirá de modo permanente para valorar los nuevos datos que se aporten y que puedan influir sobre las recomendaciones aquí establecidas. A este grupo se añadirá un miembro de la División de Farmacovigilancia de la AEMPS y un miembro de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Política Social. Además, el grupo deberá valorar la modificación de estas recomendaciones en el caso de cambios sustanciales de la epidemiología de la enfermedad, por lo que se deberán seguir de manera precisa los datos de vigilancia epidemiológica y virológica.

**2.** Por parte de la AEMPS, en su página web (<http://www.agemed.es/>), se mantendrán al día los sucesivos cambios que se introduzcan en las Fichas Técnicas de las vacunas pandémicas.

**3.** Este documento se completará con sucesivas ampliaciones de datos referentes a las nuevas vacunas autorizadas y a la evolución de la epidemiología de la pandemia y se incorporarán a las estrategias de vacunación actualmente recomendadas en España.

**4.** Recomendaciones de vacunación. En base a la situación epidemiológica actual y las indicaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de acuerdo con los datos existentes en este momento, y tomando en consideración las expectativas existentes de nuevos datos, se hacen las siguientes recomendaciones:

**4.1.** Los grupos prioritarios seleccionados para recibir la vacuna pandémica son:

- Trabajadores socio-sanitarios.
- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales.
- Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica especial, tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico (H1N1) 2009.
- Mujeres embarazadas.

**4.2.** Se recomienda la vacunación de los niños cuya edad esté comprendida entre 6 meses y 17 años pertenecientes a los grupos antes mencionados con la vacuna pandémica Focetria A (H1N1) en presentación en monodosis. Los datos preliminares indican que las reacciones adversas en niños son menores que las producidas por Pandemrix, lo que es un motivo adicional para utilizar Focetria A (H1N1) en este grupo de edad. Hacia finales del mes de octubre o principio de noviembre se conocerá si se puede utilizar únicamente una dosis en algún tramo de edad o en todo este grupo para completar la vacunación.

**4.3.** Se recomienda la vacunación de los adultos de 18-60 años pertenecientes a los grupos antes mencionados, preferentemente con la vacuna pandémica Pandemrix. En el momento actual ya se dispone de información para utilizar una única dosis de esta vacuna en este grupo de edad.

**4.4.** Se recomienda la vacunación de los mayores de 60 años pertenecientes a los grupos de riesgo, preferentemente con la vacuna pandémica Focetria, debido a la experiencia existente de administración de vacuna frente a gripe estacional con el mismo adyuvante MF59 (Chiromas) en este grupo de población

(mayores de 65 años), sin que se haya detectado ningún problema relevante en relación a la seguridad del adyuvante en dicha población. En los estudios que se están realizando podría encontrarse evidencias de que una sola dosis fuera suficiente en este tramo de edad o para parte de él. Estos estudios se podrán valorar a finales de octubre o principios de noviembre.

**4.5.** Se recomienda la vacunación de embarazadas con una vacuna pandémica, sin adyuvante y a ser posible sin tiomersal. En el momento actual se están haciendo gestiones para obtener suficientes dosis. Para la obtención de vacunas con esas características se están valorando tres alternativas:

- La posibilidad de la obtención de vacunas procedentes de EEUU por la vía de “medicación extranjera”: vacuna de Novartis sin adyuvante.
- La vacuna pandémica sin adyuvante de la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD que, mediante un procedimiento acelerado de reconocimiento mutuo creado específicamente para estas situaciones, ha presentado la solicitud de autorización y se encuentra en fase de ensayos clínicos. Esta será muy probablemente la vacuna que se utilice en la vacunación de embarazadas.
- La posibilidad de adquirir la vacuna pandémica Celvapan autorizada por procedimiento centralizado.

**4.6.** De acuerdo con la información disponible es previsible que una adecuada protección se consiga con la administración de una sola dosis de vacuna. Por ello en este momento se recomienda la administración de una sola dosis de vacuna para todos los grupos de edad. En el caso de la población adulta (de entre 18 y 60 años de edad) la información sobre la administración de una única dosis de vacuna es definitiva. Si alguno de los estudios en marcha aconsejará la administración



de dos dosis para alguno de los otros tramos de edad, este hecho se advertiría adecuadamente antes del inicio de la campaña de vacunación o en todo caso antes de que correspondiera la administración de la segunda dosis.

**4.7.** Los únicos datos de administración concomitante existentes se refieren a la administración de la vacuna pandémica H5N1, en el caso de Focetria, con una vacuna estacional de subunidades no adyuvada. No existen datos de la administración concomitante de la vacuna pandémica Pandemrix A (H1N1) con ningún tipo de vacuna estacional.

La administración concomitante, o en fechas próximas, de Pandemrix o Focetria con vacunas estacionales adjuvadas (con MF59) no se recomienda. En estos casos la administración debe distanciarse al menos dos o tres semanas de acuerdo con las recomendaciones de la EMEA. En los otros casos se podrá administrar las vacunas antigripales de modo concomitante o con cualquier separación.

**4.8.** La administración concomitante con otras vacunas incluidas en los programas de inmunización de rutina, en términos generales y debido a la falta de datos específicos, no se recomienda y muy especialmente ante vacunas complejas y/o adyuvadas (vacuna frente al virus del papiloma humano adyuvada con AS04), debiendo transcurrir un periodo mínimo de 3 semanas entre ambas vacunas.

**4.9.** El momento del inicio de la Campaña de vacunación estará condicionado por la llegada de los primeros datos de los ensayos clínicos correspondientes a las vacunas pandémicas A (H1N1) y por el número de dosis de vacuna que vayan entrando en España. En función de los resultados observados, en el caso de Focetria, se confirmará la necesidad de administrar una o dos

dosis de vacuna. Para la vacuna Pandemrix ya se ha confirmado que la administración de una única dosis es suficiente en el grupo de 18 a 60 años (apartado 4.3).

**5.** El grupo redactor de estas recomendaciones elaborará un documento adicional sencillo y claro dirigido a los profesionales sanitarios, en el que se recuerde que las Compañías farmacéuticas que distribuyan las vacunas pandémicas lo deberán hacer de acuerdo con el artículo 45. Recomendaciones de uso del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en la reunión celebrada el 22 de octubre de 2009, ha acordado que la campaña de vacunación pandémica se inicie en todo el territorio del Estado el 16 de noviembre de 2009, incluyendo los grupos prioritarios y las recomendaciones de vacunación que figuran en el presente documento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th Edition. American Public Health Association 2008.
2. Smeeth L, Thomas S, Hall A, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Eng J Med* 2004. 351: 2611-2618.
3. Warren-Gash Ch, Smeeth L, Hayward A. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009. 9: 601-610.
4. Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB, Levandowski RA. Vacunas antigripales inactivadas. En: Plotkin, Orenstein, Picazo. Vacunas, edición española. 2009.
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerg Infect Dis* 2006. 12: 9-14.
6. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006. 12(1): 15-22.
7. Viboud C et al. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smouldering pandemic. *J Infect Dis* 2005. 192(2): 233-48.
8. Snacken R, Kendal AP, et al. The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong, 1997. *Emerg Infect Dis* 1999. 5: 195-203.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic. ECDC Interim Guidance. Stockholm, August 2009.. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908\\_GUI\\_Pandemic\\_Influenza\\_](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_)

Vaccines\_during\_the\_H1N1\_2009\_Pandemic.pdf [última consulta 2 octubre 2009].

10. Stuart-Harris CH. Epidemiology of influenza in man. *Br. Med. Bull* 1979. 35: 3-8.
11. Pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization. Global alert and response. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html> [última consulta 2 octubre 2009].
12. Dunham EJ, Dugan VG, Kaser EK, Perkins SE, Brown IH, Holmes EC, Taubenberger JK. Different evolutionary trajectories of European avian-like and classical swine H1N1 Influenza A viruses. *J Virol* 2009. 83(11): 5485-5494.
13. Garten RJ, Davis CT, Russel CA, et al. Antigenic and Genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Scienceexpress*, 22 May 2009. *Science*. 1176225. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/rapidpdf/1176225v1.pdf> .
14. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghwani J, Bhatt S, Peiris JS, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009 Jun 11. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v459/n7250/pdf/nature08182.pdf>.
15. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med*. 2009. 361(2): 115-9.
16. Adiego B; Omeñaca M; et al. Human case of swine influenza A (H1N1), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill*. 2009. 14(7). pii: 19120. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N07/art19120.pdf>.

17. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Vigilancia epidemiológica de casos humanos de infección por virus pandémico (H1N1) 2009. 9 de septiembre de 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/VigilanciaVirusPandemico2009.pdf>.
18. Mantenimiento de la vigilancia de gripe estacional a través del Sistema de Vigilancia de Gripe en España. CNE (ISCIII), Ministerio de Ciencia e Innovación y Ministerio de Sanidad y Política Social. Última actualización: 09 de septiembre de 2009. Disponible en: [http://www.sensefums.com/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ANEXOIProtocolo\\_MantenimientoVigilanciaGripe\\_SVGE\\_v4\\_140709.pdf](http://www.sensefums.com/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ANEXOIProtocolo_MantenimientoVigilanciaGripe_SVGE_v4_140709.pdf)
19. Surveillance of communicable diseases in the European Union. A long-term strategy: 2008–2013. ECDC 2008. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/Key%20Documents/08-13\\_KD\\_Surveillance\\_of\\_CD.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/Key%20Documents/08-13_KD_Surveillance_of_CD.pdf)
20. Surveillance and studies in a pandemic in Europe. Technical report. ECDC June 2009. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906\\_TER\\_Surveillance\\_and\\_Studies\\_in\\_a\\_Pandemic\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906_TER_Surveillance_and_Studies_in_a_Pandemic_in_Europe.pdf)
21. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Casos humanos de gripe por virus pandémico (H1N1) 2009. Análisis descriptivo de las agrupaciones de casos en España. 25-09-2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informeBrotos090925.pdf> [última consulta 5 octubre 2009).
22. Vigilancia de la gripe en España. Semana 19/2009. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.

23. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Casos humanos graves de infección por virus pandémico (H1N1) 2009 en España. Ministerio de Sanidad y Política Social [documento en elaboración. Estará disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/analisisCasos.htm>].
24. Encuesta Nacional de Salud 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/>.
25. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Casos humanos de gripe por virus pandémico (H1N1) 2009. Análisis descriptivo de los casos fallecidos en España. 24-09-2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/informacionFallecidosH1N1090924.pdf> [última consulta 5 octubre 2009].
26. HPA Weekly National Influenza Report 24 September 2009 (Week 39). Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1243928258560>).
27. EuroFlu -Weekly Electronic Bulletin Week 38: 14/09/2009-20/09/2009. Influenza activity above baseline level in two countries in wk38/2009. 25 September 2009, Issue N° 324. Disponible en: [http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi)).
28. WHO. Pandemic (H1N1) 2009 - update 67. Disponible en: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_25/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_25/en/index.html).
29. EuroFlu - Weekly Electronic Bulletin Week 38: 14/09/2009-20/09/2009. Influenza activity above baseline level in two countries in wk38/2009. 25 September 2009, Issue N° 324. Disponible en: [http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).

30. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Update: Influenza Activity - United States, April-August 2009. September 18, 2009. 58(36):1009-1012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5836a6.htm>.
31. CDC. H1N1 Flu. 2009 H1N1 Flu: Situation Update, September 25, 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/update.htm>.
32. Summary of FluWatch Findings for the Week ending September 19, 2009. Disponible en: [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w37\\_09/index-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w37_09/index-eng.php).
33. Página oficial del Ministerio de Salud de Argentina, sobre la pandemia de influenza. Influenza pandémica (H1N1) 12-09-2009. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/archivos/12-09-09%20INFORME%20INFLUENZA%20PANDEMICA%20\\_H1N1\\_.pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/12-09-09%20INFORME%20INFLUENZA%20PANDEMICA%20_H1N1_.pdf).
34. Chile. Ministerio de Salud. Informe de prensa 16 de septiembre de 2009. Disponible en: [http://www.pandemia.cl/pagnew/prensa/REPORTE\\_16\\_09\\_09.pdf](http://www.pandemia.cl/pagnew/prensa/REPORTE_16_09_09.pdf)
35. Department of Health and Ageing. Australian Government. Disponible en: <http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/ozflu2009.htm>
36. Nueva Zelanda. Public Health Surveillance. Disponible en: [http://www.surv.esr.cri.nz/virology/influenza\\_weekly\\_update.php](http://www.surv.esr.cri.nz/virology/influenza_weekly_update.php).
37. Public Health Surveillance. Information for New Zealand Public Health Action. Virological Surveillance. Influenza weekly update. Disponible en: [http://www.surv.esr.cri.nz/virology/influenza\\_weekly\\_update.php](http://www.surv.esr.cri.nz/virology/influenza_weekly_update.php).
38. Department of Health and Human Services. Assesment of the 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic on selected countries in the Southern hemisphere: Argentina, Australia, Chile,



New Zealand and Uruguay. White House National Security Council. August 26, 2009. Disponible en: <http://www.flu.gov/professional/global/final.pdf> .

39. ECDC daily update. Pandemic (H1N1) 2009. Update 28 september 2009. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090928\\_Influenza\\_AH1N1\\_Situation\\_Report\\_0900hrs.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090928_Influenza_AH1N1_Situation_Report_0900hrs.pdf) .
40. Nishiura H, Wilson N, Baker MG. Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: preliminary estimate in New Zealand. *N Z Med J* 2009. 122(1299): 73-77.
41. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009. 84: 341-348. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2009/wer8434.pdf> .
42. EMEA Guidelines for development and approval of pandemic influenza vaccines

Guideline on submission of marketing-authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure (CPMP Adopted March 2004) (EMEA/CPMP/4986/03)

Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing-authorisation application (CPMP Adopted December 2008) (EMEA/CPMP/4717/03)

EMEA/PDCO standard paediatric investigation plan for non-adjuvanted or adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic (PDCO adopted June 2009) (EMEA/405779/2009)

Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (CHMP adopted January 2007) (EMEA/CHMP/VWP/263499/2006)

Core SPC for pandemic influenza vaccines (CHMP Adopted July 2009) (EMEA/CHMP/VEG/193031/04)

Risk management plans for pandemic influenza vaccines

CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009) Supersedes EMEA/32706/2007

Disponibles en: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/pandemicinfluenza/mockup.htm> [última consulta 2 octubre 2009].

43. Variación por Reconocimiento Mutuo. Reglamento nº 1084/2003 de la Comisión de 3 de junio de 2003. Artículo 7 "Vacunas de la gripe humana" y Artículo 8 "Situación de pandemia de enfermedades humanas". OCABR of a Pandemic Influenza Vaccine. March 2005.
44. Pandemic Influenza vaccines. EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/annex1.pdf> [última consulta 2 octubre 2009].
45. Guideline on submission on Marketing Authorisation application for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. Disponible en: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf) [última consulta 2 octubre 2009].
46. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 southern hemisphere influenza season. WHO Global Alert and Response. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2010south/en/index.html>.
47. Ficha técnica de Focetria. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/emea-combined-h710es.pdf> [última consulta 26 octubre 2009].

48. Ficha técnica de Pandemrix. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/emea-combined-h832es.pdf> [última consulta 26 octubre 2009].
49. Ficha técnica de Celvapan. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/spc/emea-spc-h982pu17es.pdf> [última consulta 26 octubre 2009].
50. Greenberg ME, Lai M, Hartel G, Wichems Ch, Gittleson Ch, Bennet J et al. Response after one dose of monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine- Preliminary Report .N Engl J Med 2009;361.
51. Mak TK, Mangtani P, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. Lancet Infect Dis 2008; 8: 44-52.
52. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Early results: in children, 2009 H1N1 influenza vaccine works like seasonal flu vaccine. Disponible en: <http://www.nih.gov/news/health/sep2009/niaid-21.htm>.
53. Valenciano M, Ciancio B, Moren A. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. Euro Surveill 2008. 13(43). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N43/art19015.pdf>.
54. Jefferson T, Rivetti D, Di Pietrantonj, Rivetti A, Demicheli V. Vacunas para la prevención de la gripe en adultos sanos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> . (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

55. Vilari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine* 2004;22:3475-3586.
56. Hak E, Busken E, van Essen G, de Bakker D, Grobbee D, Tackx M et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions. The PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-280.
57. Clark T, Pareek M, Hoschler K, Dillon L, Nicholson K, Groth N et al. Trial of influenza A(H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine – preliminary report. *N Eng J Med* 2009 Sep 10. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0907650v1.pdf>.
58. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – report of the extraordinary meeting on the influenza A(H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:305-308.
59. Wilde J, McMillan J, Serwint J, Butta J, O’Riordan M, Steinhoff M. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 1999. 281: 908-913.
60. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable – is it a good use of healthcare resources?: a systematic review of the evidence and a economic evaluation. *Vaccine* 2006. 24: 4212-4221.
61. Poland G, Johnson D. Increasing influenza vaccination rates: the need to vaccinate throughout the entire influenza season. *Am J Med* 2008. 121: S3-S10.
62. Dodds L, McNeil S, Fell D, Allen V, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact on influenza exposure on rates

- of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007. 176: 463-468.
63. Neuzil K, Reed G, Mitchel E, Simonsen L, Griffin M. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998. 148: 1094-1102.
  64. Freeman D, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959. 78: 1172-1175.
  65. Jamieson D, Theiler R, Rasmussen S. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006. 12: 1638-1643.
  66. Jamieson D, Honein M, Rasmussen S, Williams J, Swerdlow D, Biggerstaff M et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009. 374: 451-458.
  67. Muñoz F, Greisinger A, Wehmanen O, Mouzoon M, Hoyle J, Smith F et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005. 192: 1098-1106.
  68. Heinonen O, Shapiro S, Monson R, Hartz S, Rosenberg I, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973. 2: 229-235.
  69. Black S, Shinefield H, France E, Fireman B, Platt S, Shay D et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004. 6: 333-339.
  70. European Medicines Agency. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines. London, 24 September 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>.

71. Zaman K, Roy E, Arifeen S, Rahman M, Raqib R, Wilson E et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Eng J Med* 2009. 359: 1555-1564.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection — United States, April–August 2009. *MMWR* 2009. 58: 941-947.
73. Olin P, Dagan R, Mau J, Navarro Alonso J, Nuorti P, Pfleiderer C et al on behalf of the Scientific Panel on Vaccines and Immunisation. Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. Technical Report. European Centre for Disease Control. Stockholm, January 2007. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0701\\_TER\\_Scientific\\_Panel\\_on\\_Vaccines\\_and\\_Immunisation.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0701_TER_Scientific_Panel_on_Vaccines_and_Immunisation.pdf).
74. Asociación Española de Pediatría. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia. Informe técnico en Pediatría sobre la gripe pandémica A(H1N1). 27 de Septiembre de 2009. Disponible en: <http://www.aeped.es/gripe/index.htm>.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. *MMWR* 2009. 58: 521-524.
76. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler E, Sun H et al. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N Eng J Med* 2009 Sept 10. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/360/25/2605.pdf> .
77. Pérez-Trallero E, Piñeiro L, Vicente D, Montes M, Cilla G. Residual immunity in older people against the influenza A(H1N1) – recent experience in northern Spain. *Euro Surveill.* 2009;14(39):pii=19344. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19344> .

**AUTORES DEL DOCUMENTO “VACUNAS PANDÉMICAS: CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE SU UTILIZACIÓN EN EL CONTEXTO ACTUAL”.**

**Isabel Pachón del Amo, Aurora Limia Sánchez, María Vicente Herrero**

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad y Política Social.

**José Antonio Navarro Alonso**

Región de Murcia.

**Amparo Torrecilla Rojas, Fermín García Rodríguez**

Junta de Andalucía.

**Eliseo Pastor Villalba**

Generalidad Valenciana.

**Amós García Rojas**

Gobierno de Canarias.

**Francisco Salmerón García, Agustín Portela Moreira, Marta Soler Soneira\*.**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad y Política Social.

\*Área Funcional de Sanidad de Valladolid. D.G. Castilla y León.

**Pilar Pérez Breña, Inmaculada Casas Flecha, Francisco Pozo Sánchez**

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

**Amparo Larrauri Cámara, Silvia Jiménez Jorge**

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

*El documento ha sido revisado por los miembros del Subcomité de Vacunas y Antivirales del Plan de Preparación ante una Pandemia de Gripe el 16 de Octubre de 2009.*

### **3. GRUPOS DE PERSONAS PRIORITARIAS PARA RECIBIR LA VACUNA PANDÉMICA APROBADOS POR EL CONSEJO INTERTERRITORIAL (22 DE OCTUBRE DE 2009)**

• **Trabajadores socio-sanitarios**, que incluyen los siguientes subgrupos:

- Todos los trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada.
- Personal empleado en residencias de la tercera edad y en centros de atención a enfermos crónicos que tengan contacto continuo con personas vulnerables.

• **Personas que trabajan en servicios públicos esenciales**, que incluyen los siguientes subgrupos:

- Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
- Bomberos.
- Servicios de protección civil.
- Personas que trabajan en los teléfonos de los servicios de emergencias sanitarias.
- Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.

• **Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica especial, tienen un alto riesgo de complicaciones** derivadas de la infección por el virus pandémico (H1N1) 2009. Estas condiciones clínicas son:

- Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión)



- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente)
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico.
- Insuficiencia renal moderada-grave
- Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves
- Asplenia
- Enfermedad hepática crónica avanzada
- Enfermedades neuromusculares graves
- Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes)
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40)
- Niños/as y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye
  - **Mujeres embarazadas.**

**PERSONAS MENORES DE 6 MESES:** No se pueden vacunar

**PERSONAS MAYORES DE 6 MESES HASTA LOS 17 AÑOS** (no embarazadas).

Se debe emplear FOCETRIA en envases monodosis.

Estos envases monodosis deben de reservarse para los menores de 18 años, por no contener tiomersal.

En mayores de 2 años se empleará una sola dosis por persona. En los menores de 2 años está por determinar si se administrará una o dos dosis.

**PERSONAS DE 18 A 60 AÑOS** (no embarazadas). Una sola dosis por persona.

Se puede emplear FOCETRIA en envases multidosis (recomendado)<sup>1</sup> o PANDEMRIX (éste se puede emplear en grupos grandes ya que una vez reconstituido sólo se conserva 24 horas, tanto dentro como fuera del frigorífico).

**PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS.** Una sola dosis por persona.

Se puede emplear FOCETRIA en envases multidosis por la amplia experiencia que se tiene en emplear vacunas con el adyuvante MF59.

**MUJERES EMBARAZADAS.** Una sola dosis por persona

En ellas se debe de emplear la vacuna sin adyuvante que se indicará oportunamente. Conviene comenzar con los envases unidosis y si estos se acaban se continuará con los multidosis.

**PERSONAS VACUNADAS CON GRIPE ESTACIONAL**

Las personas vacunadas con vacuna antigripal estacional en nuestra Comunidad y que requieran también la vacuna pandémica pueden recibirla simultáneamente. En caso de no recibirlas en la misma visita no es necesario que esperen un tiempo entre ambas.

**VACUNACIÓN CONCOMITANTE CON OTRAS VACUNAS**

La administración concomitante con otras vacunas incluidas en los programas de inmunización de rutina, en términos generales y debido a la falta de datos específicos, no se recomienda y muy especialmente ante vacunas complejas y/o adyuvadas (Cervarix), debiendo transcurrir un periodo mínimo de 3 semanas entre ambas vacunas.

---

<sup>1</sup> La caducidad de Focetria una vez reconstituido es de 28 días.



## **4. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA DE LAS VACUNAS PANDÉMICAS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Fecha: 14 de octubre de 2009 (versión 3.2)

### **INTRODUCCIÓN**

En el presente documento se resumen las actividades de farmacovigilancia que se ha acordado llevar a cabo en España, a través de sus instituciones públicas y coordinadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como contribución al esfuerzo colectivo de identificar y evaluar lo más precozmente posible los riesgos asociados a las vacunas pandémicas frente al virus de la gripe A/H1N1, que se produzcan en la fase posautorización. También se incluyen algunas iniciativas que están en fase de estudio, según se indica.

Así, éste Plan se complementa con los planes de gestión de riesgos que los titulares de la autorización de comercialización se han comprometido a llevar a cabo siguiendo las Recomendaciones del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA) (CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009) *Supersedes EMEA/32706/2007*).

En el Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas pandémicas se han acordado las siguientes iniciativas:

1. Plan para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H).

2. Plan para la notificación específica de sospechas de reacciones adversas graves y médicamente relevantes dentro de los ensayos clínicos en población infantil realizados en España.
3. Registro de Síndrome de Guillain-Barré en adultos, a través de la red de neurólogos coordinada por el Instituto de Salud "Carlos III" (ISCIII).
4. Colaboración con el Consorcio Europeo VAESCO para hacer estimaciones de incidencias basales de acontecimientos de especial interés (AEI), que se realizarán por la AEMPS utilizando la base de datos BIFAP.

#### **PLAN PARA LA NOTIFICACIÓN, MANEJO Y ANÁLISIS DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS COMUNICADAS A TRAVÉS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H)**

Este plan es esencialmente similar al que se aplica para los antivirales y que fue adoptado por el SEFV-H y el Subcomité de Vacunas y Antivirales. Su objetivo es establecer los procedimientos que permitan mejorar la fluidez de la información sobre sospechas de reacciones adversas detectadas por los profesionales sanitarios, en particular de aquellas que se consideran de especial interés. Así mismo, se establecerán los mecanismos para analizar la información y ponerla a disposición de las autoridades sanitarias (Anexo 1).

## **PLAN PARA LA NOTIFICACIÓN ESPECÍFICA DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES Y MÉDICAMENTE RELEVANTES DENTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN POBLACIÓN INFANTIL REALIZADOS EN ESPAÑA.**

En España se están realizando dos ensayos clínicos con la vacuna de GSK en población infantil. Se ha acordado con el promotor unos criterios y un sistema de notificación específicos, de tal manera que se facilite la detección y evaluación precoz de cualquier acontecimiento adverso relevante.

### **ESTUDIO DE VIGILANCIA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**

La AEMPS y el ISCIII han suscrito un convenio de colaboración para activar la red de Vigilancia de Síndrome de Guillain-Barré en adultos (Grupo Español de Estudio Epidemiológico de Síndrome de Guillain-Barré) en la que participan los servicios de neurología de 11 hospitales pertenecientes a 8 Comunidades Autónomas.

La población de referencia de estos hospitales se estima en 3,9 millones, tamaño que se considera suficiente para detectar incrementos de riesgo por encima del nivel basal. En un estudio previo se detectaron 98 casos en un periodo de 2 años (1998-1999), estimándose una incidencia ajustada por la edad de la población europea de 1,26 por 100.000 años-persona (1,83 en hombres y 0,76 en mujeres). En ningún momento del periodo estudiado, el límite superior del intervalo de confianza para el 95% de la incidencia mensual superó el valor de 3 por 100.000 años-persona, razón por la cual se establece este valor como el umbral a partir del cual se consideraría significativo un incremento de riesgo asociado a las vacunas pandémicas.

Los datos de exposición a las vacunas estacionales y pandémicas de las áreas de salud cubiertas por la red serán proporcionados a la AEMPS por los Servicios de Salud Pública de las Comunidades Autónomas respectivas.

## **COLABORACIÓN CON EL CONSORCIO VAESCO PARA LA ESTIMACIÓN DE INCIDENCIAS BASALES DE ACONTECIMIENTOS DE ESPECIAL INTERÉS (AEI) A TRAVÉS DE BIFAP**

El Consorcio VAESCO está constituido por una red de investigadores europeos cuyo interés es la realización de estudios epidemiológicos para la evaluación de la seguridad de las vacunas. Está coordinado por la Brighton Collaboration, una fundación con una gran experiencia en el campo de la seguridad de las vacunas. El Consorcio ha presentado un proyecto al ECDC (Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades) para su financiación que incluye diversas iniciativas, entre las que se encuentra la de realizar estudios epidemiológicos para estimar la incidencia basal de acontecimientos de especial interés (AEI) que eventualmente pudieran notificarse como asociados a la vacuna. Dichas estimaciones servirán para conocer lo que se puede esperar entre la población vacunada y poner en perspectiva la información sobre posibles asociaciones de dichos AEI con las vacunas pandémicas. Los estudios epidemiológicos se van a realizar con diversas bases de datos europeas, entre ellas BIFAP, la base de datos de atención primaria que administra la AEMPS y en la que colaboran unos 1200 médicos procedentes de 9 Comunidades Autónomas.

Los protocolos a aplicar en cada caso se definirán dentro del consorcio. BIFAP cuenta con una población válida para estudios de 1.597.060 personas y un seguimiento medio de 4 años (ver en tabla 1 la distribución por CC.AA.). La viabilidad de BIFAP para producir este tipo de estimaciones basales ha sido evaluada para el Síndrome de Guillain-Barré en la población general, donde se ha estimado una incidencia cruda de 1,51 por 100.000 años-persona en la población general mayor de 20 años, cifra muy próxima a la del registro (1,26 por 100.000 años-persona).

Tabla 1. Población incluida en BIFAP con información válida para estudios, distribuida por edad y por comunidad autónoma.

	Medicina General (>=14a)			Pediatria (<14)		
	Pob BIFAP	Pob INE	Cobertura	Pob BIFAP	Pob INE	Cobertura
ARAGÓN	62.323	1.140.632	5,5%	6.299	156.023	4,0%
NAVARRA	78.038	523.265	14,9%	13.329	82.611	16,1%
MURCIA	124.266	1.169.759	10,6%	16.999	222.358	7,6%
ASTURIAS	155.091	975.696	15,9%	12.175	99.166	12,3%
CANTABRIA	138.255	507.447	27,2%	14.089	65.377	21,6%
MADRID	688.181	5.253.719	13,1%	72.334	827.970	8,7%
LA RIOJA	73.719	269.914	27,3%	9.659	39.054	24,7%
CATALUÑA	95.416	6.228.874	1,5%	13.142	981.634	1,3%
CASTILLA Y LEÓN	22.735	2259042	1,0%	1.010	269.375	0,4%
<b>Población BIFAP</b>	<b>1.438.024</b>	<b>18.328.348</b>	<b>7,8%</b>	<b>159.036</b>	<b>2.743.568</b>	<b>5,8%</b>

Nota: Este documento se actualizará en la medida en que se vayan incorporando nuevas iniciativas.





## **ANEXO I**

### **PLAN PARA LA NOTIFICACIÓN, MANEJO Y ANÁLISIS DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS FRENTE A LA NUEVA GRIPE A /H1N1**

**Sistema Español de Farmacovigilancia Humana  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

El programa básico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H), es el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por parte de los profesionales sanitarios, conocido también como programa de la “tarjeta amarilla” (TA). A los profesionales sanitarios de las 17 Comunidades Autónomas y de las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla se les facilitan formularios en papel, que tienen franqueo en destino, aunque en muchas de las Comunidades Autónomas disponen además de otros sistemas de notificación, como la notificación por vía electrónica a través de las páginas web de las distintas consejerías sanitarias o de las instituciones responsables de la farmacovigilancia, la notificación desde los programas de gestión clínica de los distintos Sistemas de Salud, etc. En la tabla 1 se detallan los datos de contacto de los Centros Autonómicos del SEFV-H. Las vacunas son “medicamentos”, a todos los efectos, por lo que se incluyen en el SEFV-H como el resto de medicamentos autorizados tanto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como por la Comisión Europea de acuerdo con el dictamen de la EMEA.

En el Plan de Farmacovigilancia para las vacunas frente a la nueva gripe A /H1N1 que se utilizan en la profilaxis de la infección por el virus de la gripe A /H1N1, se deben tener en cuenta diversos **aspectos generales**:

- Todos los Centros Autonómicos del SEFV-H tratarán de promover la notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas identificadas por parte de los profesionales sanitarios. Para ello, deben implementarse medidas adicionales para la difusión del programa de notificación espontánea de sospechas de RAM y facilitarles el acceso a las vías de notificación (teléfono, fax, internet, etc.).
- **Quién debe notificar: todos los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, y en particular enfermeros, entre otros) deben** notificar las sospechas de RAM a los Centros Autonómicos correspondientes (ver tabla 1). Tanto los clínicos que atiendan directamente a las personas vacunadas, como los profesionales sanitarios relacionados con la vigilancia epidemiológica, las vacunaciones y salud pública que tengan conocimiento de las sospechas de RAM.
- **Qué notificar:** todo signo o síntoma nuevo que aparezca en una persona que haya recibido alguna dosis de vacuna frente a la nueva gripe A /H1N1 y que no tenga una causa alternativa más probable, constituye una sospecha de RAM que puede ser notificada, aunque no pueda confirmarse. En la farmacovigilancia de las vacunas se amplía el motivo

de notificación a los “acontecimientos adversos ligados a la vacunación (ALVa)”. Así, los ALVa incluyen las RAM y otros eventos relacionados con la inmunización, aunque no estén directamente provocados por la vacuna, p.ej., los errores programáticos (ruptura de la cadena de frío, errores en la preparación de la dosis o error en la vía de administración, etc) que provoquen un efecto adverso.

### **1. Datos de los ALVa:**

Se debe prestar especial atención a la notificación de los siguientes acontecimientos adversos:

- Sospechas de reacciones adversas graves<sup>2</sup>
- Sospechas de reacciones adversas no descritas en la Ficha Técnica.
- Acontecimientos adversos considerados de especial interés (AEI) para la farmacovigilancia de las vacunas frente a la gripe pandémica<sup>3</sup>: neuritis, convulsiones, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré (SGB), parálisis de Bell, alteraciones desmielinizantes, anafilaxia, vasculitis, fallo de la vacunación confirmado con test de laboratorio.

---

<sup>2</sup> En la normativa vigente (RD 13442007) se establecen como RA “graves” aquellas que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores.

<sup>3</sup> CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine. Doc.Ref. EMEA/359381/2009. En la URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/35938109en.pdf>

Para la notificación pueden ser útiles las definiciones de los AEI, anafilaxia, encefalitis, SGB y convulsión, que se encuentran en la página web de la Brighton Collaboration (<http://www.brightnollaboration.org>). Para los casos de fallo de la vacunación, se tendrán en cuenta los requisitos del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de Vacunas de CIOMS/WHO<sup>4</sup>. Se considerarán como AEI, solo los casos de fallos confirmados de la vacunación, cuya descripción en el documento<sup>3</sup> citado es:

*a) Fallo confirmado de la vacunación:* se considera este fallo cuando se diagnostica la nueva gripe A /H1N1 en una persona que ha sido vacunada adecuada y completamente, teniendo en cuenta el periodo de incubación y el tiempo que debe transcurrir para que se alcance protección como resultado de la inmunización. Se requiere la confirmación clínica y de laboratorio de la gripe A /H1N1 pandémica, una vez serotipado el patógeno y los síntomas clínicos sean coincidentes con los de este cuadro.

## **2. Datos de las vacunas:**

Los siguientes datos pueden sufrir modificaciones, por lo que se irán actualizando en posteriores versiones. Las vacunas pandémicas siguientes han solicitado autorización a la EMEA y han recibido la correspondiente opinión favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA:

- 1. Pandemrix® (GSK Biologicals)**
- 2. Focetria® (Novartis Vaccines and Diagnostics)**
- 3. Celvapan® (Baxter)**

---

<sup>4</sup> Concept Paper on Vaccination Failure developed by the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. En la URL: [http://www.cioms.ch/Vaccination\\_failure\\_Position\\_paper\\_final\\_080429.pdf](http://www.cioms.ch/Vaccination_failure_Position_paper_final_080429.pdf)

Las vacunas Pandemrix® y Focetria® han recibido la autorización<sup>5</sup> de la Comisión Europea, con fecha 30-09-09, con la opinión favorable del CHMP, emitida el pasado 24-09-09. La vacuna Celvapan® ha recibido la opinión favorable del CHMP el día 2-10-09.

Las vacunas Focetria® y Pandemrix® contienen “**adyuvantes**” Son compuestos diferentes que se incluyen con las cepas de las vacunas para promover la respuesta inmunológica.

Cada vacuna presenta las siguientes características (estos datos se actualizarán si fuera necesario):

**1. Pandemrix® (GSK):** es una vacuna a base de virus de la gripe fraccionados e inactivados, cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1): (X-179 A), con un antígeno propagado en huevos, adyuvada con AS03 (escualeno, DL--tocoferol y polisorbato 80) y contiene 5 microgramos de tiomersal<sup>6</sup>. Se presenta en envases multidosis (10 dosis de 0,5 ml) con dos viales (vial A con la suspensión del antígeno y vial B con la emulsión del adyuvante) que deben mezclarse. Se recomienda la administración de 2 dosis con un intervalo de por lo menos 3 semanas, por vía intramuscular, en extremidades diferentes. Se seguirán las recomendaciones de la Ficha Técnica autorizada: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17es.pdf> .

---

<sup>5</sup> Pandemic influenza A(H1N1)v vaccines authorised via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines. En la URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>

<sup>6</sup> Tiomersal es un excipiente que actúa como antiséptico y antifúngico, del grupo de los organomercuriales. Puede inducir reacciones de hipersensibilidad.

**2. Focetria® (Novartis):** es una vacuna a base de virus de la gripe fraccionados e inactivados, cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1): (X-179 A), con un antígeno propagado en huevos, adyuvada con MF59C.1 (escualeno, polisorbato 80 y trioleato de sorbitán)<sup>7</sup>. Se presenta en viales multidosis (10 dosis de 0,5ml) que contiene 45 microgramos de tiomersal<sup>5</sup> por dosis. También se presenta en jeringas precargadas con una dosis única de 0,5ml sin tiomersal<sup>5</sup>. Se recomiendan dos dosis con un intervalo de por lo menos 3 semanas, por vía intramuscular. (en músculo deltoides). Se seguirán las recomendaciones que se describen en la Ficha Técnica: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/spc/emea-spc-h385es.pdf>

**3. Celvapan® (Baxter):** es una vacuna a base de virus inactivado, con un antígeno propagado en líneas celulares Vero, de cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1), sin adyuvante. Se presenta en viales multidosis (con 10 dosis de 0,5 ml). Se recomiendan dos dosis con intervalo de al menos 3 semanas, por vía intramuscular (en músculo deltoides). Se seguirán las recomendaciones descritas en la Ficha Técnica: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/spc/emea-spc-h982pu17es.pdf>

**En un futuro inmediato, otras vacunas se podrán autorizar por otros procedimientos de registro, del tipo de Reconocimiento mutuo o Nacional, como:**

---

<sup>7</sup> Novartis tiene también en desarrollo una vacuna crecida en cultivos de tejidos que está siendo evaluada en Alemania por un procedimiento nacional y que probablemente contendrá también el mismo adyuvante.

**1. Vacuna de Sanofi Pasteur MSD:** se sabe que están desarrollando dos vacunas, con o sin adyuvante (AF03).

En las notificaciones (TA) de los ALVa o RAM se deberá indicar con claridad:

- **nombre comercial** de la vacuna (Pandemrix®, Focetria®, Celvapan®, etc), indicando el **tipo de presentación** (multidosis o jeringa precargada).
- **número del lote** que figura en el envase utilizado en la vacunación. (**Nota:** es imprescindible indicar la marca de la vacuna para indicar el lote administrado, ya que anotar un número de 'lote' sin la marca de vacuna, no sirve en absoluto para identificarlo).
- **vía de administración inyectable.**
- **dosis de vacuna administrada:** en caso de administración previa de alguna dosis de la vacuna frente a la nueva gripe A/H1N1, indicar la fecha de administración, nombre comercial y lote de la misma.
- **si ha recibido otra vacunación**, p.ej., vacuna de gripe estacional 2009-2010, se deben incluir los datos correspondientes (marca de la vacuna, lote y fechas de vacunación).

**3. Datos de los pacientes o personas que presentan los ALVa:**

Además de los datos que se contemplan en la TA de la persona que ha sido vacunada, como el sexo, la edad, los datos



relevantes de su historia clínica o enfermedades concomitantes, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- si una mujer **embarazada** vacunada presenta un ALVa (incluidos, embarazo ectópico, aborto espontáneo, muerte del feto, malformación congénita) se deberá incluir en la TA el dato de la semana de gestación en la que recibió la/s dosis de vacuna/s, y la fecha o semana de gestación en la que se manifiestan los efectos adversos.
- si un **niño** vacunado presenta un ALVa, se deberán incluir en la TA datos del **peso** y la **altura** en niños pequeños, y la **edad exacta** en la que recibió la vacuna y en la que presentó el ALVa siguiendo las siguientes recomendaciones<sup>8</sup>:
  - si ha sido prematuro (gestación de 28 semanas o menos),- neonato (< 28días): indicar número de 'días',
  - niños de 28 días a 23 meses: indicar número de 'meses y días',
  - niños de 2 a 11 años y adolescentes (12 a 18 años): indicar número de 'años y meses'.
- si la persona vacunada está, o ha estado recientemente, en tratamiento con **inmunosupresores**, se debe describir en la TA, ya que la respuesta a la inmunización puede ser menor de la esperada.

---

<sup>8</sup> Guideline on conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by Paediatric Population, 25 January 2007, Doc Ref. EMEA/CHMP/phvwp/235910/2005-rev.1. En la URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf>.

- **Cómo notificar:** se utilizará cualquiera de los medios disponibles en cada Comunidad Autónoma (habitualmente las 'tarjetas amarillas'), aunque en este caso serían de elección las vías de notificación más rápidas, como la vía electrónica o el fax. Excepcionalmente, en el caso de la notificación de una sospecha de RAM o ALVa grave<sup>1</sup> que no admita demora, y si no se tiene acceso a otra vía de notificación, se utilizará la notificación por teléfono, que será posteriormente validada mediante la cumplimentación del formulario estándar del SEFV-H. En éste último caso es especialmente importante la identificación completa del notificador y los datos de contacto.
- **Proceso de evaluación:** los Centros Autonómicos del SEFV-H llevarán a cabo la evaluación de los casos de sospechas de RAM en el menor tiempo posible, dando prioridad a la evaluación y carga en la base de datos "Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas" (FEDRA) de los casos **graves, y en particular a los AEI**. Se establecerán grupos de trabajo dentro del SEFV-H para la identificación de las posibles señales. Las señales detectadas serán evaluadas por el SEFV-H a través del área de trabajo en intranet "e-Room" y, en caso necesario, en el seno de su Comité Técnico y en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS. Todas las señales que se consideren relevantes se transmitirán a los órganos responsables de la Unión Europea siguiendo los procedimientos de gestión de señales establecidos en el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA (Agencia

Europea de Medicamentos). Para el análisis completo de las señales con vacunas se utilizarán las recomendaciones de la directriz adoptada recientemente por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) a este respecto<sup>9</sup>.

- **Información:** los Centros Autonómicos del SEFV-H utilizarán los medios de los que dispongan (páginas web, correo postal o electrónico, boletines electrónicos, etc.) para difundir información sobre la seguridad de las vacunas pandémicas, así como para resolver consultas de los profesionales sanitarios.

Además, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS revisará la base de datos FEDRA de forma semanal y elaborará informes con datos agregados de manera periódica que distribuirá a la red de Centros del SEFV-H y a las unidades de Salud Pública de las CCAA con objeto de que la información suministrada desde todas las unidades sea uniforme. En caso necesario, se valorará la elaboración de Notas Informativas de comunicación de riesgos, según el procedimiento establecido en la AEMPS<sup>10</sup>.

Los datos de *exposición* a las vacunas se proporcionarán por las Unidades de Salud Pública de las CCAA, coordinados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad

---

<sup>9</sup> Guideline on the conduct of Pharmacovigilance for Vaccines for Pre- and Post-Exposure Prophylaxis against Infectious Diseases, 22 July 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/503449/2007. En la URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/50344907enfin.pdf>

<sup>10</sup> Mas información en la URL de la AEMPS: <http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/home.htm>

y Política Social. Se utilizarán para hacer estimaciones de las tasas de notificación, ajustadas por consumo, de determinadas RAM o ALVa.

• **Comunicación entre organismos:**

- En el ámbito de la Unión Europea, la normativa vigente en España (Real Decreto<sup>11</sup> 1344/2007) obliga a los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización (TAC), a notificar las sospechas de RAM graves de las que tengan conocimiento al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a la Comunidad Autónoma donde desempeñe su labor asistencial el notificador. Deben notificarlo a la mayor brevedad posible (plazo máximo de 15 días). Si el TAC presenta dificultades para la notificación expeditiva de forma electrónica se habilitarán soluciones ad hoc con la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS de forma temporal.
- En reciprocidad, dos veces por semana se remiten por vía electrónica al TAC correspondiente unos resúmenes anonimizados de los casos de RAM graves notificados al SEFV-H.

También 2 veces por semana, desde el Centro Coordinador del SEFV-H se envían por vía electrónica todos los casos de

---

<sup>11</sup> Real Decreto 1344/2007 de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En la URL de la AEMPS: [http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rc1\\_2007\\_1982-2008-1.pdf](http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rc1_2007_1982-2008-1.pdf)

sospechas de RAM graves a la EMEA, directamente a la base de datos europea <sup>12</sup>: EudraVigilance-Post Marketing.

La EMEA mantiene la red de proceso de datos, y la base de datos EudraVigilance-Post Marketing, y para las nuevas vacunas frente a la gripe pandémica distribuirá a las agencias nacionales (p.edj., AEMPS) cada semana un informe (Reaction Monitoring Report, RMR) con los casos de RAM recibidos en la base de datos en el periodo previo. La EMEA mantiene colaboración con el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC)<sup>13</sup> para el intercambio de información

Por último, todos los casos de sospechas de RAM (graves y no graves), se remiten cada dos meses al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Programa Internacional de Farmacovigilancia, en Uppsala (UMC<sup>14</sup>), que actualmente reúne más de 4,8 millones de casos de sospechas de RAM en una base de datos (Vigibase®).

---

<sup>12</sup> EMEA, EudraVigilance: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>

<sup>13</sup> ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>

<sup>14</sup> Uppsala Monitoring Centre: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>

Tabla 1.- Los Centros Autonómicos y Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (ver actualizaciones en: <a href="http://www.agemed.es">http://www.agemed.es</a> ).	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andalucía</li> </ul> Centro Andaluz de Farmacovigilancia Secretaría Gral. de Salud Pública y Participación Hospitales Univ. Virgen del Rocío Sevilla Telf: 955 013 176/ 75/ 74 Fax: 955 013 176 Correo-e: <a href="mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es">cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es</a> Web: <a href="http://www.cafv.es">http://www.cafv.es</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aragón</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Aragón Dirección General de Salud Pública Zaragoza Telf: 976 714 557 Fax: 976 715 655 Correo-e: <a href="mailto:fvigilan@aragon.es">fvigilan@aragon.es</a> Web: <a href="http://www.saludpublicaaragon.com">http://www.saludpublicaaragon.com</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asturias</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Asturias Fac. Medicina, Dpto. de Medicina (Farmacología) Oviedo Telf: 985 103 170/ 102 708 / 103 546/ 103 546 Fax: 985 106 272 Correo-e: <a href="mailto:favastur@uniovi.es">favastur@uniovi.es</a> Web: <a href="http://www.uniovi.es/farmacovigilancia">http://www.uniovi.es/farmacovigilancia</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baleares, Islas</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Illes Balears Dirección General de Farmacia Palma de Mallorca Telf: 971 176 968 / 775 574 Fax: 971 176 966 Correo-e: <a href="mailto:fvigilan@dgfarmacia.caib.es">fvigilan@dgfarmacia.caib.es</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canarias</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Canarias Servicio de Farmacología Clínica Hospital Univ. de Canarias Telf: 922 319 341 Fax: 922 655 995 Correo-e: <a href="mailto:centrofv@ull.es">centrofv@ull.es</a> Web: <a href="http://www.fitec.ull.es">http://www.fitec.ull.es</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cantabria</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Cantabria Unidad de Farmacología Clínica Gerencia Atención Primaria Santander-Laredo Santander Telf: 942 321 538 Fax: 942 321 485 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@dg.scsalud.es">farmacovigilancia@dg.scsalud.es</a> Web: <a href="http://www.farmacovigilanciacantabria.com">http://www.farmacovigilanciacantabria.com</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Castilla y León</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación Instituto de Farmacoepidemiología Valladolid Telf: 983 263 021 Fax: 983 254 924 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es">farmacovigilancia@ife.uva.es</a> Web: <a href="http://www.ife.uva.es">http://www.ife.uva.es</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Castilla-La Mancha</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha Servicio de Epidemiología Dirección General de Salud Pública Toledo Telf: 925 267 176 Fax: 925 267158 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@jccm.es">farmacovigilancia@jccm.es</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataluña</li> </ul> Centro de Farmacovigilancia de Cataluña Fundació Institut Català de Farmacologia Ciudad Sanitaria Vall d'Hebrón Barcelona Telf: 934 283 029/ 176 Fax: 934 894 109 Correo-e: <a href="mailto:gcg@icf.uab.es">gcg@icf.uab.es</a> Web: <a href="http://www.icf.uab.es">http://www.icf.uab.es</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceuta</li> </ul> Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios Ceuta Telf: 856 200 680 / 81 / 82 / 83 Fax: 856 200 723 Correo-e: <a href="mailto:m vazquez@ceuta.es">m vazquez@ceuta.es</a> Web: <a href="http://www.ceuta.es/sanidad">http://www.ceuta.es/sanidad</a>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Extremadura</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de Extremadura Subdirección de Epidemiología Dirección Gral. de Salud Pública Servicio Extremeño de Salud Mérida Telf: 924 004 374 / 71 / 73 Fax: 924 004 946 Correo-e: julianmauro.ramos@ses.juntaex.es</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Galicia</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de Galicia Subdirección Xeral de Farmacia e Productos Sanitarios, SERGAS Santiago de Compostela Telf: 881 543 677/ 92 Fax: 881 541 804 Correo-e: farmacovixilancia@sergas.es</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Madrid, Comunidad de</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de la Com. Madrid Servicio Control Farmacéutico y Prod. Sanitarios Madrid Telf: 914 269 226/ 231 / 217 / 187 Fax: 914 269 218 Correo-e: cfv.cm@salud.madrid.org Web: <a href="https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org">https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melilla</li> </ul> <p>Unidad de Farmacia Melilla Telf: 952 699 301 Fax: 952 699 302 Correo-e: fmagis01@melilla.es</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Murcia, Región</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica Murcia Telf: 968 366 644/ 366 645 / 375 265 / 375 266 Fax: 968 365 940 Correo-e: ciemps@listas.carm.es Web: <a href="http://www.murciasalud.es/ciems">http://www.murciasalud.es/ciems</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Navarra, Comunidad Foral</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de Navarra Sección de Ordenación e Inspección Farmacéutica Servicio de Asistencia Sanitaria Pamplona Telf: 848 422 584 Fax: 848 421 444 Correo-e: jtresbel@cfnavarra.es Web: <a href="http://www.cfnavarra.es/bif/">http://www.cfnavarra.es/bif/</a></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>País Vasco</li> </ul> <p>Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco Hospital de Galdakao Galdakao (Bizkaia) Telf: 944 007 070 Fax: 944 007 103 Correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net Web: <a href="http://www.osanet.euskadi.net">http://www.osanet.euskadi.net</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rioja, La</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de La Rioja Subdirección General de Farmacia y Uso Racional del Medicamento Logroño Telf: 941 299 929 Fax: 941296 134 Correo-e: farmacovigilancia@larioja.org</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valenciana, Comunidad</li> </ul> <p>Centro de Farmacovigilancia de la Com Valenciana Servicio de Ordenación y Control del Medicamento DG de Farmacia y Prod. Sanitarios Valencia Telf: 963 868 065/ 867 180 / 869 978 Fax: 963 868 013 Correo-e: farma_vig@gva.es Web: <a href="http://www.gva.es">http://www.gva.es</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centro Coordinador</li> </ul> <p>División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia Agencia Española de Medicamentos y P. Sanitarios Madrid Telf: 918 225 330 /31 Fax: 918 225 336 Correo-e: fvigilancia@agamed.es Web: <a href="http://www.agamed.es">http://www.agamed.es</a></p>

## **5. ASPECTOS ESPECÍFICOS EN LA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A VACUNAS PANDÉMICAS**

Con motivo de la actual situación de pandemia la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado el plan de actuación para la farmacovigilancia de las vacunas pandémicas usadas en la prevención de la gripe A.

En base a lo establecido en el citado documento y con la finalidad de dar conocimiento de los puntos más relevantes de los mismo a los profesionales sanitarios implicados en la farmacovigilancia de nuestra Comunidad Autónoma, el Servicio de Ordenación y Atención farmacéutica a través del Centro de Información y Evaluación de de Medicamentos de la Región de Murcia (CIEMPS), elabora el presente documento que concreta los aspectos particulares del los citado plan.

### **NOTIFICACIÓN DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A LAS VACUNAS FRENTE A LA NUEVA GRIPE A /H1N1.**

El programa básico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H), es el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por parte de los profesionales sanitarios, conocido también como programa de la “tarjeta amarilla” (TA).

Las vacunas son “medicamentos”, a todos los efectos, por lo que se incluyen en el SEFV-H como el resto de medicamentos autorizados tanto por la Agencia Española de Medicamentos y



Productos Sanitarios (AEMPS), como por la Comisión Europea de acuerdo con el dictamen de la EMEA.

En el Plan de Farmacovigilancia para las vacunas frente a la nueva gripe A /H1N1 que se utilizan en la profilaxis de la infección por el virus de la gripe A /H1N1, se deben tener en cuenta los siguientes **aspectos**:

- **Qué notificar:** todo signo o síntoma nuevo que aparezca en una persona que haya recibido alguna dosis de vacuna frente a la nueva gripe A /H1N1 y que no tenga una causa alternativa más probable, constituye una sospecha de RAM que puede ser notificada, aunque no pueda confirmarse.

En la farmacovigilancia de las vacunas se amplía el motivo de notificación a los “acontecimientos adversos ligados a la vacunación (ALVa)”. Así, los ALVa incluyen las RAM y otros eventos relacionados con la inmunización, aunque no estén directamente provocados por la vacuna, p.ej., los errores programáticos (ruptura de la cadena de frío, errores en la preparación de la dosis o error en la vía de administración, etc) que provoquen un efecto adverso.

Las notificaciones deberán contener los siguientes datos para posibilitar una correcta evaluación de la reacción adversa:

- **Datos de acontecimientos adversos ligados a las vacunaciones.**
- **Datos de las vacunas.**
- **Datos de los pacientes o personas que presentan los ALVa**

## 1. Datos de los acontecimientos adversos ligados a la vacunación:

Se debe prestar especial atención a la notificación de los siguientes acontecimientos adversos:

- Sospechas de reacciones adversas graves.
- Sospechas de reacciones adversas no descritas en la Ficha Técnica.
- Acontecimientos adversos considerados de especial interés (AEI) para la farmacovigilancia de las vacunas frente a la gripe pandémica:

- Neuritis
- Convulsiones
- Encefalitis
- Síndrome de Guillain-Barré (SGB)
- Parálisis de Bell
- Alteraciones desmielinizantes
- Anafilaxia
- Vasculitis
- Fallo de vacunación, confirmado con test de laboratorio.

Serán AEI, los **casos de fallos confirmados de la vacunación**, se considera este fallo cuando se diagnostica la nueva gripe A /H1N1 en una persona que ha sido vacunada adecuada y completamente, teniendo en cuenta el periodo de incubación y el tiempo que debe transcurrir para que se alcance protección como resultado de la inmunización.

Se requiere la confirmación clínica y de laboratorio de la gripe A /H1N1 pandémica, una vez serotipado el patógeno y los síntomas clínicos sean coincidentes con los de este cuadro.

## 2. Datos de las vacunas:

Las vacunas pandémicas existentes están compuestas de virus de la gripe, cepa similar a A/California/7/2009.

	Tipo	Presentación	Excipiente	Antígeno propagado	Adyuvante	Laboratorio
<b>Pandemrix®</b>	Virus fraccionados inactivados	Multidosis (10) dos viales	Con tiomersal	En huevos	AS03 vial	GSK Biologicals
<b>Focetria®</b>	Antígenos de superficie. Inactivada	Multidosis (10)	Con tiomersal	En huevos	MF59C	Novartis Vaccines and Diagnostics
		Jeringa precargada (1)	Sin tiomersal			
<b>Celvapan®</b>	Virus completos inactivados	Multidosis (10)	Sin tiomersal	En líneas celulares Vero	No	Baxter

En las notificaciones se deberá indicar con claridad:

- **Nombre comercial** de la vacuna (Pandemrix®, Focetria®, Celvapan®, etc), indicando el **tipo de presentación** (multidosis o jeringa precargada).
- **Número del lote** que figura en el envase utilizado en la vacunación. (**Nota:** es imprescindible indicar la marca de la vacuna para indicar el lote administrado, ya que anotar un número de 'lote' sin la marca de vacuna, no sirve para identificarlo).
- **Vía de administración inyectable.**
  - **Dosis de vacuna administrada:** en caso de administración previa de alguna dosis de la vacuna frente a la nueva gripe A/H1N1, indicar la fecha de administración, nombre comercial y lote de la misma.
  - **Si ha recibido otra vacunación**, p.ej., vacuna de gripe estacional 2009-2010, se deben incluir los datos correspondientes (marca de la vacuna, lote y fechas de vacunación).

#### **4. Datos de los pacientes o personas que presentan los ALVa:**

Además de los datos que se contemplan en la TA de la persona que ha sido vacunada, como el sexo, la edad, los datos relevantes de su historia clínica o enfermedades concomitantes, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- si una mujer **embarazada** vacunada presenta un ALVa (incluidos, embarazo ectópico, aborto espontáneo, muerte del feto, malformación congénita) se deberá incluir en la TA el dato de la semana de gestación en la que recibió la/s dosis de vacuna/s, y la fecha o semana de gestación en la que se manifiestan los efectos adversos.
- si un **niño** vacunado presenta un ALVa, se deberán incluir en la TA datos del **peso** y la **altura** en niños pequeños, y la **edad exacta** en la que recibió la vacuna y en la que presentó el ALVa siguiendo las siguientes recomendaciones:

- si ha sido prematuro (gestación de 28 semanas o menos).
- neonato (< 28días): indicar número de 'días'.
- niños de 28 días a 23 meses: indicar número de 'meses y días'.
- niños de 2 a 11 años y adolescentes (12 a 18 años): indicar número de 'años y meses'.

- si la persona vacunada está, o ha estado recientemente, en tratamiento con **inmunosupresores**, se debe describir en la TA, ya que la respuesta a la inmunización puede ser menor de la esperada.

• **Cómo notificar:** se podrá utilizar el método habitual de las '**tarjetas amarillas**' pudiendo realizarse mediante **OMI-AP**, aunque en este caso será de elección otra vía de notificación más rápida como el **fax 968 365 940**.

Excepcionalmente, en el caso de la notificación de una sospecha de RAM o acontecimiento adverso grave que no

admita demora, y si no se tiene acceso a otra vía de notificación, se utilizará la notificación por **teléfono, 968 366 445** que será posteriormente validada mediante la cumplimentación del formulario estándar. En éste último caso es especialmente importante la identificación completa del notificador y los datos de contacto.



## 6. ANEXOS

### FICHA TÉCNICA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO **PANDEMRIX®**

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pandemrix suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de mezclar, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

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

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-179A 3,75 microgramos\*\*

\* propagado en huevos embrionados

\*\* hemaglutinina

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

El adyuvante AS03 está compuesto por escualeno (10,69 miligramos), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos)

Una vez mezcladas la suspensión y la emulsión se obtiene una vacuna multidosis en un vial. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.



Excipientes: la vacuna contiene 5 microgramos de tiomersal  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

La suspensión es un líquido incoloro ligeramente opalescente.

La emulsión es un líquido homogéneo blanquecino.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las Recomendaciones Oficiales.

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

Esta vacuna antigripal pandémica se ha autorizado a partir de los datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 y se ha complementado con los datos obtenidos con una vacuna que contiene el antígeno H1N1. La sección de Datos Clínicos se actualizará conforme se tengan datos adicionales.

En la actualidad, la experiencia clínica en adultos sanos de 18 a 60 años de edad con una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) que contiene una mayor cantidad de antígeno es muy limitada (ver sección 5.1) y no hay experiencia clínica en pacientes de edad avanzada, niños o adolescentes.

La decisión de utilizar Pandemrix (H1N1) en cada grupo de edad definido a continuación deberá tener en cuenta la magnitud de datos clínicos disponibles con una versión de la vacuna que contiene antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la actual pandemia de gripe.

Las dosis recomendadas se basan en:

- datos disponibles de seguridad e inmunogenicidad tras la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en los días 0 y 21 a adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada y tras la administración de la dosis de adultos y de la mitad de dosis de adultos en los días 0 y 21 a niños de 3 a 9 años de edad.
- datos muy limitados de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis de una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) a adultos sanos de 18 a 60 años de edad.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

### **Posología:**

#### **Adultos de 18 a 60 años de edad:**

Una dosis de 0,5 ml en la fecha elegida.

Se debe administrar preferentemente una segunda dosis de vacuna. Entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas. Sin embargo, los datos preliminares de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) a un número limitado de adultos sanos de 18 a 60 años de edad, sugieren que una única dosis puede ser suficiente en este grupo de edad. Ver sección 5.1.

#### **Pacientes de edad avanzada (>60 años)**

Una dosis de 0,5 ml en la fecha elegida.

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

Ver sección 5.1.

### **Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad**

Si la vacunación se considera necesaria, se podrían tener en cuenta las recomendaciones de dosis para adultos. Sin embargo, la elección de la dosis para este grupo de edad debe tener en cuenta los datos disponibles de seguridad e inmunogenicidad en adultos y en niños de 3 a 9 años. Ver secciones 4.8 y 5.1.

### **Niños de 3 a 9 años de edad**

Si la vacunación se considera necesaria, los datos disponibles sugieren que puede ser suficiente la administración de 0,25 ml de vacuna (es decir, la mitad de dosis de adulto) en la fecha elegida y una segunda dosis administrada al menos tres semanas después.

Existen datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad relativos a la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) y relativos a la administración de la mitad de dosis de la misma vacuna (es decir, 1,875 µg de HA y la mitad de la cantidad de adyuvante AS03 en 0,25 ml) en los días 0 y 21 en este grupo de edad. Ver secciones 4.8 y 5.1.

### **Niños de 6 meses a 3 años de edad**

Si la vacunación se considera necesaria, se podrían tener en cuenta las recomendaciones de dosis para niños de 3 a 9 años de edad. Ver secciones 4.8 y 5.1.

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

Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo de edad.

Para mayor información, ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Pandemrix, completen la pauta de vacunación con Pandemrix (ver sección 4.4).

### **Forma de administración**

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

### **4.3 Contraindicaciones.**

Historia de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a cualquiera de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico) de esta vacuna. Si la vacunación se considera necesaria, deben estar disponibles de forma inmediata los medios necesarios para la reanimación 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 de la reacción anafiláctica) al principio activo, a cualquiera de los excipientes, al tiomersal y a residuos (proteínas de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico).

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común en que se produce una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

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

Pandemrix no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

No hay datos relativos a la administración de Pandemrix por vía subcutánea. Por lo tanto, el profesional sanitario evaluará los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo de sangrado.

No se dispone de datos acerca de la administración de vacunas adyuvadas con AS03 antes o después de la administración de otros tipos de vacunas antigripales indicadas en caso de pre-pandemia o pandemia.

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

Puede que no todos los vacunados obtengan una respuesta inmunitaria adecuada (ver sección 5.1)

La experiencia en niños de 3 a 9 años de edad es muy limitada y no hay experiencia en niños menores de 3 años de edad o en niños y adolescentes de entre 10 y 17 años. Ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1.

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

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

No hay datos de coadministración de Pandemrix con otras vacunas.

Sin embargo, si se considera la coadministración con otra vacuna, se deben inyectar en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden intensificar.

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

Tras la vacunación antigripal, es posible obtener resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), virus de la hepatitis C, y especialmente, VLTH-1. En estos casos, el método de Western Blot es negativo. Estos resultados falsos positivos transitorios pueden deberse a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

#### **4.6 Embarazo y lactancia.**

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Pandemrix durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.

Los estudios en animales con Pandemrix no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Pandemrix durante el embarazo, si fuese necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Pandemrix puede usarse en mujeres en periodo de lactancia.

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

Algunos de los efectos citados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas.**

- Ensayos clínicos

A continuación se citan las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con la vacuna modelo (para más información sobre las vacunas modelo ver sección 5.1)

### Adultos

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

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a las siguientes frecuencias:

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 ( $< 1/10.000$ )

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: linfadenopatía

### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia, somnolencia, mareos

### **Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: síntomas gastrointestinales (como diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas)

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección, aumento de la sudoración

Poco frecuentes: prurito, erupción

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: artralgia, mialgia

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

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

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

Poco frecuentes: malestar

### **Niños de 3 a 9 años de edad**

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

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



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

ND = no disponible

### • Vigilancia postcomercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas trivalentes interpandémicas a través la Vigilancia postcomercialización:

#### Poco frecuentes:

Reacciones generalizadas en la piel incluyendo urticaria

#### Raras:

Neuralgia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raros casos conducen a shock.

#### Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria.

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

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercurial) como conservante y por tanto, pueden producirse reacciones de sensibilización (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC J07BB02.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con las vacunas modelo tras la administración de dos dosis y tras la administración de una única dosis de una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) a adultos sanos de 18 a 60 años de edad.

Las vacunas modelo contienen antígenos diferentes de los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos pueden considerarse como 'nuevos' antígenos y simulan una situación donde la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con las vacunas modelo apoyarán una estrategia de vacunación que podría ser utilizada para la vacuna pandémica: los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con estas vacunas modelo son importantes para las vacunas pandémicas.

Los ensayos clínicos han evaluado la inmunogenicidad de diferentes formulaciones de vacunas (A/H5N1) adyuvadas y no adyuvadas con AS03 en sujetos de 3 a 9 años, 18 a 60 años y >60 años tras una pauta de 0, 21 días. Antes de la vacunación la

mayoría de estos sujetos no tenían anticuerpos antihemaglutinina (anti-HA) detectables frente a las cepas de H5N1 analizadas.

### Respuesta inmune frente a una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) en adultos de 18 a 60 años de edad

En un ensayo clínico que evaluó la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 5,25 µg de HA derivada de virus similar a A/California/7/2009 (H1N1) en sujetos sanos de 18 a 60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)
	21 días después de la 1ª dosis N=62
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	98,4%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	98,4%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	41,4

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq 1:40$ , o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

### Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

#### **Adultos de 18 a 60 años de edad**

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004				
	Pauta 0,21 días		Pauta 0,6 meses		
	21 días después de la 1ª dosis N=925	21 días después de la 2ª dosis N=924	21 días después de la 1ª dosis N=55	7 días después de la 2ª dosis N=47	21 días después de la 2ª dosis N=48
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq 1:40$ , o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Después de la administración de dos dosis separadas entre sí 21 días o 6 meses, en el 96% de los sujetos se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes y el 98- 100% tuvieron un título de al menos 1:80.

El seguimiento de 50 sujetos que recibieron dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en los días 0 y 21, mostró que en el día 42 el 84% de los sujetos estaban seroprotegidos (título IH  $\geq 1:40$ ), mientras que en el día 180 lo estaban el 54%. A partir del día 0 se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes, en el día 42 en el 85,7% de sujetos y en el día 180 en el 72%.

### Pacientes de edad avanzada (>60 años)

En otro ensayo clínico, 152 sujetos mayores de 60 años (estratificados por rangos de edad desde los 61 a los 70 años, desde los 71 a los 80 años y mayores de 80 años) recibieron bien una única dosis o bien una dosis doble de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. El día 42 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 años		71 a 80 años		>80 años	
	Dosis única N=91	Dosis doble N=92	Dosis única N=48	Dosis doble N=43	Dosis única N=13	Dosis doble N=10
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq 1:40$  tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup>factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

A pesar de que tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) se alcanzó una respuesta inmunitaria adecuada el día 42, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna, la respuesta observada fue mayor.

Datos muy limitados en sujetos seronegativos >80 años (N=5) mostraron que ninguno de estos sujetos alcanzó la seroprotección tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Sin embargo, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna, la tasa de seroprotección el día 42 fue del 75%.

El día 180, las tasas de seroprotección en sujetos >60 años fueron del 52,9% en aquellos que recibieron dos dosis únicas y del 69,5% en aquellos que recibieron dos dosis dobles el día 0 y 21.

Además, según el grupo de dosificación, en el 44,8% y el 56,1% de los sujetos se observó un incremento de 4 veces el título de

anticuerpos séricos neutralizantes desde el día 0 hasta el día 42 y el 96,6% y 100% de los sujetos tuvieron un título de al menos 1:80 el día 42.

### Niños de 3 a 9 años de edad

En otro ensayo clínico, niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad recibieron dos dosis completas (0,5 ml) o bien dos dosis de la mitad de dosis (0,25 ml) de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. Las respuestas de anticuerpos anti- HA el día 42 y seis meses después de la segunda dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004							
	3 a 5 años				6 a 9 años			
	Día 42		Día 180		Día 42		Día 180	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=50	Dosis completa N=29	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43	Mitad de dosis N=44	Dosis completa N=41
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq$  1:40, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se desconoce la relevancia clínica del título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq$  1:40 en niños.

En el día 42, las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron las siguientes:

Anticuerpos séricos neutralizantes	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004			
	21 días después de la 2ª dosis			
	3 a 5 años		6 a 9 años	
	Mitad de dosis N=47	Dosis completa N=42	Mitad de dosis N=42	Dosis completa N=42
GMT <sup>1</sup>	1.044,4	4.578,3	1.155,1	3.032,5
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	100%	100%
≥ 1:80 <sup>3</sup>	100%	100%	100%	100%

<sup>1</sup> Media geométrica del título

<sup>2</sup> incremento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos neutralizantes

<sup>3</sup> % de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos séricos neutralizantes de al menos 1:80

### Respuesta inmunitaria frente a A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

En un ensayo clínico en el que se administraron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21 a 140 sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005		
	Día 21 N=140	Día 42 N=140	Día 180 N=138
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	45,7%	96,4%	49,3%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	45,7%	96,4%	48,6%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	4,7	95,3	5,2

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥ 1:40;

<sup>2</sup>tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación ≥ 1:40, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup>factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes en el 79,2% de los sujetos veintiún días después de la administración de la primera dosis, en el 95,8% veintiún días después de la segunda dosis y en el 87,5% seis meses después de la segunda dosis.

En un segundo estudio, 49 sujetos de 18-60 años de edad recibieron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21. En el día 42, la tasa de seroconversión para los anticuerpos anti-HA fue del 98%, todos los sujetos estaban seroprotegidos y el factor de seroconversión fue 88,6. Además, todos los sujetos tenían un título de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:80.

Reactividad cruzada de la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

### Adultos de 18 a 60 años de edad

Tras la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, las respuestas de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	A/Indonesia/5/2005		
	Pauta de 0, 21 días	Pauta de 0, 6 meses	
	21 días después de la 2ª dosis N = 924	7 días después de la 2ª dosis N = 47	21 días después de la 2ª dosis N = 48
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	4,9	12,9	18,5

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq$  1:40, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Después de dos dosis, independientemente de la pauta, se alcanzó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Indonesia/5/2005 en >90% de los sujetos. Tras la administración de las dos dosis separadas



entre sí 6 meses, todos los sujetos tuvieron un título de al menos 1:80.

En un estudio diferente realizado en 50 sujetos, las tasas de seroprotección para los anticuerpos anti-HA 21 días después de la administración de la segunda dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 fueron del 20% frente a la cepa A/Indonesia/5/2005, del 35% frente a la cepa A/Anhui/01/2005 y del 60% de la cepa frente a la A/Turkey/Turkey/1/2005.

### **Pacientes de edad avanzada (>60 años)**

En 152 sujetos mayores de 60 años las tasas de seroprotección y de seroconversión para los anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 tras la administración de dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, fueron del 23% y el factor de seroconversión fue 2,7 en el día 42. En los 87 sujetos analizados se alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:40 o al menos 1:80, en el 87% y en el 67%, respectivamente.

### **Niños de 3 a 9 años de edad**

En los sujetos de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad que recibieron dos dosis completas o bien dos dosis de la mitad de dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), las respuestas de anticuerpos anti-HA el día 42 (N=179) y seis meses después de la segunda dosis (N=164) fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/5/2005							
	3 a 5 años				6 a 9 años			
	Día 42		Día 180		Día 42		Día 180	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=50	Dosis completa N=29	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43	Mitad de dosis N=44	Dosis completa N=41
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq 1:40$ , o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Además, en el grupo de niños que recibió la mitad de dosis de la vacuna, la tasa de sujetos con un título de anticuerpos neutralizantes por encima de 1:80, permaneció elevada hasta 12 meses después de la primera dosis: en el grupo de 3 a 5 años de edad, del 97,8% en el día 42, del 89,6% a los 6 meses y del 87,2% a los 12 meses, y en el grupo de 6 a 9 años, del 97,6% en el día 42, del 90% a los 6 meses y del 82,9% a los 12 meses.

Una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 administrada después de una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004.

En un ensayo clínico, sujetos de 18 a 60 años recibieron una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, o bien derivada de A/Indonesia/05/2005, 6 meses después de haber sido primovacunados con una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 el día 0 o los días 0 y 21 respectivamente. Las respuestas anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Frente a A/Vietnam 21 días después de la vacunación de refuerzo con A/Vietnam N=46		Frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de refuerzo con A/Indonesia N=49	
	Después de una dosis en la primovacación	Después de dos dosis en la primovacación	Después de una dosis en la primovacación	Después de dos dosis en la primovacación
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Tasa de seroconversión de la dosis de refuerzo <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de refuerzo <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión de la dosis de refuerzo: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación de refuerzo y con un título protector tras la vacunación  $\geq 1:40$ , o bien seropositivos antes de la vacunación de refuerzo y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de refuerzo: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación de refuerzo y la GMT antes de la vacunación de refuerzo.

Con independencia de que 6 meses antes los sujetos se hubieran primovacunado con una o dos dosis de vacuna, las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia fueron  $>80\%$  después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 y las tasas de seroprotección frente a A/Vietnam fueron  $>90\%$ , después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Todos los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:80 frente a cada una de las dos cepas, independientemente del tipo de HA contenida en la vacuna y del número de dosis administradas previamente.

En otro ensayo clínico, 39 sujetos de 18-60 años que habían recibido catorce meses antes dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 los días 0 y 21, recibieron una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de refuerzo fueron del 92% y el día 180 del 69,2%.

### Información de estudios no clínicos:

La capacidad para inducir protección frente a las cepas homólogas y heterólogas de la vacuna fue evaluada mediante estudios no clínicos usando modelos de protección en hurones.

En cada experimento, cuatro grupos de seis hurones fueron inmunizados intramuscularmente con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA derivada de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG- 14). En el experimento de exposición a cepas homólogas se ensayaron dosis de 15, 5, 1,7 ó 0,6 microgramos de HA y en el experimento de exposición a cepas heterólogas se ensayaron dosis de 15,7,5, 3,8 ó 1,75 microgramos de HA. Los grupos control incluían seis hurones inmunizados con el adyuvante solo, con la vacuna sin adyuvante (15 microgramos de HA) o con una solución tampón de fosfato salino. Los hurones fueron vacunados los días 0 y 21 y expuestos por vía intratraqueal a una dosis letal de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 o de la cepa heteróloga H5N1/A/Indonesia/5/05 el día 49. De los animales que recibieron la vacuna con adyuvante, el 87% y el 96% quedaron protegidos tras la exposición letal con las cepas homólogas o heterólogas, respectivamente. También se redujo la carga viral del tracto respiratorio superior en los animales vacunados con respecto a los controles, lo que sugiere una reducción del riesgo de la transmisión viral. En el grupo control sin adyuvante, igual que en el grupo control con adyuvante, todos los animales murieron o tuvieron que ser sacrificados ya que estaban moribundos, a los tres o cuatro días tras la exposición.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No aplicable.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo que empleaba una cepa vacunal H5N1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios

convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, toxicidad para la reproducción femenina, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del período de lactancia).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Vial de suspensión:

Polisorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Cloruro de potasio (KCl)

Cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>)

Agua para preparaciones inyectables

Vial de emulsión:

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Cloruro de potasio (KCl)

Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Una vez mezclada, la vacuna debe ser utilizada en las 24 horas siguientes. Se ha demostrado estabilidad física y química durante su uso en un período de 24 horas a 25 °C.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Contenido de un envase:

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

El volumen tras la mezcla de 1 vial de suspensión (2,5 ml) con 1 vial de emulsión (2,5 ml) corresponde a 10 dosis de vacuna (5 ml).

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

Pandemrix está formado por dos envases:

Suspensión: vial multidosis que contiene el antígeno,

Emulsión: vial multidosis que contiene el adyuvante.

Antes de la administración, se deben mezclar los dos componentes.

### **Instrucciones para la mezcla y administración de la vacuna:**

1. Antes de mezclar los dos componentes, se debe dejar que la emulsión y suspensión alcancen la temperatura ambiente, se deben agitar y examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.
2. La vacuna se mezcla extrayendo el contenido del vial que contiene la emulsión con una jeringa y añadiéndolo en el vial que contiene la suspensión.
3. Después de la adición de la emulsión a la suspensión, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión blanquecina. En el caso de apreciar alguna variación, desechar la vacuna.
4. El volumen de Pandemrix (5 ml) una vez mezclada corresponde a 10 dosis de la vacuna.
5. Se debe agitar el vial antes de cada administración.
6. Cada una de las dosis de 0,5 ml de vacuna se debe extraer con una jeringa inyectable.
7. La aguja utilizada para la extracción se debe reemplazar por una aguja adecuada para la inyección por vía intramuscular.

8. Después de mezclar, utilizar en 24 horas y no conservar a temperatura superior a 25 °C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/08/452/001

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

Fecha de la primera autorización: 20/05/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.





# FICHA TÉCNICA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

## **CELVAPAN®**

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

Celvapan suspensión inyectable

Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (virus completo, desarrollado en células Vero, inactivado)

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Vacuna antigripal de virus completos, inactivados que contiene antígeno de la cepa pandémica\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v      7,5 microgramos\*\* por dosis de 0,5 ml

\* propagado en células Vero (línea celular continua de origen mamífero)

\*\* expresado en microgramos de hemaglutinina.

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

Presentación en envase multidosis. El número de dosis por vial se incluye en la sección 6.5.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable.

La vacuna es una suspensión translúcida, opalescente y blanquecina.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las Recomendaciones Oficiales.

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

Esta vacuna antigripal pandémica H1N1 se ha autorizado basándose en los datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 complementados con los datos obtenidos con la vacuna que contiene el antígeno H1N1. La sección de Datos Clínicos se actualizará según se vayan obteniendo datos adicionales.

Actualmente no se dispone de experiencia clínica con Celvapan (H1N1) en adultos, pacientes de edad avanzada, niños ni adolescentes.

La decisión de utilizar Celvapan (H1N1) en cada uno de los grupos definidos a continuación debe tener en cuenta la amplitud de datos clínicos disponibles con una versión de la vacuna que contiene el antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la gripe pandémica actual.

Las dosis recomendadas están basadas en los datos disponibles de seguridad e inmunogenicidad de la administración de la vacuna que contiene 7,5 µg de HA derivada de la cepa A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) a los días 0 y 21 en adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada.

Ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

## **Posología**

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Una dosis de 0,5 ml en la fecha elegida.

Debe administrarse una segunda dosis de la vacuna al menos tres semanas después de la primera dosis.

- Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años de edad.

No hay datos disponibles en niños ni adolescentes. Sin embargo, si la vacunación se considera necesaria, la experiencia con vacunas similares sugiere que puede ser adecuada la dosis recomendada en adultos.

La dosis utilizada debe tener en cuenta la amplitud de datos clínicos disponibles y las características de la enfermedad de la gripe pandémica actual.

- Niños menores de 6 meses

La vacunación no está actualmente recomendada en este grupo de edad.

Para mayor información, ver secciones 4.8 y 5.1.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Celvapan, completen la pauta de vacunación con Celvapan (ver sección 4.4).

## **Forma de administración**

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo, en función de la masa muscular.

### **4.3. Contraindicaciones**

Antecedentes de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes de esta vacuna o a trazas

residuales (p. ej., formaldehído, benzonasa, sacarosa). Si la vacunación se considera necesaria, deben estar disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4 para advertencias y precauciones especiales de empleo.

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

Esta vacuna se debe administrar con precaución a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes o a trazas residuales, como formaldehído, benzonasa o sacarosa.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar 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 deberá ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

Celvapan no debe administrarse bajo ninguna circunstancia por vía intravenosa.

No existen datos sobre la administración por vía subcutánea de Celvapan. Por lo tanto, los profesionales sanitarios evaluarán los beneficios y riesgos potenciales de la administración de la vacuna en individuos con trombocitopenia o con cualquier trastorno hemorrágico que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a menos que los posibles beneficios compensen el riesgo de hemorragias.

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

Puede que no se obtenga una respuesta protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1).

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el intercambio de Celvapan con otras vacunas pandémicas H1N1.

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

No existen datos sobre la coadministración de Celvapan con otras vacunas. Sin embargo, si está indicada la co-administración con otra vacuna, la inmunización debe efectuarse en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

La respuesta inmunológica puede quedar disminuida si el paciente está sometido a tratamiento inmunosupresor.

Después de la vacunación con vacunas antigripales, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1), virus de la hepatitis C y, especialmente, HTLV-1. En estos casos, el método Western Blot es negativo. Estos resultados falsos positivos transitorios se pueden deber a la producción de IgM como respuesta a la vacuna.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Celvapan durante el embarazo. Los datos procedentes de mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales sin adyuvantes e inactivadas no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal.

Los estudios realizados con Celvapan en animales no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Celvapan durante el embarazo si se piensa que es necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Celvapan puede utilizarse durante la lactancia.

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

Algunos de los efectos adversos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### **Ensayos clínicos**

En ensayos clínicos con la vacuna modelo que utilizaba una cepa de la vacuna H5N1 (ver sección 5.1) en 606 sujetos (326 entre 18 y 59 años y 280 de 60 años y mayores), el investigador consideró las siguientes reacciones adversas como posiblemente relacionadas con la administración de la vacuna. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las producidas por las vacunas antigripales. Con la segunda dosis de la vacuna aparecieron un menor número de reacciones adversas en comparación con la primera dosis. La reacción adversa más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección, normalmente leve.

Las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos con la vacuna modelo se describen a continuación (ver sección 5.1 para mayor información sobre las vacunas modelo).

Las reacciones adversas se listan de acuerdo con las siguientes frecuencias.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raras ( $<1/10.000$ )

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### **Infecciones e infestaciones**

Frecuentes: nasofaringitis

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuentes: linfadenopatía

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: insomnio, inquietud

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: cefalea, mareos

Poco frecuentes: somnolencia, disestesia

### **Trastornos oculares**

Poco frecuentes: conjuntivitis

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: vértigo

Poco frecuentes: pérdida repentina de la audición



### **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: hipotensión

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: dolor faringolaríngeo

Poco frecuentes: disnea, tos, rinorrea, congestión nasal

### **Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea y dolor de la parte superior abdominal)

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: erupciones cutáneas, prurito, urticaria

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: artralgia, mialgia

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección

Frecuentes: fiebre, escalofríos, fatiga, malestar general, induración, eritema, inflamación y hemorragia en el lugar de la inyección

Poco frecuentes: irritación en el lugar de la inyección

### **Vigilancia postcomercialización**

Aún no hay datos disponibles procedentes de la vigilancia postcomercialización para las vacunas antigripales producidas en cultivos celulares. Las siguientes reacciones adversas graves se han notificado a partir de la vigilancia postcomercialización con vacunas interpandémicas trivalentes producidas en huevos embrionados:

### **Poco frecuentes:**

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

### **Raras:**

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raras ocasiones han conducido a shock.

### **Muy raras:**

Vasculitis con afectación renal transitoria.

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

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC J07BB01

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente toda la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con la vacuna modelo que utiliza una cepa de la vacuna H5N1 después de la administración de dos dosis.

Las vacunas modelo contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como “nuevos” antígenos y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con la vacuna modelo respaldarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con las vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

#### Respuesta inmunitaria frente a A/Vietnam/1203/2004

La inmunogenicidad de la vacuna sin adyuvante derivada de HA que contiene 7,5 µg de la cepa A/Vietnam/1203/2004 se ha evaluado en dos ensayos clínicos realizados en adultos de 18 a 59 años (N=312) y en sujetos de 60 años y mayores (N=272) siguiendo una pauta de 0, 21 días.

Tras la primera vacunación, la tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para los anticuerpos anti-HA medido mediante hemólisis radial simple (SRH) en adultos de 18 a 59 años y en sujetos de 60 años y mayores fueron:

Ensayo SRH	18 - 59 años		60 años y mayores	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
Tasa de seroprotección*	55,5%	65,4%	57,9%	67,7%
Tasa de seroconversión**	51,3%	62,1%	52,4%	62,4%
Factor de seroconversión***	3,7	4,8	3,6	4,6

\**área de SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$*

\*\**área de SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  si la muestra inicial es negativa o incremento del 50% en área de SRH si la muestra inicial es  $>4 \text{ mm}^2$*

\*\*\**incremento de la media geométrica*

Tras la primera vacunación, la tasa de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$ , la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión medido mediante ensayo de microneutralización (MN) en adultos de 18 a 59 años y en sujetos de 60 años y mayores fueron:

Ensayo de microneutralización	18 - 59 años		60 años y mayores	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
Tasa de seroneutralización*	49,4%	73,0%	54,4%	74,1%
Tasa de seroconversión**	39,1%	61,9%	14,3%	26,7%
Factor de seroconversión***	3,4	4,7	2,1	2,8

\**título MN  $\geq 20$*

\*\**incremento  $\geq 4$  en título MN*

\*\*\**incremento de la media geométrica*

Respuesta inmunitaria cruzada frente a cepas H5N1 y relacionadas

En el ensayo en fase 3 en adultos (N=265) y ancianos (N=270) tras la vacunación con la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004, la tasa de sujetos con anticuerpos de neutralización cruzada medidos mediante MN (título  $\geq 20$ ) fue la siguiente:

Analizado frente a	18 – 59 años		60 años y mayores	
	Día 42 <sup>a</sup>	Día 180	Día 42 <sup>a</sup>	Día 180
Cepa A/Indonesia/05/2005				
Tasa de seroneutralización*	35,1%	14,4%	54,8%	28,0%

\*título MN  $\geq 20$

<sup>a</sup>21 días después de la 2<sup>a</sup> dosis

En un ensayo para determinar la dosis realizado en adultos entre 18 y 45 años que investigaba diversos niveles de dosis de formulaciones con y sin adyuvante de la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004, las tasas de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$ , las tasas de seroconversión y el factor de seroconversión para los anticuerpos de neutralización cruzada medidos mediante MN en sujetos que recibieron la formulación sin adyuvante de 7,5  $\mu$ g (N=42) fueron los siguientes:

Analizado frente a	Cepa A/Indonesia/05/2005	
	Día 42 <sup>a</sup>	Día 180
Tasa de seroneutralización*	45,2%	33,3%
Tasa de seroconversión**	31,0%	21,4%
Factor de seroconversión***	3,2	2,5

\* título MN  $> 20$

\*\* incremento  $> 4$  en título MN

\*\*\* incremento de la media geométrica

<sup>a</sup> 21 días después de la 2<sup>a</sup> dosis

### Persistencia de anticuerpos y vacunación de refuerzo con cepas de vacuna homólogas y heterólogas

La persistencia de anticuerpos después de la vacunación con la vacuna sin adyuvante derivada de HA que contiene 7,5 µg de A/Vietnam/1203/2004 se ha evaluado en dos ensayos clínicos realizados en adultos de 18 a 59 años (N=285) y en un ensayo clínico en sujetos de 60 años y mayores (N=258) durante un máximo de 6 meses después de la primera vacunación. Los resultados indican una disminución general de los niveles de anticuerpos a lo largo del tiempo. Aún no hay datos disponibles a los 12 y a los 24 meses.

Seroprotección*/ Tasa de seroneutralización**	18 – 59 años		60 años y mayores	
	Ensayo SRH	Ensayo MN	Ensayo SRH	Ensayo MN
Mes 6	28,1%	37,9%	26,7%	40,5%

\* área de SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* título MN  $\geq 20$

Hasta la fecha, en el ensayo en fase 3 se ha administrado una vacunación de recuerdo con cepas de vacuna homólogas y heterólogas 6 meses después de la primera vacunación con dos dosis de vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004. Se investigaron dos dosificaciones (3,75 µg y 7,5 µg) de la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004 y de la cepa A/Indonesia/05/2005 para la vacunación de refuerzo.

Después de 21 días de la vacunación de refuerzo con la dosis de 7,5 µg de la vacuna de la cepa A/Vietnam, se observaron títulos de seroprotección determinados mediante el ensayo SRH frente a la cepa de la vacuna homóloga (A/Vietnam/1203/2004) en un 65,5% de los sujetos entre 18 y 59 años y en un 59,4% de los sujetos de 60 años y mayores. Veintiún días después de una vacunación de refuerzo con la dosis de 7,5 µg de la vacuna de la cepa A/Indonesia/05/2005 se obtuvo una respuesta de reacción cruzada frente a la cepa A/Vietnam en un 69,0% de

los sujetos entre 18 y 59 años y en un 40,6% de los sujetos de 60 años y mayores.

Las respuestas de anticuerpos medidas mediante MN 21 días después de la vacunación de refuerzo fueron, en general, ligeramente superiores con la vacuna de las cepas A/Indonesia/05/2005 que con las cepas A/Vietnam/1203/2004. Las tasas de seroneutralización (título MN  $\geq 20$ ) 21 días después de la vacunación de refuerzo con una dosis de 7,5  $\mu\text{g}$  de las vacunas A/Vietnam y A/Indonesia, probadas frente a las cepas homólogas y heterólogas, fueron las siguientes:

Refuerzo a los 6 meses	18 – 59 años		60 años y mayores	
	Vacunación con 7,5 $\mu\text{g}$ de la cepa A/Vietnam			
Analizado frente a	A / Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Tasa de seroneutralización*	86,2%	65,5%	64,5%	54,8%
	Vacunación con 7,5 $\mu\text{g}$ de la cepa A/Indonesia			
Tasa de seroneutralización*	86,2%	93,1%	65,6%	71,9%

\*Título MN  $\geq 1:20$

En otro ensayo se investigó una vacunación de refuerzo con 7,5  $\mu\text{g}$  de la cepa de la vacuna heteróloga A/Indonesia/05/2005 administrada entre 12 y 15 meses después de la pauta inicial de 2 dosis con varias formulaciones con y sin adyuvante de la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004 en sujetos entre 18 y 45 años. Las tasas de seroprotección en sujetos que recibieron 7,5  $\mu\text{g}$  de la formulación sin adyuvante en la primera vacunación (N=12) medidas mediante SRH 21 días después de la vacunación de refuerzo fueron del 66,7% y 83,3%, y el 100% y 91,7% de los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$  cuando se probaron frente a las cepas homólogas A/Indonesia y las cepas heterólogas A/Vietnam respectivamente.

No se han obtenido datos clínicos en sujetos menores de 18 años.

### Información procedente de estudios no clínicos

Baxter ha producido una vacuna candidata A/H1N1 inactivada de virus completo de tipo salvaje basada en la cepa del virus de la gripe A/California/07/2009 H1N1 en una escala de fermentación de 100 L de acuerdo a las NCF.

En un ensayo de dosis-respuesta en ratones se ha evaluado la inmunogenicidad de esta vacuna candidata pandémica A/H1N1, producida según el proceso de NCF final a gran escala establecido previamente para vacunas candidatas H5N1. Grupos de diez ratones CD1 hembras fueron inmunizados dos veces, con un intervalo de tres semanas, con una de las seis dosis de vacuna candidata pandémica A/H1N1 (de entre 3,75 µg y 0,0012 µg de hemaglutinina) mediante administración por vía subcutánea. La vacuna candidata pandémica A/H1N1 demostró ser inmunogénica en ratones cuando se utilizó el ensayo de inhibición de la hemaglutinación, induciendo títulos de hasta 160 tres semanas después de la primera inmunización y de hasta 5.120 tres semanas después de la segunda dosis. Se observó una clara respuesta a la dosis tras una sola inmunización y el título de anticuerpos anti-H1N1 aumentó tras la administración de una segunda dosis tres semanas después. La dosis eficaz 50% (es decir, la dosis que induce un título HIA de, al menos, 1:40 en la mitad de los ratones inmunizados) resultó ser de 300 ng para una sola inmunización y de 7 ng para los sueros recogidos tres semanas después de la segunda inmunización.

Se ha realizado una evaluación no clínica de la eficacia protectora de la vacuna modelo que utiliza una cepa de la vacuna H5N1 frente a la morbilidad y la mortalidad inducidas por la infección con dosis letales del virus altamente patógeno de la gripe aviar H5N1 en un modelo de desafío con hurones. Se han realizado dos estudios utilizando la vacuna H5N1 A/Vietnam/1203/2004 o la A/Indonesia/05/2005.



En un estudio, dieciséis hurones se repartieron en dos grupos que o fueron vacunados los días 0 y 21 con 7,5 µg de la vacuna A/Vietnam/1203/2004 o se simuló la vacunación. Todos los hurones fueron expuestos intranasalmente el día 35 a una dosis alta de una cepa muy virulenta del virus H5N1, la A/Vietnam/1203/2004, y controlados durante 14 días. Los hurones vacunados con la dosis de 7,5 µg de la vacuna A/Vietnam/1203/2004 mostraron una tasa alta de seroconversión. La vacuna A/Vietnam/1203/2004 proporcionó protección frente a exposiciones homólogas como se demuestra por la tasa total de supervivencia, la reducida pérdida de peso, un incremento menos pronunciado y más breve de la temperatura, una reducción menos marcada en los recuentos de linfocitos y la reducción de la inflamación y la necrosis del cerebro y el bulbo olfativo en el grupo de animales vacunados comparado con los animales del grupo control. Todos los animales del grupo control murieron por la infección.

En un segundo estudio, se distribuyeron sesenta y seis hurones en 6 grupos de 11 que o fueron inmunizados los días 0 y 21 con 3,75 µg ó 7,5 µg de la vacuna Indonesia o se simuló la vacunación. Todos los hurones fueron expuestos intranasalmente el día 35 a una dosis alta del virus H5N1 familia 2 A/Indonesia/05/2005 o el virus H5N1 familia 1 A/Vietnam/1203/2004 y supervisados durante 14 días. La vacuna A/Indonesia/05/2005 demostró ser eficaz con un 100% de supervivencia, menor incidencia de fiebre, menor pérdida de peso, menor carga viral y menos cambios hematológicos (leucopenia y linfopenia) en los grupos vacunados tras la exposición homóloga. De forma similar, la vacuna A/Indonesia/05/2005 fue eficaz frente a la exposición heteróloga, mostrando una supervivencia dependiente de la dosis de la vacuna en los grupos vacunados en comparación con el grupo de control.

De forma similar a lo que ocurría con la exposición homóloga, la vacunación frente a una exposición heteróloga reducía la carga viral y los cambios hematológicos (leucopenia) asociados con la infección por la cepa de gripe aviar altamente patógena.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los datos no clínicos de toxicidad a dosis repetidas en ratas obtenidos con la vacuna pandémica que utiliza una cepa de la vacuna H5N1 se observaron alteraciones de las enzimas hepáticas y de los niveles de calcio. Estas alteraciones de la función hepática no han sido observadas hasta la fecha en los ensayos clínicos en humanos. Las alteraciones del metabolismo del calcio no se han estudiado en los ensayos clínicos en humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales no muestran efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad de las hembras, toxicidad embrio-fetal y pre y post-natal.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

Trometamol

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Polisorbato 80

## **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

1 año.

El producto se debe utilizar inmediatamente después de abrirlo por primera vez. Sin embargo, su estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 3 horas a temperatura ambiente.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Cada envase contiene 20 viales multidosis (vidrio tipo I) y cada uno de estos viales multidosis contiene 5 ml de suspensión (10 dosis de 0,5 ml) con un tapón (caucho de bromobutilo).

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

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso. Agitar antes de usar.

Cada dosis de vacuna de 0,5 ml debe extraerse del vial con una jeringa para su posterior inyección.

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

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

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Viena

Austria

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

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/> así como en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.agemed.es/>.



## FICHA TÉCNICA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### **FOCETRIA®** (Jeringa precargada)

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

Focetria suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

#### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-179A) 7,5 microgramos\*\* por dosis de 0,5 ml

\* propagado en huevos embrionados

\*\* expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

Escualeno	9,75	miligramos
polisorbato 80	1,175	miligramos
trioleato de sorbitán	1,175	miligramos

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

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Líquido blanco lechoso.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

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

Esta vacuna antigripal pandémica H1N1 ha sido autorizada en base a datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 complementados con datos obtenidos con la vacuna que contiene el antígeno H1N1.

La sección de Datos Clínicos será actualizada de acuerdo con los datos adicionales que vayan apareciendo.

Actualmente no hay experiencia clínica con Focetria (H1N1) en adultos, personas de edad avanzada, niños ni adolescentes. La decisión de utilizar Focetria (H1N1) en cada grupo de edad definido más adelante debería tener en cuenta la magnitud de datos clínicos disponibles con la versión de la vacuna que contiene el antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la actual pandemia de gripe.

Las dosis recomendadas se basan en:

- los datos de inmunogenicidad y de la seguridad obtenidos a partir de la administración en los días 0 y 21 a adultos, incluidos pacientes de edad avanzada, y niños de entre 6 meses y 17 años de la vacuna con adyuvante MF59C.1 que contiene 7,5 µg de HA derivados de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Ver las secciones 4.8 y 5.1.

### **Posología:**

#### **Adultos y personas de edad avanzada**

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debería poner una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas.

#### **Niños y adolescentes 6 meses a 17 años**

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debería poner una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas.

#### **Niños menores de 6 meses**

La vacuna no está actualmente recomendada en este grupo de edad.

Se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de Focetria completen la pauta de vacunación con Focetria (ver sección 4.4).

Para mayor información, ver secciones 4.8 y 5.1.

#### **Forma de administración**

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral (en función de la masa muscular)



### **4.3 Contraindicaciones**

Antecedentes de una reacción anafiláctica (i.e. potencialmente mortal) a alguno de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)) de esta vacuna. Si se considera que la vacuna es necesaria, debería haber disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.

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

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

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes y a restos (huevos y proteína de pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)).

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 deberá ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

Focetria no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular o subcutánea.

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

Puede que no se provoque una respuesta protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1).

No existen datos sobre seguridad, inmunogeneidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Focetria con otras vacunas pandémicas H1N1.

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

Los datos obtenidos de la coadministración de vacunas estacionales de subunidades no adyuvadas y de vacuna H5N1 en adultos no sugieren ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a los antígenos estacionales ni a H5N1. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las reacciones adversas graves y los efectos adversos graves no estuvieron relacionados. Estos datos sugieren que Focetria puede ser suministrada al mismo tiempo que vacunas de la gripe estacional de subunidades sin adyuvante.

No existen datos sobre la coadministración de Focetria con otras vacunas.

Sin embargo, si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes. Se debería observar que las reacciones adversas se pueden intensificar.

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

Después de la vacunación con la vacuna antigripal, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), el virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. En dichos casos, el método Western Blot es negativo. Las reacciones transitorias de tipo falso positivo pueden ser debidas a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Focetria durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas sin adyuvantes no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal ni neonatal.

Los estudios de Focetria en animales no indican toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Focetria durante el embarazo si se considera necesario, teniendo en consideración las recomendaciones oficiales.

Focetria puede utilizarse durante la lactancia.

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

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

### **• Ensayos clínicos**

#### **Adultos y pacientes de edad avanzada**

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 542 sujetos fueron expuestos a la vacuna modelo. De estos sujetos, 464 sujetos recibieron la vacuna modelo (A/H5N1).

A partir de los ensayos clínicos con la vacuna pandémica, la mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que

el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

Más abajo se detallan reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos con la vacuna modelo (ver sección 5.1 para más información sobre las vacunas modelo).

La incidencia de síntomas observados en sujetos mayores de 60 años de edad fue menor en comparación con la población de 18-60 años.

Las reacciones adversas notificadas se indican 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 ( $< 1/10,000$ )

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: dolor de cabeza

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: sudoración

### **Trastornos óseos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: dolor articular y dolor muscular

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: enrojecimiento en el sitio de la inyección, hinchazón en el sitio de la inyección, induración en el sitio de la inyección, equimosis en el sitio de la inyección y dolor en el sitio de la inyección, fiebre, malestar, fatiga y escalofríos.

Estas reacciones generalmente desaparecen al cabo de 1-2 días sin tratamiento.

### **Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años**

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 con 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenían H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1. Se ha evaluado asimismo el efecto de la administración de una dosis de refuerzo a las 12 meses de la administración de la segunda dosis.

Se vigiló la reactogenicidad local y sistémica durante la semana siguiente a la administración de la vacuna. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda inoculación.

La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

En estos grupos de edad, la frecuencia de las reacciones en función de la dosis fue mayor que la registrada en adultos y pacientes de edad avanzada. Se observó asimismo una mayor incidencia de fiebre >39 °C.

Algunas reacciones adversas por dosis que se notificaron con gran frecuencia en el grupo de edad de 6 a 35 meses fueron irritabilidad, llanto atípico, somnolencia, diarrea y alteraciones en los hábitos alimentarios. Algunas de las reacciones muy

frecuentes en niños son dolor de cabeza y fatiga. En el caso de los adolescentes, las reacciones muy frecuentes fueron: malestar, mialgia, dolor de cabeza, fatiga, sudoración, náuseas y escalofríos.

A continuación se muestran los porcentajes de sujetos con reacciones solicitadas y espontáneas.

	Inyección 1	Inyección 2
<b>Niños pequeños (de 6 a 35 meses)</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 138</b>
Locales	47%	46%
Sistémicas	59%	51%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C} / \geq 39^{\circ}\text{C} / \geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Otras reacciones adversas	54%	49%
<b>Niños (de 3 a 9 años)</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 93</b>
Locales	66%	58%
Sistémicas	32%	33%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C} / \geq 39^{\circ}\text{C} / \geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	36%	31%
<b>Adolescentes (de 10 a 17 años)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 91</b>
Locales	81%	70%
Sistémicas	69%	52%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C} / \geq 39^{\circ}\text{C} / \geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	30%	27%

### • Vigilancia post-comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia postcomercialización con vacunas trivalentes interpandémicas en todos los grupos de edad y con vacunas trivalentes interpandémicas adyuvadas con una composición similar a la de Focetria (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada con MF59C.1) con indicación aprobada en mayores de 65 años.

**Poco frecuentes:**

Reacciones cutáneas generalizadas incluyendo prurito, urticaria o sarpullido no específico.

**Raras:**

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raras ocasiones pueden conducir a un shock.

**Muy raras:**

Vasculitis con afectación renal transitoria y eritema exudativo multiforme.

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

**4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

Este medicamento ha sido autorizado en “circunstancias excepcionales”.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará regularmente toda la información nueva que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con las vacunas modelo tras una administración de dos dosis. En las 3 semanas siguientes a la inoculación de la segunda dosis, se obtiene un área de anticuerpos por SRH igual o superior a 25 mm<sup>2</sup>.

Las vacunas modelo contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como " nuevos " antígenos y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con una vacuna modelo apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: Los datos de inmunogeneidad clínica, seguridad y reactogeneidad obtenidos con vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

Se realizó un ensayo clínico con una vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 486 voluntarios adultos sanos. Se administraron dos dosis de vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis) con adyuvante MF59C.1 con una separación de tres semanas.

La tasa de seroprotección\* la tasa de seroconversión\* y el factor de seroconversión\*\* para anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en los adultos medido mediante SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Tasa de seroconversión	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Factor de seroconversión**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

\* medida mediante ensayo SRH  $\geq$  25 mm<sup>2</sup>

\*\* Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH



La tasa de seroprotección\*, la tasa de seroconversión\* y el factor de seroconversión\*\* del anticuerpo anti-HA contra H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de edades de 6-36 meses hallados por el método SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Tasa de seroconversión	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Factor de seroconversión**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

\* medida mediante ensayo SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección\*, la tasa de seroconversión\* y el factor de seroconversión\*\* para anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en adolescentes de 9-17 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Tasa de seroconversión	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

\* medida mediante ensayo SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

### • Estudios de soporte

En dos estudios de búsqueda de dosis, 78 adultos recibieron una vacuna modelo adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/pato/Singapur/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30  $\mu$ g HA/dosis) con una separación de tres semanas.

Se analizaron 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 µg. Se observó que la vacuna adyuvada 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 que contenían la cepa H9N2 (A/pollo/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 µg HA/dosis) con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de inhibición de hemoaglutinación (Hemagglutination Inhibition, HI) mostraron que el 92% de los sujetos lograron seroprotección y el 75% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 µg.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo utilizando la cepa vacunal H5N1 y con la vacuna con que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de eficacia, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Cloruro de potasio

Potasio dihidrógeno fosfato

Fosfato de disódico dihidrato

Cloruro de magnesio hexahidrato

Cloruro de calcio dihidrato

Citrato de sodio

Ácido cítrico

Agua para preparaciones inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

1 año.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

0.5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón-embolo (caucho de bromobutilo). Envases de 1 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su administración. Agitar suavemente antes de usar.

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

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

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

EU/1/07/385/004

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

2 de mayo de 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2009

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>



**Centro de Información  
y Evaluación de Medicamentos  
y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia**