



# Proyecto de Ficha Técnica

**Fluarix Tetra**  
**Vacuna antigripal cuadrivalente**  
**Suspensión Inyectable**

## 1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis (0.5 mL) contiene:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 - cepa similar (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)	15 microgramos de Hemaglutinina
A/Switzerland/8060/2017 (H3N2) - cepa similar (A/Brisbane/1/2018, NYMC X-311)	15 microgramos de Hemaglutinina
B/Colorado/06/2017 - cepa similar (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) [linaje Victoria]	15 microgramos de Hemaglutinina
B/Phuket/3073/2013 - cepa similar B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje [linaje Yamagata]	15 microgramos de Hemaglutinina

Las cepas son propagadas en huevos embrionados de gallina procedentes de grupos de pollos sanos. La fabricación de este producto incluye la exposición a materiales derivados bovinos. No existe evidencia de que algún caso de vCJD (considerada como la forma humana de encefalopatía espongiiforme bovina) haya resultado de la administración de cualquier producto de vacuna

Fluarix Tetra cumple los requerimientos de la OMS para sustancias biológicas y vacunas contra la influenza y con los requerimientos de la Farmacopea Europea para las vacunas contra influenza.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 4.1.

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1. Indicaciones terapéuticas

Fluarix Tetra es una vacuna cuadrivalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de enfermedades de influenza causada por virus de la influenza de tipo A y B contenidos en la vacuna (ver sección 3.1).

El uso de Fluarix Tetra debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

### 2.2. Posología y forma de administración

**Fluarix Tetra no debe ser administrada por vía intravascular en ninguna circunstancia.**

#### Niños de < 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños menores de 6 meses.

#### Dosis

Fluarix Tetra debe administrarse en una sola inyección de 0.5 mL.

Los niños de 6 meses a menos de 9 años que no hayan sido vacunados previamente contra la influenza deben recibir una segunda dosis de 0.5 mL después de un intervalo de al menos 4 semanas.

#### Administración

La vacunación debe realizarse por inyección intramuscular preferiblemente en el músculo deltoides o el muslo anterolateral (dependiendo de la masa muscular).

### **2.3. Contraindicaciones**

Fluarix Tetra no debe administrarse a personas con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de Fluarix Tetra o vacunas antigripales o a cualquier componente de la vacuna.

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

**Fluarix Tetra no debe ser administrada por vía intravascular en ninguna circunstancia.**

Es una buena práctica clínica preceder a la vacunación mediante una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a la vacunación previa y la posible aparición de eventos indeseables) y un examen clínico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles en caso de un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Fluarix Tetra debe posponerse en personas que padecen una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar como resultado el aplazamiento de la vacunación.

Se puede esperar que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con inmunodeficiencia, no se obtenga una respuesta inmune adecuada.

Fluarix Tetra no es efectivo contra todas las cepas posibles del virus de la influenza. Fluarix Tetra está destinado a proporcionar protección contra las cepas de virus a partir de las cuales se prepara la vacuna y cepas estrechamente relacionadas.

Los pacientes con un historial de síndrome de Guillain-Barre (SGB) con un inicio dentro de las seis semanas de la vacunación contra la influenza pueden tener un mayor riesgo de desarrollar SGB si se les administra la vacuna contra la influenza. Tal riesgo debe sopesarse con los beneficios para el paciente individual de la vacunación contra la influenza.

Dado que los pacientes con antecedentes de SGB tienen una mayor probabilidad de volver a desarrollar el síndrome, la probabilidad de que coincidan en desarrollar el síndrome después de la vacunación contra la influenza puede ser mayor que en individuos sin antecedentes de SGB.

Como con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Fluarix Tetra debe administrarse con precaución a las personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que puede producirse hemorragia tras la administración intramuscular a estas personas.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o incluso antes de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

### Látex

#### *Jeringa precargada con aguja adjunta*

Esta presentación de Fluarix Tetra no puede considerarse libre de látex. El protector de aguja extraíble contiene látex de caucho natural.

#### *Jeringa precargada con aguja separada*

La tapa de la jeringa, el émbolo de la jeringa y el protector de la aguja de las jeringas precargadas de Fluarix Tetra con agujas separadas no están hechas con látex de caucho natural.

### **Uso en adultos mayores**

Las respuestas de anticuerpos fueron menores en adultos mayores que recibieron Fluarix Tetra que en sujetos más jóvenes. En un estudio aleatorizado, doble ciego (2 brazos) y de etiqueta abierta (un brazo), se evaluó la inmunogenicidad y la seguridad en una cohorte de sujetos de 65 años de edad y mayores quienes recibieron Fluarix Tetra (N = 1 517); 469 de estos sujetos tenían 75 años de edad o más. En sujetos de 65 años o más, los títulos de anticuerpos medios geométricos post vacunación y tasas de seroconversión fueron más bajas que en sujetos más jóvenes (18 a 64 años) y las frecuencias de eventos adversos solicitados y no solicitados fueron generalmente más bajas que en sujetos más jóvenes.

### **Uso Pediátrico**

Referirse a la información anterior de Advertencias y Precauciones.

### **Efectos en los análisis de laboratorio**

Puede ocurrir pruebas serológicas de ELISA falsas positivas para VIH-1, Hepatitis C y especialmente HTLV-1 después de la vacunación contra la influenza. Estos resultados falsos positivos transitorios pueden deberse a IgM con reacción cruzada provocada por la vacuna. Por esta razón, un diagnóstico definitivo de infección por HIV-1, Hepatitis C o HTLV-1 requiere un resultado positivo de una prueba confirmatoria específica del virus (por ejemplo, Western Blot o inmunoblot).

## 2.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción. Si se administra Fluarix Tetra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes sitios de inyección.

La vacuna contra la influenza puede afectar el metabolismo de warfarina, teofilina, fenitoína, fenobarbitona y carbamazepina por el sistema del citocromo P450 hepático. Los resultados de los estudios han sido variables en el grado de interacción y el tiempo después de la vacunación para que la interacción tenga efecto. La interacción puede ser variable de individuo a individuo. Los pacientes que toman warfarina, teofilina, fenitoína, fenobarbital o carbamazepina deben ser informados de la posibilidad de una interacción y se les debe indicar que observen los signos de niveles elevados de su medicación.

## 2.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### *Efectos en la fertilidad*

Un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo en el que se administró a ratas hembra Fluarix Tetra (dosis de 0.2 mL por rata, aproximadamente 80 veces la dosis humana en función del peso corporal) dos veces antes del apareamiento no mostró efectos adversos sobre la fertilidad femenina.

### *Uso en embarazo*

#### *(Embarazo Categoría B1)*

La seguridad de Fluarix Tetra cuando se administra a mujeres embarazadas no ha sido evaluada. Un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo en el que se administró Fluarix Tetra a ratas hembras (dosis de 0.2 mL por rata, aproximadamente 80 veces la dosis humana en función del peso corporal) dos veces antes del apareamiento, cuatro veces durante la gestación y una vez el día de la lactancia 7, no mostró efectos adversos sobre la fertilidad femenina, el embarazo, el parto, la lactancia y el desarrollo embriofetal y pre destete. Se detectaron anticuerpos antígeno específicos de vacuna en fetos y crías de ratas tratadas.

Fluarix Tetra debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario, y cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales para la madre o el feto.

### *Uso en lactancia*

La seguridad de Fluarix Tetra cuando se administra a mujeres que están dando de lactar no se ha evaluado. Se desconoce si Fluarix Tetra se excreta en la leche materna humana.

Los anticuerpos específicos de antígeno de vacuna se transfirieron a las crías de rata a través de leche de la madre administradas con Fluarix Tetra durante la gestación y la lactancia, sin efectos adversos.

Fluarix Tetra solo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superan los riesgos potenciales.

## 2.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos de este medicamento en la habilidad de las personas y el uso de máquinas no fueron evaluados como parte de su registro.

## 2.8. Reacciones adversas

### Dato de Ensayos clínicos

Las reacciones adversas reportadas para Fluarix Tetra en los diferentes grupos de edad están listados de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy común  $\geq 1/10$

Común  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

Raros  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$

Muy raro  $< 1/10000$

### Adultos

Un estudio clínico con Fluarix Tetra en adultos evaluó la incidencia de reacciones adversas en sujetos  $\geq 18$  años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3036) o Fluarix (N = 1010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

**Tabla 1:** Fluarix Tetra: incidencia de reacciones adversas por dosis en sujetos  $\geq 18$  años

Clase Sistema Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Común	Dolor de cabeza
	Poco común	Maréos <sup>1</sup>
Trastornos Gastrointestinales	Común	Síntomas Gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Sudoración <sup>2</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy común	Mialgia
	Común	Artralgia
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muy común	Dolor en el sitio de inyección, fatiga
	Común	Enrojecimiento del sitio de inyección, hinchazón del sitio de inyección, escalofríos, fiebre, induración del sitio de inyección <sup>2</sup>

	Poco común	Hematoma del sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección <sup>1</sup>
--	------------	--

1. Reportado como una reacción adversa no solicitada
2. Reportado en ensayos previos de Fluarix

### Niños de 6 meses a <18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenicidad y la seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control.

Un estudio incluyó niños de 3 a <18 años que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio incluyó niños de 6 a < 36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6006) o un control de la vacuna sin influenza (N = 6012).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

**Tabla 2:** Fluarix Tetra: incidencia de reacciones adversas por dosis en sujetos de 6 meses a <18 años

Sistema Clase Órgano	Reacciones Adversas	Frecuencia		
		6 a < 36 (meses)	3 a <6 (años)	6 a <18 (años)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Pérdida del apetito	Muy común	Común	N/A
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad/nerviosismo	Muy común	Muy común	N/A
Trastornos del Sistema Nervioso	Somnolencia	Muy común	Común	N/A
	Dolor de cabeza	N/A	N/A	Común
Trastornos Gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y/o dolor abdominal)	N/A	N/A	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>1</sup>	N/R	Poco común	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	N/A	N/A	Muy común
	Artralgia	N/A	N/A	Común
Desordenes generales y condiciones	Fiebre ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )	Común	Común	Común
	Fatiga	N/A	N/A	Muy común
	Dolor en el sitio de inyección	Muy común	Muy común	Muy común

administrativas del sitio	Enrojecimiento del sitio de inyección	Muy común	Muy común	Muy común
	Inflamación del sitio de inyección	Común	Muy común	Muy común
	Temblores	N/A	N/A	Común
	Prurito en la zona de inyección <sup>1</sup>	N/R	Poco común	Poco común
	Induración en la zona de inyección <sup>2</sup>	N/A	Común	Común

N/A = No solicitado en este grupo de edad

N/R = no reportado

1. Reportado como una reacción adversa no solicitada

2. Reportado en los ensayos de Fluarix

La tabla a continuación muestra la incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas en general / dosis dentro de los 7 días<sup>a</sup> después de la vacunación en niños de 6 a 35 meses<sup>b</sup> (Cohorte de Vacunación Total):

**Tabla 3:** Fluarix Tetra: incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas por dosis dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 6 a 35 meses (Cohorte total de vacunación)

	Fluarix Tetra %		Comparador activo no relacionado con la influenza <sup>c,d</sup> %	
	Alguno	Grado 3 <sup>e</sup>	Alguno	Grado 3 <sup>e</sup>
<b>Local</b>	<b>n = 11656</b>		<b>n = 11662</b>	
Dolor	15.6	0.4	16.0	0.4
Rojez	11.7	0	12.5	0
Hinchazón	7.2	0	7.9	0
<b>Sistémico</b>	<b>n = 11653</b>		<b>n = 11658</b>	
Irritabilidad	14.9	0.7	15.5	1.0
Pérdida de apetito	12.9	1.0	13.3	0.9
Somnolencia	10.8	0.5	11.9	0.7
Fiebre <sup>f</sup>	6.1	1.2	6.8	1.3

La cohorte total de vacunados para la seguridad incluyó a todos los sujetos vacunados para los que se disponía de datos de seguridad. n = número de dosis documentadas.

a Siete días incluidos el día de la vacunación y los siguientes 6 días.

b Prueba 7: NCT01439360 (INFLUENZA D-QIV-004).

c Niños menores de 12 meses: vacuna antineumocócica conjugada de 13 valente [Proteína de Difteria CRM197] (Wyeth Pharmaceuticals, Inc.).



d Niños de 12 meses en adelante: Havrix (Vacuna contra la Hepatitis A) para personas con antecedentes de vacunación contra la influenza; o Havrix (Dosis 1) y una vacuna contra la varicela (con licencia de los Estados Unidos fabricada por Merck & Co., Inc. o con licencia no estadounidense fabricada por GlaxoSmithKline Biologicals) (Dosis 2) para quienes no tienen antecedentes de vacunación contra la influenza.

e Dolor de grado 3: se define como lloro cuando se movió la extremidad/espontáneamente doloroso.

Inflamación de grado 3, enrojecimiento: definido como > 50 mm.

Irritabilidad de grado 3: se define como un llanto que no puede consolarse/prevenir la actividad normal.

Pérdida de apetito de grado 3: se define como no comer en absoluto.

Somnolencia de grado 3: definida como actividad normal preventiva

Fiebre de grado 3: definida como > 102.2 °F (39.0 °C).

f Fiebre: definida como  $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$  (38.0°C).

### Datos Post comercialización

La experiencia posterior a la comercialización con Fluarix y Fluarix Tetra, que se fabrican según el mismo proceso de producción y formulación de antígenos y son esencialmente similares a Fluarix que carecen de una segunda cepa B, identificaron las siguientes reacciones adversas.<sup>1</sup>

**Tabla 4:** Fluarix Tetra: Reacciones adversas observadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía transitoria
Trastornos del sistema inmunitario	Rara	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Neuritis, encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré *
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Urticaria, prurito, eritema, angioedema
Desordenes generales y condiciones administrativas	Rara	Enfermedad similar a la Influenza, malestar general

<sup>1</sup> Tres de las cepas de influenza contenida en Fluarix, está incluida en Fluarix Tetra

\*Reportes espontáneos del síndrome Guillain-Barré se han recibido después de la vacunación con Fluarix y Fluarix Tetra; sin embargo, no se ha establecido una asociación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

### 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 Peruano de Farmacovigilancia.

## 2.9. Sobredosis

No hay suficientes datos disponibles.

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 3.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antigripales, código ATC: J07BB02

Fluarix Tetra proporciona inmunización activa contra las cuatro cepas del virus de la influenza (dos subtipos A y dos cepas B) contenidas en la vacuna. Fluarix Tetra induce anticuerpos humorales contra las hemaglutininas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la influenza.

Los niveles específicos de título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la vacunación con vacunas inactivadas del virus de la influenza no se han correlacionado con la protección contra la influenza, pero los títulos de anticuerpos HI se han usado como una medida de la actividad de la vacuna. En algunos estudios de provocación en humanos, los títulos de anticuerpos HI de  $\geq 1:40$  se han asociado con la protección contra la influenza en hasta el 50% de los individuos.

Se recomienda la revacunación anual con la vacuna actual porque la inmunidad disminuye durante el año posterior a la vacunación y porque las cepas circulantes del virus de la influenza pueden cambiar año tras año. La protección brindada como resultado de la vacunación con Fluarix Tetra es específica de las cepas de influenza contenidas en Fluarix Tetra o en cepas estrechamente relacionadas.

#### *Ensayos clínicos*

#### Eficacia en niños de 6-35 meses de edad

La eficacia de Fluarix Tetra se evaluó en el estudio clínico D-QIV-004, un ensayo aleatorizado, observador-ciego, no controlado con vacuna de la influenza realizado durante las temporadas de influenza de 2011 a 2014. Los sujetos sanos de 6 a 35 meses fueron asignados al azar (1: 1) para recibir Fluarix Tetra (N = 6006) o una vacuna de control sin influenza (N = 6012). Se les administró 1 dosis (en caso de antecedentes de vacunación contra la influenza) o 2 dosis, con aproximadamente 28 días de diferencia.

La eficacia de Fluarix Tetra se evaluó para la prevención de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) confirmada por influenza A y/o enfermedad B (de moderada a grave y de cualquier gravedad) debido a cualquier cepa de influenza estacional. Comenzando 2 semanas después de la vacunación hasta el final de la temporada de influenza (aproximadamente 6 meses después), se recolectaron hisopos nasales luego de un evento similar a la influenza, y se evaluaron para la influenza A y/o B mediante RTPCR. Todas las muestras positivas para RT-PCR se

analizaron adicionalmente para determinar su viabilidad en cultivo celular y para determinar si las cepas virales coincidían con las de la vacuna.

Fluarix Tetra cumplió los criterios predefinidos para los objetivos de eficacia de la vacuna primaria y secundaria presentados en la Tabla 5.

**Tabla 5:** FLUARIX TETRA: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna en niños de 6 a 35 meses de edad (cohorte de ATP (según protocolo) para la eficacia, tiempo hasta el evento)

	Fluarix Tetra			Comparador activo <sup>1</sup>			Eficacia de la vacuna	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Tasa de ataque (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	CI
<b>Cualquier gravedad Influenza<sup>6</sup></b>								
RT-PCR confirmado	570 7	344	6.03	5697	662	11.62	49.8	41.8; 56.8 <sup>4</sup>
Cultura confirmada	570 7	303	5.31	5697	602	10.57	51.2	44.1; 57.6 <sup>5</sup>
Cepas de coincidencia de vacunas confirmadas por cultivo	570 7	88	1.54	5697	216	3.79	60.1	49.1; 69.0 <sup>5</sup>
<b>Influenza moderada a severa<sup>7</sup></b>								
RT-PCR confirmado	570 7	90	1.58	5697	242	4.25	63.2	51.8; 72.3 <sup>4</sup>
Cultura confirmada	570 7	79	1.38	5697	216	3.79	63.8	53.4; 72.2 <sup>5</sup>
Cepas de coincidencia de vacunas confirmadas por cultivo	570 7	20	0.35	5697	88	1.54	77.6	64.3; 86.6 <sup>5</sup>
Enfermedad respiratoria baja RT-PCR confirmada	570 7	28	0.49	5697	61	1.07	54.0	28.9; 71.0 <sup>5</sup>
Otitis aguda media RT PCR confirmado	570 7	12	0.21	5697	28	0.49	56.6	16.7; 78.8 <sup>5</sup>

1 Los niños recibieron control de vacuna sin influenza apropiado para la edad

2 Número de sujetos incluidos en la cohorte de ATP para la eficacia: tiempo hasta el evento. Esta cohorte incluyó sujetos que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad, a quienes se les siguió por su eficacia y cumplió con el protocolo del estudio hasta el episodio.

3 Número de sujetos que informaron al menos un caso en el período del informe

4 Intervalo de confianza del 97.5% de 2 lados

5 Intervalo de confianza del 95% de 2 lados

6 La enfermedad de la influenza de cualquier gravedad se definió como un episodio de enfermedad similar a la influenza (ILI, es decir, fiebre  $\geq 38$  °C con cualquiera de los siguientes: tos, secreción nasal, congestión nasal o dificultad para respirar)

o una consecuencia de la influenza infección por virus [otitis media aguda (OMA) o enfermedad de las vías respiratorias bajas (IR)].

7 La influenza de moderada a grave fue un subconjunto de cualquier enfermedad de influenza, con cualquiera de los siguientes: fiebre > 39 °C, AOM diagnosticado por un médico, infección del tracto respiratorio inferior diagnosticada por un médico, diagnosticado por un médico grave complicaciones extrapulmonares, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos u oxígeno suplementario requerido para más de 8 horas.

Se llevaron a cabo análisis exploratorios sobre la Cohorte Total Vacunada incluyendo 12 018 sujetos (N = 6006 para Fluarix Tetra, N = 6012 para control). Fluarix Tetra era eficaz en la prevención de la influenza moderada a severa causada por cada una de las 4 cepas (Tabla 6), incluso cuando hubo una falta de coincidencia antigénica significativa con 2 de las cepas vacunales (A/H3N2 y B/Victoria).

**Tabla 6:** Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna para RT-PCR confirmado moderado para diversas enfermedades por Influenza subtipo A e Influenza linaje B en niños de 6 -35 meses de edad (Cohorte Total Vacunado)

Cepa	Fluarix Tetra			Comparador Activo <sup>1</sup>			Eficacia de la vacuna	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Tasa de ataque (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	95% CI
<b>A</b>								
H1N1 <sup>4</sup>	6006	13	0.22	6012	46	0.77	72.1	49.9; 85.5
H3N2 <sup>5</sup>	6006	53	0.88	6012	112	1.86	52.7	34.8; 66.1
<b>B</b>								
Victoria <sup>6</sup>	6006	3	0.05	6012	15	0.25	80.1	39.7; 95.4
Yamagata <sup>7</sup>	6006	22	0.37	6012	73	1.21	70.1	52.7; 81.9

<sup>1</sup>Los niños recibieron control apropiado para la vacuna contra la influenza no apropiado para su edad

<sup>2</sup>Número de sujetos incluidos en la cohorte Total vacunado

<sup>3</sup>Número de sujetos que informaron al menos un caso en el período del informe

<sup>4 a 7</sup> La proporción de cepas de apareamiento antigénico fue 84.8%, 2.6%, 14.3% y 66.6%, para A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria y B/Yamagata, respectivamente.

Además, para casos confirmados de RT-PCR de cualquier gravedad, Fluarix Tetra redujo el riesgo de visitas al médico general en un 47% (riesgo relativo (RR): 0.53 [IC 95%: 0.46; 0.61], es decir, 310 frente a 583 visitas) y a la sala de emergencias en un 79% (RR: 0.21 [IC 95%: 0.09; 0.47], es decir, 7 versus 33 visitas). El uso de antibióticos se redujo en un 50% (RR: 0.50 [IC 95%: 0.42; 0.60], es decir, 172 frente a 341 sujetos).

#### Inmunogenicidad en niños y adultos

La inmunogenicidad de Fluarix Tetra se evaluó en términos de título de anticuerpos medios geométricos HI (GMT) 28 días después de la última dosis (niños) o día 21 (adultos) y tasa de

seroconversión HI (aumento 4 veces en el título recíproco o cambio de indetectable [ $<10$ ] a un título recíproco de  $\geq 40$ ).

En el estudio D-QIV-004 (niños de 6-35 meses), la evaluación se realizó en una sub-cohorte de 1332 niños (753 en el grupo Fluarix Tetra y 579 en el grupo control). Los resultados se presentan en la Tabla 7.

El efecto de un programa de sensibilización de 2 dosis en D-QIV-004 se evaluó mediante la evaluación de la respuesta inmune después de la revacunación un año después con 1 dosis de Fluarix Tetra en el estudio D-QIV-009. Este estudio demostró que 7 días después de la vacunación, se había provocado la memoria inmune en niños de 6 a 35 meses de edad para las cuatro cepas vacunales.

La no inferioridad inmunogénica de Fluarix Tetra se evaluó frente a Fluarix en niños del estudio D-QIV-003 (aproximadamente 900 niños de 3 a  $<18$  años en cada grupo de tratamiento que recibieron una o dos dosis de cualquiera de las vacunas) y adultos en el estudio D-QIV-008 (aproximadamente 1800 sujetos de 18 años en adelante recibieron 1 dosis de Fluarix Tetra y aproximadamente 600 sujetos recibieron 1 dosis de Fluarix). En ambos estudios, Fluarix Tetra provocó una respuesta inmune contra las tres cepas en común que no era inferior a Fluarix y una respuesta inmune superior contra la cepa B adicional incluida en Fluarix Tetra. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Fluarix Tetra: tasas de GMT y seroconversión después de la vacunación en niños (6-35 meses, 3 a  $<18$  años) y adultos de 18 años o más (según la cohorte de protocolos)

<b>Niños de 6 a 35 años de edad (D-QIV-004)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Control<sup>1</sup></b>	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT <sup>2</sup> (95% CI)	Tasa de seroconversión <sup>2</sup> (95% CI)	GMT <sup>2</sup> (95% CI)	Tasa de seroconversión <sup>2</sup> (95% CI)
A/H1N1	165.3 (148.6;183.8)	80.2% (77.2;83.0)	12.6 (11.1;14.3)	3.5% (2.2;5.4)
A/H3N2	132.1 (119.1;146.5)	68.8% (65.3;72.1)	14.7 (12.9;16.7)	4.2% (2.7;6.2)
B (Victoria)	92.6 (82.3;104.1)	69.3% (65.8;72.6)	9.2 (8.4;10.1)	0.9% (0.3;2.0)
B (Yamagata)	121.4 (110.1;133.8)	81.2% (78.2;84.0)	7.6 (7.0;8.3)	2.3% (1.2;3.9)
<b>Niños de 3 a <math>&lt;18</math> años (D-QIV-003)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Fluarix<sup>3</sup></b>	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818

	GMT (95% CI)	Tasa de seroconversión <sup>2</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	Tasa de seroconversión <sup>2</sup> (95% CI)
A/H1N1	386.2 (357.3;417.4)	91.4% (89.2;93.3)	433.2 (401.0;468.0)	89.9% (87.6;91.8)
A/H3N2	228.8 (215.0;243.4)	72.3% (69.0;75.4)	227.3 (213.3;242.3)	70.7% (67.4;73.8)
B (Victoria)	244.2 (227.5;262.1)	70.0% (66.7;73.2)	245.6 (229.2;263.2)	68.5% (65.2;71.6)
B (Yamagata)	569.6 (533.6;608.1)	72.5% (69.3;75.6)	224.7 (207.9;242.9)	37.0% (33.7;40.5)
<b>Adultos de 18 años a más (D-QIV-008)</b>				
	<b>Fluarix tetra</b>		<b>Fluarix<sup>3</sup></b>	
	N=1809	N'=1801	N=608	N'=605
	GMT (95% CI)	Tasa de seroconversión <sup>2</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	Tasa de seroconversión <sup>2</sup> (95% CI)
A/H1N1	201.1 (188.1;215.1)	77.5% (75.5;79.4)	218.4 (194.2;245.6)	77.2% (73.6;80.5)
A/H3N2	314.7 (296.8;333.6)	71.5% (69.3;73.5)	298.2 (268.4;331.3)	65.8% (61.9;69.6)
B (Victoria)	404.6 (386.6;423.4)	58.1% (55.8;60.4)	393.8 (362.7;427.6)	55.4% (51.3;59.4)
B (Yamagata)	601.8 (573.3;631.6)	61.7% (59.5;64.0)	386.6 (351.5;425.3)	45.6% (41.6;49.7)

N = Número de sujetos con resultados disponibles después de la vacunación (para GMT)

N ' = Número de sujetos con resultados previos y posteriores a la vacunación disponibles (para SCR)

<sup>1</sup> control de la vacuna antigripal

<sup>2</sup> resultados de la sub cohorte de inmunogenicidad

<sup>3</sup> La cepa B (Yamagata) no se incluyó en Fluarix

### **3.2. Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

### **3.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Genotoxicidad

Fluarix Tetra no ha sido evaluado en cuanto a su potencial genotóxico.

Carcinogenicidad

Fluarix Tetra no ha sido evaluado en cuanto a su potencial carcinogenicidad.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **4.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio, hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio hexahidrato, hidrógeno succinato de  $\alpha$ -tocoferilo, polisorbato 80, octoxinol 10 y agua para inyecciones.

### **4.2. Incompatibilidades**

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

### **4.3. Periodo de validez**

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

### **4.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). No congelar. Descartar la vacuna si ha sido congelada.

Conservar en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

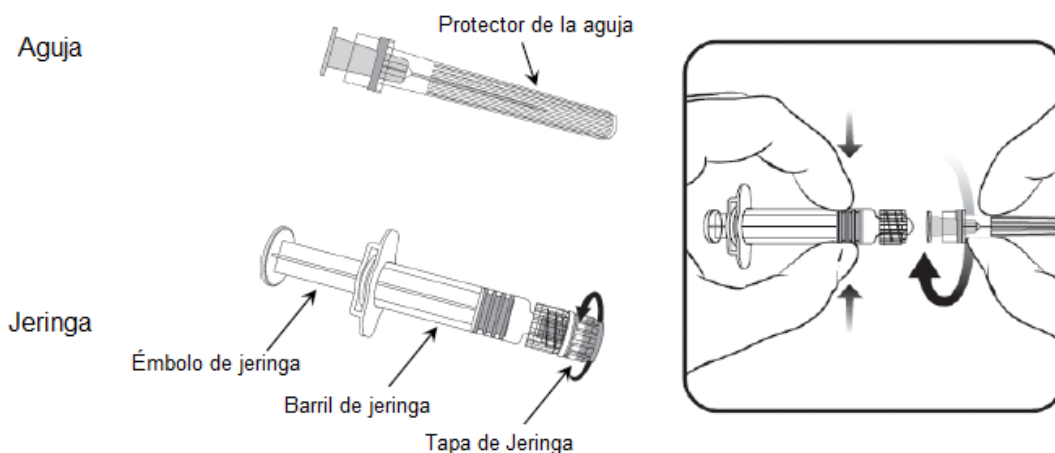
### **4.5. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Permitir que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su utilización.

La jeringa debe agitarse e inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y/o variaciones del aspecto físico antes de la administración. En caso de ser observado, desechar la vacuna.

*Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa precargada*

Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, véase el dibujo explicativo.



1. Sujetar el cuerpo de la jeringa con una mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa) y con la otra, desenroscar el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj.
2. Insertar la aguja en la jeringa y a continuación, girar la aguja en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo).
3. Retirar el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.
4. Administrar la vacuna.

Todo producto no utilizado de material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fluarix Tetra es para un solo uso en un solo paciente.

#### **RECOMENDACIONES**

Cualquier aclaración sobre la utilización del producto consultar a su médico o al farmacéutico.

**Basado en:** Australia (07 Diciembre 2018) / GDS03 (26 Julio 2017)

