

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flucelvax Tetra - suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal (antígeno de superficie, inactivado, preparada en cultivos celulares)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Antígenos de superficie del virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), inactivados, de las cepas siguientes*:

Cepa similar a A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09 (A/Idaho/07/2018) 15 microgramos HA**
Cepa similar a A/Kansas/14/2017 (H3N2) (A/Indiana/08/2018) 15 microgramos HA**
Cepa similar a B/Colorado/06/2017 (B/Iowa/06/2017) 15 microgramos HA**
Cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016) 15 microgramos HA**

por dosis de 0,5 ml

.....
* propagadas en células Madin Darby Canine Kidney (MDCK)
** hemaglutinina

La vacuna cumple con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (hemisferio norte) y con la recomendación de la UE para la campaña 2019/2020.

Flucelvax Tetra puede contener trazas de beta-propiolactona, bromuro de cetiltrimetilamonio y polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada (inyectable).
Líquido de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en adultos y niños a partir de 9 años.

Flucelvax Tetra se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños a partir de 9 años.

Una dosis de 0,5 ml.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Flucelvax Tetra en niños desde su nacimiento a una edad inferior a 9 años. Los datos sobre seguridad e inmunogenicidad disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo, no se puede formular una recomendación posológica.

Forma de administración

Solo para inyección por vía intramuscular.

El lugar preferente de inyección es el músculo deltoides del brazo.

La vacuna no se debe inyectar por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica, y no se debe mezclar con otras vacunas en la misma jeringa.

Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a posibles trazas residuales de beta-propiolactona, bromuro de cetiltrimetilamonio y polisorbato 80.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Debe estar siempre fácilmente disponible el tratamiento médico y la supervisión apropiados en caso de un episodio anafiláctico, que puede aparecer raramente después de administrar la vacuna.

La vacunación se pospondrá en los pacientes con estados febriles agudos hasta que remita la fiebre.

Como con todas las vacunas inyectables, Flucelvax Tetra se debe administrar con precaución a las personas con trombocitopenia o un trastorno hemorrágico, ya que puede aparecer una hemorragia después de la administración intramuscular.

Se puede producir un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con una aguja. Puede ir acompañado por diversos signos neurológicos como alteración visual transitoria, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante que existan procedimientos establecidos para evitar lesiones por desmayo.

La respuesta de anticuerpos puede ser insuficiente para evitar la gripe en pacientes con inmunosupresión endógena o iatrogénica.

Puede que no se suscite una respuesta inmunitaria protectora en todos los receptores de la vacuna.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Flucelvax Tetra. No se dispone de datos sobre la administración conjunta de Flucelvax Tetra con otras vacunas.

Sobre la base de la experiencia clínica con la vacuna antigripal trivalente de cultivo celular (TIVc, por sus siglas en inglés), Flucelvax Tetra se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de Flucelvax Tetra en mujeres embarazadas son limitados. No obstante, las vacunas antigripales inactivadas se pueden utilizar en todas las etapas del embarazo. Para las vacunas cultivadas en huevo se dispone de conjuntos de datos más extensos sobre su seguridad en el segundo y tercer trimestre de embarazo, en comparación con el primer trimestre; sin embargo, los datos procedentes del uso mundial de la vacuna antigripal no indican ninguna consecuencia adversa para el feto o la madre atribuible a la vacuna.

No se dispone de estudios de toxicología para la reproducción y el desarrollo realizados con Flucelvax Tetra. Los datos de toxicología para la reproducción y el desarrollo para la vacuna antigripal trivalente de cultivo celular (TIVc) no prevén un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo.

Lactancia

Se desconoce si Flucelvax Tetra se excreta en la leche materna. No cabe esperar efectos sobre los recién nacidos o lactantes amamantados. Flucelvax Tetra se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre la fertilidad en humanos. Los datos en animales con la vacuna antigripal trivalente de cultivo celular (TIVc) no han mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras. La fertilidad masculina no se ha evaluado en animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Flucelvax Tetra fue evaluada en adultos de 18 años de edad o mayores en un estudio aleatorizado controlado (V130_01) en el que 1.334 sujetos recibieron Flucelvax Tetra. Se notificaron unas tasas semejantes de reacciones adversas locales y sistémicas declaradas por los sujetos que recibieron Flucelvax Tetra y una vacuna antigripal trivalente de cultivo celular utilizada como comparador.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) en los sujetos que recibieron Flucelvax Tetra fueron dolor en el lugar de la inyección (34%), cefalea (14%), fatiga (14%), mialgia (14%), eritema (13%) e induración (10%).

La incidencia de algunas reacciones adversas fue bastante más baja en los sujetos ≥ 65 años de edad en comparación con los sujetos de 18 a menos de 65 años (ver la tabla siguiente).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se muestran según las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas después de la vacunación en adultos de 18 años o mayores en ensayos clínicos y en la vigilancia poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Frecuencia no conocida ³
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata, incluido shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹			Parestesia
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Diarrea, Vómitos ²		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Reacciones cutáneas generalizadas incluido prurito, urticaria y exantema inespecífico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ¹	Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección, Fatiga ¹ , Eritema, Induración ¹	Equimosis, Escalofríos	Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Hinchazón extensa del miembro en el que se ha inyectado

¹ Notificados como frecuentes en la población de edad avanzada de 65 años o más

² Notificados como poco frecuentes en la población de edad avanzada de 65 años o más

³ Reacciones adversas notificadas en la vigilancia post-comercialización

Población pediátrica (de 9 a menos de 18 años de edad)

La seguridad de Flucelvax Tetra en niños de entre 4 y menos de 18 años de edad fue evaluada en un estudio aleatorizado controlado (V130_03). En este estudio, 1.159 sujetos pediátricos recibieron Flucelvax Tetra (584 sujetos de edades > 9 a < 18 años; 575 sujetos de edades > 4 a < 9 años). Los niños de entre 9 y menos de 18 años recibieron una sola dosis de Flucelvax Tetra. Los niños de entre 4 y menos de 9 años recibieron una o dos dosis (separadas entre sí 4 semanas) de Flucelvax Tetra en función de los antecedentes de vacunación antigripal del sujeto. En este grupo de edad, 235 sujetos pediátricos recibieron una dosis y 340 sujetos recibieron dos dosis.

En este ensayo clínico se notificaron unas tasas semejantes de reacciones adversas locales y sistémicas declaradas por los sujetos que recibieron Flucelvax Tetra y una vacuna antigripal trivalente de cultivo celular utilizada como comparador.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) notificadas en sujetos pediátricos de 9 a menos de 18 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (58%), cefalea (22%), eritema (19%), fatiga (18%), mialgia (16%) e induración (15%). En la población pediátrica general de 4 a menos de 18 años de edad se notificaron unas tasas de reacciones adversas locales y sistémicas semejantes.

En comparación con los adultos de 18 años o mayores, los sujetos pediátricos notificaron, en general, unas tasas más altas de reacciones adversas locales y sistémicas.

Población pediátrica (de 4 a menos de 9 años de edad)

Flucelvax Tetra no está indicado para el uso en niños menores de 9 años de edad, ver sección 4.2. Los datos disponibles sobre seguridad en la población pediátrica se presentan a continuación.

Los niños menores de 9 años notificaron unas tasas de reacciones adversas similares a las de los niños más mayores.

En la población pediátrica de 4 a menos de 6 años, se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: somnolencia (21%), irritabilidad (19%) y modificación de los hábitos de alimentación (14%).

En los niños que recibieron una segunda dosis de Flucelvax Tetra o una vacuna antigripal trivalente de cultivo celular, la incidencia de reacciones adversas después de la segunda dosis de la vacuna fue semejante a la observada con la primera dosis en este ensayo clínico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos de sobredosis con Flucelvax Tetra.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra la gripe, código ATC: J07BB02

Mecanismo de acción

Flucelvax Tetra proporciona una inmunización activa frente a cuatro cepas del virus de la gripe (dos subtipos A y dos tipos B) contenidas en la vacuna. Flucelvax Tetra induce anticuerpos humorales contra las hemaglutininas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

Flucelvax Tetra se fabrica utilizando células Madin Darby Canine Kidney (MDCK).

Los niveles específicos de títulos de anticuerpos que inhiben la hemaglutinación (IH) después de la vacunación con vacunas antigripales inactivadas no han sido correlacionados con la protección frente al virus de la gripe. En algunos estudios realizados en seres humanos, los títulos de anticuerpos en proporción 1:40 o superior han sido asociados con una protección frente a la enfermedad de la gripe en hasta un 50% de los sujetos.

Los anticuerpos frente a un tipo o subtipo de virus de la gripe confieren una protección limitada o incluso ninguna protección frente a los demás. Además, los anticuerpos frente a una variante antigénica del virus de la gripe podrían no proteger frente a una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo.

Se recomienda la revacunación anual con vacunas antigripales actualizadas, dado que la inmunidad desciende durante el año posterior a la vacunación y las cepas circulantes del virus de la gripe pueden cambiar de un año para otro.

Efectos farmacodinámicos

Inmunogenicidad de Flucelvax Tetra en adultos de 18 años o mayores

La inmunogenicidad de Flucelvax Tetra fue evaluada en adultos de 18 años o mayores en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado (V130_01). En dicho estudio los sujetos recibieron Flucelvax Tetra (N = 1.334) o una de las dos formulaciones de la vacuna antigripal trivalente de cultivo celular utilizada como comparador (TIVc) [TIV1c (N =

677) o TIV2c (N = 669)]. Se evaluó la respuesta inmunitaria a cada uno de los antígenos de la vacuna 21 días después de la vacunación.

Las variables de la inmunogenicidad fueron la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT, por sus siglas en inglés) de la respuesta de anticuerpos que inhiben la hemaglutinación (IH) y el porcentaje de sujetos que alcanzaron seroconversión, definida como un título de IH prevacunación < 1:10 y un título posvacunación ≥ 1:40, o un título de IH prevacunación ≥ 1:10 y un aumento mínimo de 4 veces del título sérico de anticuerpos IH.

Flucelvax Tetra no fue inferior a TIVc. La no inferioridad fue establecida para las 4 cepas de la gripe incluidas en Flucelvax Tetra, evaluadas por las proporciones de GMT y por las diferencias en los porcentajes de sujetos que alcanzaron seroconversión a las 3 semanas de la vacunación. La respuesta de anticuerpos a las cepas de la gripe B contenidas en Flucelvax Tetra fue superior a la respuesta de anticuerpos tras la vacunación con una TIVc que contenía una cepa de la gripe B del linaje alterno. No se hallaron pruebas de que la adición de una segunda cepa de gripe B provocara una interferencia inmunitaria con otras cepas incluidas en la vacuna.

Los análisis realizados en el subgrupo de edad de sujetos de 18 a menos de 65 años de edad y en el subgrupo de 65 años o más, confirmaron que las respuestas de anticuerpos IH (GMT y diferencias en las tasas de seroconversión de sujetos vacunados) cumplieron los criterios de no inferioridad en cuanto a inmunogenicidad 3 semanas después de la vacunación para las 4 cepas de la gripe en ambos grupos de edad.

Los datos de no inferioridad observados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: No inferioridad de Flucelvax Tetra en comparación con TIVc en adultos de 18 años o mayores – Conjunto de análisis por protocolo (V130_01)

		Flucelvax Tetra N = 1.250	TIV1c/TIV 2c^a N = 635/N = 639	Proporción entre los grupos vacunados (IC 95%)	Diferencia entre los grupos vacunados (IC 95 %)
A/H1 N1	GMT (IC 95%)	3 0 2 , 8 (281,8-325,5)	2 9 8 , 9 (270,3-330,5)	1,0 (0,9-1,1)	-
	Tasa de seroconversión ^b (IC 95%)	49,2% (46,4-52,0)	48,7% (44,7-52,6)	-	- 0,5% (-5,3-4,2)
A/H3 N2	GMT (IC 95%)	3 7 2 , 3 (349,2-396,9)	3 7 8 , 4	1,0 (0,9-1,1)	-

			(345,1-414,8)		
	Tasa de	3 8, 3 %	3 5, 6 %	-	- 2,7%

		Flucelva x Tetra N = 1.250	TIV1c/TI V2c^a N = 635/N = 639	Proporción e ntre los grupos vacunados (I C 95%)	Diferencia en tre los grupos vacunados (I C 95%)
	seroconversión ^b (IC 95%)	(35,6-41,1)	(31,9-39,5)		(-7,2-1,9)
B 1	G M T (IC 95 %)	1 3 3 , 2 (125,3-141,7)	1 1 5 , 6 (106,4-125,6)	0,9 (0,8-1,0)	-
	T as a de seroconve rsión ^b (IC 95%)	3 6,6 % (33,9-39,3)	34,8% (31,1-38,7)	-	-1,8% (-6,2-2,8)
B 2	G M T (IC 95%)	1 7 7 , 2 (167,6-187,5)	1 6 4 , 0 (151,4-177,7)	0,9 (0,9-1,0)	-
	T as a de seroconve rsión ^b (IC 95%)	39,8% (37,0-42,5)	35,4% (31,7-39,2)	-	-4,4% (-8,9-0,2)

Abreviaturas: GMT= media geométrica de títulos; IC = intervalo de confianza.

^a La vacuna utilizada como comparador para las comparaciones de no inferioridad para A/H1N1, A/H3N2 y B1 es TIV1c, para B2 es TIV2c.

^b Tasa de seroconversión = porcentaje de sujetos con un título de IH prevacunación < 1:10 y un título de IH posvacunación $IH \geq 1:40$ o con un título de IH prevacunación $\geq 1:10$ y un aumento mínimo de 4 veces del título de anticuerpos IH posvacunación.

Negrita = Se cumple el criterio de no inferioridad.

Eficacia clínica de la vacuna antigripal trivalente de cultivo celular (TIVc) frente a la gripe confirmada mediante cultivo en adultos

La experiencia existente sobre eficacia con TIVc es pertinente para Flucelvax Tetra porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y poseen composiciones solapantes.

Se realizó un ensayo multinacional aleatorizado, ciego para el observador y controlado con placebo (V58P13) para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de TIVc durante la campaña de la gripe 2007-2008 en adultos de 18 a menos de 50 años. Se incorporaron 11.404 sujetos que recibieron TIVc (N = 3.828), Agrippal (N = 3.676) o placebo (N = 3.900) en una proporción 1:1:1.

La eficacia de TIVc fue definida como la prevención de la enfermedad de la gripe sintomática, confirmada mediante cultivo, causada por virus que presentan correspondencia antigénica con los de la vacuna, en comparación con el placebo. Los casos de gripe fueron identificados mediante farmacovigilancia activa y pasiva de la enfermedad de tipo gripal (ILI, por sus siglas en inglés). La ILI se definió conforme a la definición de casos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), esto es, fiebre (temperatura oral $\geq 100,0$ °F / 38 °C) y tos o dolor de garganta. Después de un episodio de ILI, se recogían muestras de exudado nasal y faríngeo para su análisis. Se calcularon las eficacias de la vacuna frente a las cepas virales de gripe con correspondencia con la vacuna, frente a todas las cepas virales de gripe y frente a los subtipos virales individuales de la gripe (Tabla 3).

Tabla 3: Eficacia comparativa de TIVc frente a placebo contra la gripe confirmada mediante cultivo por subtipo del virus de la gripe (V58P13)

		TIVc (N=3776)		Placebo (N=3843)		Eficacia de la vacuna*	
		Tasa de incidencia (%)	Número de sujetos con gripe	Tasa de incidencia (%)	Número de sujetos con gripe	%	Nivel inferior de IC unilateral 97,5%
Cepas con correspondencia antigénica							
Total		0,19	7	1,14	44	83,8	61,0
Cepas individuales	A/H3N2**	0,05	2	0	0	--	--
	A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
	B**	0	0	0,03	1	--	--
Cualquier virus influenza confirmado por cultivo							
Total		1,11	42	3,64	140	69,5	55,0
Cepas individuales	A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
	A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
	B	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

* Intervalos de confianza unilaterales simultáneos de 97,5% para la eficacia de cada vacuna antigripal en relación con el placebo basados en la corrección de Sidak de los intervalos de confianza para los dos riesgos relativos.

Eficacia de la vacuna = $(1 - \text{Riesgo relativo}) \times 100\%$

** No hubo suficiente número de casos de gripe de los tipos A/H3N2 o B con correspondencia con la vacuna como para evaluar adecuadamente la eficacia de la vacuna.

Población pediátrica

Inmunogenicidad de Flucelvax Tetra en niños y adolescentes de 9 a menos de 18 años de edad

La inmunogenicidad de Flucelvax Tetra fue evaluada en niños de 9 a menos de 18 años como parte de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado (V130_03) que se realizó en la población pediátrica de 4 a menos de 18 años de edad. En este estudio, los sujetos recibieron Flucelvax Tetra (N = 1.159) o una de las dos formulaciones de la vacuna antigripal trivalente crecida en células utilizada como comparador (TIVc) [TIV1c (N = 593), o TIV2c (N = 580)]. La respuesta inmunitaria a cada antígeno de las vacunas fue evaluada 21 días después de la vacunación.

Las variables de la inmunogenicidad fueron las GMT de la respuesta de anticuerpos de IH y el porcentaje de sujetos que presentaron seroconversión (tasa de seroconversión), definida como título de IH prevacunación < 1:10 y un título postvacunación \geq 1:40, o un título de IH prevacunación \geq 1:10 y un aumento mínimo de 4 veces del título sérico de anticuerpos IH.

Flucelvax Tetra no fue inferior a TIVc en niños de 4 a menos de 18 años de edad. La no inferioridad fue establecida para las 4 cepas de la gripe incluidas en Flucelvax Tetra, evaluadas por las proporciones de GMT y las diferencias en los porcentajes de sujetos que alcanzaron seroconversión a las 3 semanas de la vacunación. La respuesta de anticuerpos a las cepas de la gripe B contenidas en Flucelvax Tetra fue superior a la respuesta de anticuerpos tras la vacunación con una TIVc que contenía una cepa de la gripe B del linaje alterno. No se hallaron pruebas de que la adición de una segunda cepa de gripe B provocara una interferencia inmunitaria con otras cepas incluidas en la vacuna.

Los datos de inmunogenicidad en sujetos de 9 a menos de 18 años de edad se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: GMT y tasas de seroconversión (con IC 95%) en sujetos de 9 a < 18 años de edad, 3 semanas después de la vacunación con Flucelvax Tetra o TIV1c/TIV2c - Conjunto por protocolo

		Flucelvax Tetra	TIV1c/TIV2c^a
A/H1N1		N = 547	N = 272
	GMT (IC 95%)	1139 (1045-1242)	1138 (1007-1286)
	Tasa de seroconversión^b	70% (66%-74%)	72% (67%-78%)
A/H3N2		N = 546	N = 272
	GMT (IC 95%)	719 (673-767)	762 (694-836)
	Tasa de seroconversión^b	42% (38%-47%)	53% (46%-59%)
B1		N = 546	N = 272
	GMT (IC 95%)	200 (185-218)	200 (178-224)
	Tasa de seroconversión^b	63% (58%-67%)	63% (57%-69%)
B2		N = 545	N = 265
	GMT (IC 95%)	212 (192-235)	203 (175-234)
	Tasa de seroconversión^b	72% (68%-75%)	68% (62%-74%)

^a Para las cepas de la gripe H1N1, H3N2 y B1 se presentan los datos de TIV1c, mientras que para la cepa de la gripe B2 se presentan los datos de TIV2c.

^b Tasa de seroconversión = porcentaje de sujetos con un título de IH prevacunación < 1:10 y título de IH postvacunación IH ≥ 1:40 o con un título de IH prevacunación ≥ 1:10 y un aumento mínimo de 4 veces del título de anticuerpos IH postvacunación.

Negrita: se cumplen los criterios de inmunogenicidad del CHMP. El porcentaje de sujetos con seroconversión o un aumento significativo del título de anticuerpos IH de > 40%, el porcentaje de sujetos que alcanzaron un título IH ≥ 1:40 es > 70%.

Comparación de la inmunogenicidad de TIVc en la población pediátrica y adulta

Los datos de inmunogenicidad con TIVc son pertinentes para el uso de Flucelvax Tetra porque ambas vacunas se fabrican empleando el mismo proceso y tienen unas composiciones parcialmente coincidentes. La inmunogenicidad de TIVc en niños de 9 a menos de 18 años fue evaluada como parte de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado (V58P12) que se realizó en la población pediátrica de 3 a menos de 18 años de edad. Las respuestas inmunitarias después de la vacunación con TIVc en la población pediátrica (9 a < 18 años) fueron similares a las observadas en la población adulta en el estudio V58P13 (ver Tabla 5), para la cual se demostró la eficacia (los resultados sobre la eficacia de la vacuna se presentan en la Tabla 3). Hay que resaltar que tanto V58P12 como V58P13 se realizaron durante la campaña de la gripe de 2007-2008 en el hemisferio norte.

Tabla 5: GMT y tasas de seroconversión en sujetos pediátricos y adultos vacunados con TIVc (V58P12 y V58P13)

		V58P12 (Sujetos de 9 a < 18 años)		V58P13 (Sujetos de 18 a < 50 años)	
		TIVc	TIVeF	TIVc	TIVeA
		N = 142	N = 144	N = 228	N = 695
A/H1N1	GMT (IC 95%)	879 (728-1062)	1107 (918-1334)	566 (483-663)	499 (455-546)
	Tasa de seroconversión ^a	77% (70%-84%)	77% (69-84)	78% (72%-83%)	75% (71%-78%)
A/H3N2	GMT (IC 95%)	706 (607-821)	1857 (1598-2157)	332 (289-383)	357 (330-387)
	Tasa de seroconversión ^a	56% (48%-65%)	77% (69-84)	59% (53%-66%)	68% (64%-71%)
B	GMT (IC 95%)	58 (48-71)	105 (86-129)	72 (63-84)	120 (111-131)
	Tasa de seroconversión ^a	56% (48%-65%)	71% (63-78)	51% (45%-58%)	68% (65%-73%)

Datos de IH, ensayo realizado con reactivos que provienen de huevo

TIVc = vacuna antigripal trivalente de cultivo celular; TIVeA = vacuna antigripal trivalente de cultivo en huevo (Agrippal); TIVeF = vacuna antigripal trivalente de cultivo en huevo (Fluvirin)

^a Tasa de seroconversión = porcentaje de sujetos con un título de IH prevacunación < 1:10 y un título de IH postvacunación \geq 1:40 o con un título de IH prevacunación \geq 1:10 y un aumento mínimo de 4 veces del título de anticuerpos IH posvacunación.

Immunogenicidad de Flucelvax Tetra en niños de 4 a menos de 9 años de edad

Flucelvax Tetra no está indicado para el uso en niños menores de 9 años de edad, ver sección 4.2. Los datos de inmunogenicidad disponibles en la población pediátrica de 4 a menos de 9 años de edad se obtuvieron en el ensayo V130_03. En general, los resultados de inmunogenicidad fueron acordes con los que se obtuvieron en sujetos mayores de 9 años de edad y mostraron una respuesta inmunitaria similar en los sujetos que recibieron Flucelvax y en los que recibieron una TIVc como comparador.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Flucelvax Tetra en niños de 6 meses a 4 años de edad en la prevención de la gripe.

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 a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Cloruro de magnesio hexahidrato
Fosfato disódico dihidrato
Dihidrogenofosfato de potasio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

12 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en jeringas precargadas (vidrio tipo I), con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo), con o sin aguja.

Envase con 1 jeringa precargada, con aguja.

Envase con 10 jeringas precargadas, con o sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar antes de usar. Después de agitar, el aspecto normal de la vacuna es una suspensión de transparente a ligeramente opalescente.

Se debe inspeccionar visualmente la vacuna en busca de partículas extrañas o cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas extrañas y/o cualquier variación del aspecto físico, no administre 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

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJAmsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1326/001
EU/1/18/1326/002
EU/1/18/1326/003

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

Fecha de la primera autorización: 12/Diciembre/2018

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 <http://www.ema.europa.eu>.