

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Preflucel Suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal (virus fraccionados, inactivados, producidos en cultivos celulares).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Virus de la gripe (fraccionados, inactivados) de las siguientes cepas*

A/California/07/2009 (H1N1)	15 microgramos de HA**
A/Victoria/361/201 (A/H3N2)	15 microgramos de HA**
B/Hubei-Wujiagang/158/2009 (B)	15 microgramos de HA**
	por dosis de 0,5 ml

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

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS (hemisferio norte) y con la decisión de la Unión Europea para la campaña 2012/2013.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada. Preflucel es una suspensión entre transparente y opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en adultos y personas de edad avanzada.

El uso de Preflucel debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (18 años y mayores) y personas de edad avanzada (mayores de 60 años): 0,5 ml.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años (ver sección 5.1).

Forma de administración

La inmunización se debe realizar mediante inyección intramuscular (en el músculo deltoides).

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a los residuos (por ejemplo, formaldehído, benzonasa o sacarosa).

Se recomienda posponer la inmunización en pacientes con infección aguda grave o moderada con o sin fiebre.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión apropiada en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Se ha notificado anafilaxis con Preflucel.

Preflucel no debe ser administrado bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

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

Como con otras inyecciones intramusculares, Preflucel debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos como hemofilia o que se encuentren en tratamiento con anticoagulantes, para evitar el riesgo de hematoma tras la inyección.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Preflucel se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas.

No mezclar con otras vacunas en la misma jeringa o vial.

La inmunización debe realizarse en extremidades distintas. Debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse. La respuesta inmunológica puede verse disminuida si el paciente está bajo tratamiento inmunodepresor. Aunque no se ha observado con Preflucel, después de la vacunación antigripal se han observado resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente a VIH-1, Hepatitis C y, especialmente, HTLV-1. La técnica de Western Blot se utilizará para refutar los resultados falsos positivos del ensayo del ELISA. Los resultados falsos positivos transitorios pueden deberse a la respuesta IgM a la vacuna.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de Preflucel durante el embarazo y la lactancia no se ha valorado en los ensayos clínicos. En general, los datos de vacunaciones antigripales en mujeres embarazadas no indican que los resultados adversos materno-fetales sean atribuibles a la vacuna. El uso de esta vacuna se puede considerar desde el segundo trimestre del embarazo. Los médicos deben evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Preflucel. Esta vacuna se puede administrar, según recomendaciones nacionales, en el caso de mujeres embarazadas con condiciones médicas que incrementen el riesgo de complicaciones derivadas de la gripe.

Lactancia

Preflucel puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los efectos de Preflucel en la fertilidad masculina no se han establecido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Preflucel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad observados con el uso de Preflucel se basan en datos de ensayos clínicos realizados en más de 10.000 sujetos adultos y de edad avanzada (8.600 adultos con edades entre 18 y 59 años; 2.225 personas de más de 60 años). Las reacciones adversas más comunes notificadas en estos ensayos clínicos fueron: cefalea, mialgia, dolor en el lugar de la inyección, fatiga y malestar general. Preflucel no se ha estudiado en la población pediátrica.

Lista de reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas 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 $< 1/1.000$)

Clasificación de órganos	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 $< 1/1.000$
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad/reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		Trastornos sensoriales* (hipoestesia, hiperestesia, parestesia)*	Disgeusia
Trastornos oculares			Hiperemia ocular, Irritación de ojos, Secreción ocular*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor orofaríngeo, Rinorrea	Irritación de garganta, Edema de faringe, Disnea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas* Vómitos*	Dolor abdominal	Disfagia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Prurito, Eritema	Urticaria
Exploraciones complementarias		Aumento de la presión arterial		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Artralgia*	Rigidez musculoesquelética	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección: dolor* Reacciones sistémicas: fatiga, malestar general	Reacciones en el lugar de la inyección: inflamación, eritema, induración* Reacciones sistémicas: escalofríos, pirexia	Reacción en el lugar de la inyección: prurito, Hemorragia, Sensación de calor* Reacciones sistémicas: malestar torácico	Reacción en el lugar de la inyección: Edema periférico

* Estas reacciones normalmente desaparecen en 1-2 días sin necesidad de tratamiento

Se ha notificado un caso de esclerosis múltiple en un único sujeto varón. Los primeros síntomas aparecieron 6 semanas después de la vacunación. La relación causal con la vacunación no se puede descartar.

No hay datos relativos a la experiencia post-comercialización de Preflucel.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Es poco probable que la sobredosis produzca algún efecto adverso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antigripales, antígeno purificado, código ATC: J07BB02. La seroprotección se obtiene generalmente en 2-3 semanas. La duración de la inmunidad postvacunal a cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas con las cepas de la vacuna varía, pero normalmente es de 6 a 12 meses.

Eficacia clínica

La eficacia clínica de la vacuna frente a la infección de la gripe se ha investigado durante la campaña 2008/2009 en el ensayo pivotal en fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en sujetos sanos entre 18 y 49 años de edad que recibieron Preflucel (N=3626) o placebo (N=3620). La eficacia de Preflucel se definió mediante la prevención de la infección por gripe confirmada por cultivo (CCII) para cepas homólogas y estrechamente relacionadas.

Eficacia estimada de la vacuna Durante la campaña 2008/2009 [§]		
Cepas de la gripe	Cepas homólogas ^{§§}	Cepas homólogas y estrechamente relacionadas en conjunto ^{§§§}
	Adultos entre 18-49 años N=3626	Adultos entre 18-49 años N=3626
A/H1N1 (95% IC)	79,0% (59,7 a 89,0)	75,2% (55,4 a 86,2)
A/H3N2 (95% IC)	50,0% ¹ (-173,0 a 90,8)	50,0% (-173,0 a 90,8)
Cepas A en conjunto (95% IC)	77,0% (57,9 a 87,4)	73,5% (54,0 a 84,7)
Cepa B (95% IC)	100% ² (4,1 a 100,0)	60,1% ³ (9,5 a 82,4)
TODAS las cepas (95% IC)	78,5% (60,8 a 88,2)	71,5% (54,7 a 82,1)

[§] Ensayo clínico en fase 3 realizado en EE.UU. durante la campaña 2008/2009

^{§§} Eficacia frente a las cepas de la gripe antigénicamente similares a las cepas de la vacuna (confirmada por cultivo viral)

§§§ Eficacia frente a las cepas de la gripe independientemente de la correspondencia antigénica (confirmada por cultivo viral y/o RT-PCR)

¹ 2 casos documentados de CCII en el grupo de la vacuna y 4 casos documentados en el grupo placebo

² 4 casos documentados de CCII, todos en el grupo placebo

³ Se aislaron 28 cepas de la gripe B, de las cuales, 4 representaban el mismo nivel de linaje que la cepa vacunal (linaje Yamagata).

La eficacia de la vacuna calculada para todas las cepas, independientemente de la similitud en los antígenos, fue consistente durante el estudio con una eficacia media, acumulada por semana de 68% - 83%, durante toda la temporada de gripe.

Inmunogenicidad

Las respuestas inmunológicas de cada uno de los antígenos en el ensayo pivotal en fase 3 en adultos entre 18 y 49 años (2008/2009) se muestran en la siguiente tabla

PREFLUCEL			
Anticuerpo anti-HA de una cepa específica	A/H1N1	A/H3N2	B
	Adultos entre 18-49 años N = 3473	Adultos entre 18-49 años N = 3473	Adultos entre 18-49 años N = 3473
Tasa de seroprotección* (95% IC)	88,0% (86,8 a 89,0)	93,3% (92,4 a 94,1)	97,1% (96,5 a 97,7)
Tasa de seroconversión** (95% IC)	70,4% (68,9 a 71,9)	79,1% (77,7 a 80,4)	65,7% (64,1 a 67,3)
Incremento de la media geométrica*** (95% IC)	11,1 (10,52 a 11,74)	13,5 (12,85 a 14,20)	7,6 (7,22 a 7,97)

*Seroprotección = título HI \geq 40

**Seroconversión = título HI negativo pre-vacunación y título HI post-vacunación \geq 40: incremento significativo = título HI positivo pre-vacunación y un aumento de, al menos, 4 veces en el título HI post-vacunación

***El incremento de la media geométrica es el aumento de la respuesta de anticuerpos (título de la inhibición de la hemaglutinación) después de la vacunación con respecto a antes de la vacunación. El incremento de la respuesta de anticuerpos se notifica como la media geométrica del incremento del título de anticuerpos en cada sujeto 21 días después de la vacunación en comparación con el título antes de la vacunación.

En un ensayo previo en fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en sujetos sanos entre 18 y 49 años de edad durante la campaña 2007/2008, 1744 sujetos recibieron Preflucel. Las tasas de seroprotección para las tres cepas de la gripe estaban comprendidas entre 75,9% y 97,1%, las tasas de seroconversión entre 57,0% y 71,7% y el incremento de la media geométrica 21 días después de la vacunación entre 6,5 y 10,8 sobre la línea basal de los títulos HI.

Un ensayo clínico en fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de Preflucel en sujetos adultos y de edad avanzada (50 años de edad y mayores) durante la campaña 2008/2009, que recibieron Preflucel (N=2842) o vacuna de la gripe trivalente derivada de huevo como comparador (N=366). En la siguiente tabla se muestran la tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el incremento de la media geométrica (GMTR):

PREFLUCEL			
Anticuerpo anti-	A/H1N1	A/H3N2	B

HA de una cepa específica						
	50-59 años N=1248	60 años y mayores N=1548	50-59 años N=1248	60 años y mayores N=1548	50-59 años N=1248	60 años y mayores N=1548
Tasa de seroprotección* (95% IC)	76,9% (74,5; 79,2)	71,1% (68,7; 73,3)	90,1% (88,3; 91,7)	90,8% (89,3; 92,2)	87,5% (85,5; 89,3)	82,8% (80,8; 84,6)
Tasa de seroconversión** (95% IC)	50,6 % (47,7; 53,4)	37,2 % (34,8; 39,7)	70,1% (67,5; 72,6)	59,8% (57,3; 62,3)	87,5% (85,5; 89,3)	37,5% (35,0; 39,9)
Incremento de la media geométrica*** (95% IC)	5,18 (4,78; 5,63)	3,35 (3,14; 3,57)	9,67 (8,86; 10,55)	6,14 (5,71; 6,59)	4,59 (4,25; 4,97)	3,20 (3,00; 3,40)

* Seroprotección = título HI ≥ 40 ; criterio CHMP $>70\%$ para los sujetos entre 18 y 59 años de edad y $>60\%$ para los sujetos de 60 años de edad y mayores.

** Seroconversión = título HI negativo pre-vacunación y título HI post-vacunación ≥ 40 , incremento significativo = título HI positivo pre-vacunación y un aumento de, al menos, 4 veces en el título HI post-vacunación; criterio CHMP $>40\%$ para los sujetos entre 18 y 59 años de edad y $>30\%$ para los sujetos de 60 años de edad y mayores.

*** El incremento de la media geométrica es el aumento de la respuesta de anticuerpos (título de la inhibición de la hemaglutinación) después de la vacunación con respecto a antes de la vacunación. El incremento de la respuesta de anticuerpos se notifica como la media geométrica del incremento del título de anticuerpos en cada sujeto 21 días después de la vacunación en comparación con el título antes de la vacunación; criterio CHMP $> 2,5$ para los sujetos entre 18 y 59 años de edad y $> 2,0$ para los sujetos de 60 años de edad y mayores.

El comparador activo derivado de huevo alcanzó tasas de seroprotección para las tres cepas de la gripe comprendidas entre 86,7% y 95,7% y entre 79,7% y 96,2% en los sujetos de 50-59 años de edad (N=143) y de 60 años y mayores (N=212), respectivamente.

A los 21 días después de la vacunación las tasas de seroconversión fueron del 61,5% al 87,4% (sujetos de 50-59 años de edad) y del 47,6% al 72,6% (sujetos de 60 años y mayores).

El incremento de la media geométrica 21 días después de la vacunación estaba comprendido entre 5,8 y 13,9 y entre 4,0 y 10,7, en ambos grupos de edad, respectivamente.

Preflucel no se ha estudiado en la población pediátrica y por tanto, no hay datos disponibles sobre la respuesta inmune en este grupo de edad (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad. Preflucel fue bien tolerado e inmunogénico en ratones, ratas y cobayas. En estudio de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas realizado en ratas no hubo evidencias de toxicidad sistemática y la vacuna se toleró bien a nivel local. La genotoxicidad y el potencial carcinogénico no fueron evaluados porque estos estudios no son adecuados para una vacuna. En un estudio de toxicidad para la reproducción y el desarrollo realizado en ratas no se observaron reacciones adversas tras la vacunación maternal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamol
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

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 exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 o 10 jeringas precargadas (vidrio tipo I) con un tope de émbolo sin látex (goma de bromobutilo) con una aguja incorporada.

1 o 10 jeringas precargadas (vidrio tipo I) con un tope de émbolo sin látex (goma de bromobutilo) sin aguja incorporada.

Cada jeringa contiene 0,5 ml de suspensión.

Puede que solamente esté comercializado algún tamaño de envase.

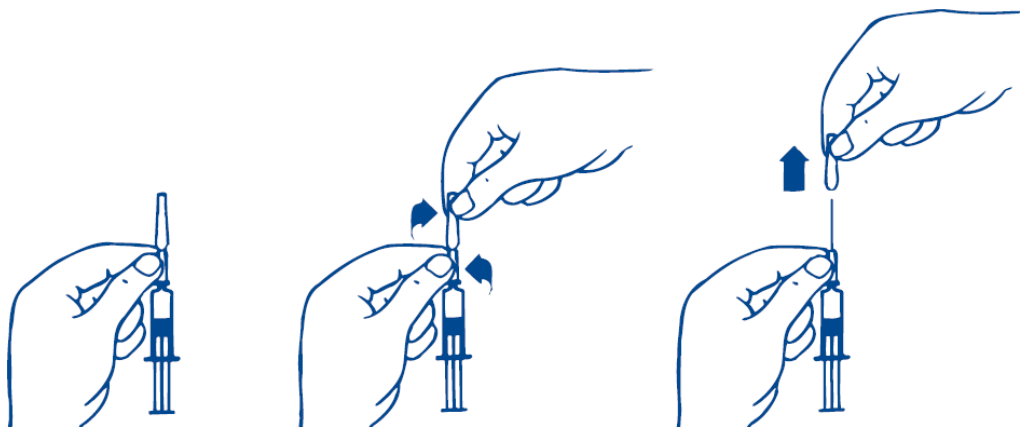
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

Agitar bien las jeringas precargadas antes de su administración para que la suspensión de la vacuna se mezcle de forma adecuada. Tras agitarse, Preflucel es una suspensión entre transparente y opalescente. La vacuna debe inspeccionarse visualmente para ver si hay partículas extrañas y/o alguna variación en el aspecto físico antes de su administración. Si se observa cualquiera de estas condiciones, la vacuna debe desecharse.

Retirar el protector de la aguja de la siguiente forma:

1. Sujetar la jeringa precargada por la parte inferior del protector de la aguja que está fijado al recipiente de vidrio (Fig. 1).
2. Con la otra mano, sujetar la parte superior del protector de la aguja entre los dedos índice y pulgar, y girarlo para romper el sello (de garantía) (Fig. 2).
3. Retirar la parte separada del protector de la aguja con un movimiento vertical (Fig. 3).



Tras retirar el protector de la aguja, Preflucel se debe utilizar inmediatamente.

La aguja no se debe dejar sin protección durante un periodo prolongado para evitar que pierda su esterilidad y/o que se obstruya. Por tanto, sólo se debe retirar el protector de la aguja después de agitar e, inmediatamente antes de su uso.

Información adicional para PREFLUCEL jeringa sin aguja incorporada:

Tras retirar la tapa de la jeringa, incorpore la aguja inmediatamente y retire el protector de la aguja antes de administrarlo. Una vez la aguja esté incorporada, la vacuna tiene que administrarse inmediatamente.

Se debe tener cuidado para evitar la presencia de gotas de la vacuna en la punta o en la superficie externa de la aguja antes de la inyección para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas locales. Si se utiliza alcohol en la zona de inyección se debe secar por completo antes de la vacunación y no debe entrar en contacto con la vacuna.

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

Baxter, S.L.
Pouet de Camilo, 2
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73602

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

Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2014