

FICHA TÉCNICA

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

Fluarix Tetra suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal (de virus fraccionados e inactivados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cepa similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09: (IVR-180) derivada de A/Singapore/GP1908/2015	15 microgramos de HA**
Cepa similar a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2): (NIB-104) derivada de A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	15 microgramos de HA**
Cepa similar a B/Colorado/06/2017: (NYMC BX-69A) derivada de B/Maryland/15/2016	15 microgramos de HA**
Cepa similar a B/Phuket/3073/2013: (salvaje) derivada de B/Phuket/3073/2013	15 microgramos de HA**

por dosis de 0,5 ml

* propagados en huevos embrionados de gallina procedentes de grupos de pollos sanos

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el hemisferio Norte y con la recomendación de la Unión Europea para la campaña **2018/2019**.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene aproximadamente 3,75 mg de cloruro de sodio y aproximadamente 1,3 mg de hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato por dosis (ver sección 4.4).

Este medicamento contiene aproximadamente 0,2 mg de dihidrogenofosfato de potasio y aproximadamente 0,1 mg de cloruro de potasio por dosis (ver sección 4.4).

Fluarix Tetra puede contener trazas de huevos (tales como ovoalbúmina, proteínas de pollo), de formaldehído, de sulfato de gentamicina y de desoxicolato de sodio puesto que son empleados durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
La suspensión es incolora y ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Fluarix Tetra está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para prevenir la gripe producida por los dos subtipos del virus de la gripe A y por los dos tipos del virus de la gripe B contenidos en la vacuna (ver sección 5.1).

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

Se recomienda la revacunación anual con esta vacuna porque la inmunidad disminuye a lo largo del año tras la vacunación y porque las cepas circulantes de los virus de la gripe pueden cambiar de un año a otro.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos: 0,5 ml

Población pediátrica

Niños de 6 meses en adelante: 0,5 ml.

En los niños menores de 9 años que no hayan sido previamente vacunados frente a la gripe, debe administrarse una segunda dosis después de un intervalo de al menos 4 semanas.

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

Forma de administración

La inmunización se debe realizar por inyección intramuscular.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento.

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 cualquier componente que pueda estar presente en cantidades trazas, tales como los huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), el formaldehído, el sulfato de gentamicina y el desoxicolato de sodio.

La inmunización deberá posponerse en pacientes que padezcan una enfermedad febril o una infección aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida de una revisión del historial médico (especialmente en relación a la vacunación previa y la posible aparición de efectos no deseados) y de un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de un acceso fácil a la supervisión y tratamiento médico apropiados en el caso de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

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

Fluarix Tetra no es efectiva frente a todas las posibles cepas del virus de la gripe. Fluarix Tetra pretende proporcionar protección frente a aquellas cepas del virus a partir de las cuales se elabora la vacuna y frente a cepas estrechamente relacionadas.

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

En ningún caso se debe administrar Fluarix Tetra por vía intravascular.

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

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Interferencia con pruebas serológicas
Ver sección 4.5.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de potasio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fluarix Tetra se puede administrar de forma concomitante con las vacunas antineumocócicas de polisacáridos en sujetos a partir de los 50 años de edad (ver sección 5.1).

Si se va a administrar Fluarix Tetra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas deberán administrarse siempre en lugares de inyección diferentes.

La frecuencia notificada de dolor en el lugar de la inyección en sujetos vacunados concomitantemente con la vacuna antigripal tetravalente inactivada (D-QIV) y la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) es similar a la observada con la PPV23 sola y mayor que con la D-QIV sola.

Tras la vacunación antigripal, pueden observarse resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente a VIH-1, virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. La técnica de Western Blot se utilizará para refutar los resultados falsos positivos del ensayo de ELISA. Los falsos positivos temporales pueden deberse a la respuesta IgM a la vacuna.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las vacunas antigripales inactivadas se pueden usar en todos los estadios del embarazo. Se dispone de más datos de seguridad en el segundo y tercer trimestre, en comparación con el primer trimestre; no obstante, los datos recogidos sobre el uso de vacunas antigripales inactivadas a nivel mundial no indican que haya ningún desenlace adverso ni para el feto ni para la madre atribuible a la vacuna.

Lactancia

Fluarix Tetra puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa local notificada con mayor frecuencia en todos los grupos de edad después de la vacunación fue: dolor en el lugar de la inyección (del 15,6% al 40,9%).

Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en adultos a partir de los 18 años de edad después de la vacunación fueron: cansancio (11,1%), cefalea (9,2%) y mialgia (11,8%).

Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en sujetos entre 6 y 17 años de edad después de la vacunación fueron: cansancio (12,6%), mialgia (10,9%) y cefalea (8,0%).

Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en sujetos entre 3 y 5 años de edad después de la vacunación fueron: somnolencia (9,8%) e irritabilidad (11,3%).

Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en sujetos entre 6 meses y 3 años de edad después de la vacunación fueron: irritabilidad/agitación (14,9%) y pérdida del apetito (12,9%).

Tabla de reacciones adversas

Se clasifican por dosis, y de acuerdo con la siguiente categoría de frecuencias, las reacciones adversas notificadas para Fluarix Tetra en los distintos grupos de edad:

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)

Adultos

Un ensayo clínico con Fluarix Tetra en adultos evaluó la incidencia de reacciones adversas en sujetos ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o de Fluarix (N = 1.010).

Se notificaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo ¹
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Sudoración ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, cansancio
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ²
	Poco frecuentes	Hematoma en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹

¹Reacción adversa notificada de manera espontánea

²Notificado en anteriores ensayos con Fluarix

Niños entre 6 meses y <18 años

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

En un estudio se reclutaron niños de entre 3 y <18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). En un segundo estudio se reclutaron niños de entre 6 y <36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna no antigripal como control (N = 6.012) (ver *Farmacodinamia*).

Se notificaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Entre 6 y <36 (meses)	Entre 3 y <6 (años)	Entre 6 y <18 (años)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/A
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad/Susceptibilidad	Muy frecuente	Muy frecuente	N/A
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/A
	Cefalea	N/A	N/A	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas,	N/A	N/A	Frecuente

	diarrea, vómitos y/o dolor abdominal)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ¹	N/N	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	N/A	N/A	Muy frecuente
	Artralgia	N/A	N/A	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Cansancio	N/A	N/A	Muy frecuente
	Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Escalofríos	N/A	N/A	Frecuente
	Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/N	Poco frecuente	Poco frecuente
	Induración en el lugar de la inyección ²	N/A	Frecuente	Frecuente

N/A=No solicitado en este grupo de edad

N/N=No notificado

¹Reacción adversa notificada de manera espontánea

²Notificado en anteriores ensayos con Fluarix

Datos post-comercialización

Se han observado las siguientes reacciones adversas para Fluarix y/o Fluarix Tetra durante la vigilancia post-comercialización¹.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía transitoria
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Neuritis, encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré ^{2*}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, eritema, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Enfermedad pseudogripal, malestar general

¹Las tres cepas del virus de la gripe contenidas en Fluarix están incluidas en Fluarix Tetra.

²Se han recibido notificaciones espontáneas del síndrome de Guillain-Barré 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Es improbable que la sobredosificación produzca algún efecto adverso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antigripales, código ATC: J07BB02

Mecanismo de acción

Fluarix Tetra proporciona una inmunización activa frente a las cuatro cepas del virus de la gripe contenidas en la vacuna (dos subtipos A y dos tipos B).

Fluarix Tetra induce la formación de anticuerpos humorales frente a las hemaglutininas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

Aunque no se ha establecido una correlación entre los niveles específicos del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) tras la vacunación con las vacunas antigripales inactivadas y la protección frente a la enfermedad gripal, se han utilizado los títulos de anticuerpos IH como una medida de la actividad vacunal. En algunos estudios de exposición en humanos, se han asociado títulos de anticuerpos IH $\geq 1:40$ con una protección frente a la enfermedad gripal en hasta el 50% de los sujetos.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia en niños entre 6 y 35 meses de edad

Se evaluó la eficacia de Fluarix Tetra en el estudio D-QIV-004, un estudio aleatorizado, observador-ciego, controlado frente a una vacuna no antigripal, realizado durante las temporadas de gripe comprendidas entre 2011 y 2014. Se aleatorizaron sujetos sanos de entre 6 y 35 meses de edad (1:1) para recibir Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna no antigripal como control (N = 6.012). Se les administró 1 dosis (en caso de antecedentes de vacunación frente a la gripe) o 2 dosis con un intervalo aproximado de 28 días.

Se evaluó la eficacia de Fluarix Tetra para prevenir la gripe A y/o B (de moderada a grave, y de cualquier gravedad) confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) producida por cualquier cepa de la gripe estacional. Desde las 2 semanas post-vacunación hasta el final de la temporada de gripe (aproximadamente 6 meses después) se recogieron hisopos nasales después de un acontecimiento similar a la gripe y se analizaron para gripe A y/o B por RT-PCR. Todas las muestras positivas por RT-PCR se analizaron posteriormente para la viabilidad en cultivos celulares y para determinar si las cepas virales coincidían con las de la vacuna.

Fluarix Tetra cumplió con los criterios preestablecidos para los objetivos de eficacia vacunal primarios y secundarios que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna en niños entre 6 y 35 meses de edad (cohorte PP (por protocolo) para eficacia – tiempo hasta el acontecimiento)

	Fluarix Tetra			Control activo ¹			Eficacia de la vacuna	
	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	IC
Gripe de cualquier gravedad⁶								
Confirmada por RT-PCR	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Confirmada por cultivo	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Confirmado por cultivo que las cepas coinciden con las vacunales	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Gripe de moderada a grave⁷								
Confirmada por RT-PCR	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Confirmada por cultivo	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Confirmado por cultivo que las cepas coinciden con las vacunales	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Enfermedad de las vías respiratorias bajas confirmada por RT-PCR	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otitis media aguda confirmada por RT PCR	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IC: Intervalo de confianza

¹Los niños recibieron como control una vacuna no antigripal adecuada para su edad

²Número de sujetos incluidos en la cohorte PP para eficacia – tiempo hasta el acontecimiento. Esta cohorte incluyó a sujetos que cumplieron con todos los criterios de selección, que se sometieron a un seguimiento para la eficacia y que cumplieron con el protocolo del estudio hasta el episodio.

³Número de sujetos que notificaron al menos un caso en el periodo notificado

⁴Intervalo de confianza del 97,5% bilateral

⁵Intervalo de confianza del 95% bilateral

⁶La gripe de cualquier gravedad se definió como un episodio de una enfermedad similar a la gripe (es decir, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ acompañada de cualquiera de lo siguiente: tos, rinorrea, congestión nasal o dificultad para respirar) o una consecuencia de la infección por el virus de la gripe [otitis media aguda (OMA) o enfermedad de las vías respiratorias bajas (EVRB)].

⁷La gripe de moderada a grave fue un subgrupo de gripe de cualquier gravedad con cualquiera de lo siguiente: fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, OMA médicamente diagnosticada, infección del tracto respiratorio inferior médicamente diagnosticada, complicaciones extrapulmonares graves médicamente diagnosticadas, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos o necesidad de suplemento de oxígeno durante más de 8 horas.

Los análisis exploratorios se realizaron en la Cohorte Total de Vacunación que incluyó a 12.018 sujetos (N = 6.006 para Fluarix Tetra; N = 6.012 para el control). Fluarix Tetra fue eficaz para prevenir la gripe de moderada a grave producida por cada una de las 4 cepas (tabla 2), incluso cuando hubo discordancia antigénica significativa con 2 de las cepas vacunales (A/H3N2 y B/Victoria).

Tabla 2: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna para la enfermedad de moderada a grave confirmada por RT-PCR producida por el subtipo A y el linaje B del virus de la gripe en niños entre 6 y 35 meses de edad (Cohorte Total de Vacunación)

Cepa	Fluarix Tetra			Control activo ¹			Eficacia de la vacuna	
	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	IC 95%
A								
H1N1 ⁴	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Los niños recibieron como control una vacuna no antigripal adecuada para su edad

²Número de sujetos incluidos en la Cohorte Total de Vacunación

³Número de sujetos que notificaron al menos un caso en el periodo notificado

^{4 a 7}La proporción de cepas con concordancia antigénica fue del 84,8%, 2,6%, 14,3% y 66,6% para A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria y B/Yamagata respectivamente.

Adicionalmente, para los casos de gripe de cualquier gravedad confirmados por RT-PCR, Fluarix Tetra redujo en un 47% el riesgo de visitas al médico de familia (Riesgo Relativo (RR): 0,53 [IC 95%: 0,46; 0,61], es decir, 310 visitas frente a 583) y en un 79% el riesgo de visitas a urgencias (RR: 0,21 [IC 95%: 0,09; 0,47], es decir, 7 visitas frente a 33). El empleo de antibióticos se redujo en un 50% (RR: 0,50 [IC 95%: 0,42; 0,60], es decir, 172 sujetos frente a 341).

Eficacia en adultos entre 18-64 años de edad

En un ensayo clínico realizado en más de 7.600 individuos en la República Checa y Finlandia se evaluó la eficacia de Fluarix para prevenir los casos de gripe A y/o B confirmada por cultivo producidos por cepas antigénicamente coincidentes con las cepas vacunales.

Se realizó un seguimiento a los individuos en relación con un cuadro compatible con gripe que debía ser confirmado por cultivo (ver los resultados en la tabla 3). La sospecha de gripe se definió como al menos un síntoma general (fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ y/o mialgia) y al menos un síntoma respiratorio (tos y/o dolor de garganta).

Tabla 3: Tasas de ataque y eficacia vacunal frente a la enfermedad asociada con evidencia de infección por gripe A o B en adultos entre 18 y 64 años de edad (Cohorte Total Vacunada)

	Tasas de ataque (n/N) ¹			Eficacia vacunal (IC ² 95%)		
	N	n	%	%	LI ³	LS
Gripe confirmada por cultivo antigénicamente coincidente⁴						
Fluarix	5.103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2.549	74	2,9	-	-	-
Toda la gripe confirmada por cultivo (coincidente, no coincidente y no tipada)⁵						
Fluarix	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2.549	82	3,2	-	-	-

¹ n/N: número de casos/número total de individuos

² IC: intervalo de confianza

³ LI: límite inferior

⁴ No hubo casos confirmados por cultivo coincidentes con la vacuna producidos por las cepas A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) o B/Malaysia/2506/2004 con Fluarix o placebo

⁵ De los 22 casos adicionales, 18 fueron no coincidentes y 4 fueron no tipados; 15 de los 22 casos fueron A (H3N2) (11 casos con Fluarix y 4 casos con placebo).

En este estudio también se evaluó la inmunogenicidad.

Tabla 4: GMT post-vacunación y tasas de seroconversión

Adultos entre 18-64 años de edad	Fluarix ¹
	N=291
	GMT (IC 95%)
A/H1N1	541,0 (451,0 - 649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6 - 154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7 - 279,7)
	Tasa de seroconversión (IC 95%)
A/H1N1	76,3% (71,0 - 81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4 - 78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6 - 89,1)

¹ conteniendo A/H1N1, A/H3N2 y B (linaje Victoria)

Las tasas de seroprotección post-vacunación fueron: 97,6% frente a A/H1N1, 86,9% frente a A/H3N2 y 96,2% frente a B (linaje Victoria).

Inmunogenicidad en niños y adultos

Se evaluó la inmunogenicidad de Fluarix Tetra en cuanto a la media geométrica del título de anticuerpos (GMT) de inhibición de la hemaglutinación (IH) a los 28 días después de la última dosis (niños) o el día 21 (adultos) y a la tasa de seroconversión IH (aumento de 4 veces si el título prevacunación \geq 1:10 o cambio de indetectable [$<$ 1:10] a un título postvacunación \geq 1:40).

En el estudio D-QIV-004 (niños de entre 6 y 35 meses) se evaluó en una subcohorte de 1.332 niños (753 en el grupo de Fluarix Tetra y 579 en el grupo control). Se muestran los resultados en la tabla 5.

Se evaluó el efecto de una pauta de primovacunación de 2 dosis en el estudio D-QIV-004 mediante la valoración de la respuesta inmune tras la revacunación un año después con 1 dosis de Fluarix Tetra en el estudio D-QIV-009. Este estudio demostró que a los 7 días post-vacunación se había inducido memoria inmunológica para las cuatro cepas vacunales en niños entre 6 y 35 meses de edad.

Se evaluó la no inferioridad inmunogénica de Fluarix Tetra frente a Fluarix en niños, en el estudio D-QIV-003 (aproximadamente 900 niños entre 3 y $<$ 18 años de edad en cada grupo de tratamiento que recibieron una o dos dosis de cada vacuna) y en adultos, en el estudio D-QIV-008 (aproximadamente 1.800 sujetos a partir de 18 años de edad recibieron 1 dosis de Fluarix Tetra y aproximadamente 600 sujetos recibieron 1 dosis de Fluarix). En ambos estudios, Fluarix Tetra indujo una respuesta inmune no inferior a Fluarix frente a las tres cepas comunes y una respuesta inmune superior frente a la cepa B adicional contenida en Fluarix Tetra. Se presentan los resultados en la tabla 5.

Tabla 5: Fluarix Tetra: GMT post-vacunación y tasas de seroconversión (TSC) en niños (entre 6 y 35 meses; entre 3 y $<$ 18 años) y adultos a partir de 18 años (cohorte PP)

Niños entre 6 y 35 meses de edad (D-QIV-004)

	Fluarix Tetra		Control ¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT ² (IC 95%)	Tasa de seroconversión ² (IC 95%)	GMT ² (IC 95%)	Tasa de seroconversión ² (IC 95%)
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)
Niños entre 3 y < 18 años (D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)
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)
Adultos a partir de 18 años (D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=1,809	N'=1,801	N=608	N'=605
	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)
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 post-vacunación disponibles (para la GMT)

N' = Número de sujetos con resultados pre- y post-vacunación disponibles (para la TSC)

¹Vacuna no antigripal control

²Resultados de la subcohorte para inmunogenicidad

³La cepa B (Yamagata) no se incluyó en Fluarix

Administración concomitante con vacunas antineumocócicas de polisacáridos

En el ensayo clínico D-QIV-010, que incluyó a 356 adultos ≥ 50 años de edad con riesgo de complicaciones de la gripe y enfermedades neumocócicas, los sujetos recibieron Fluarix Tetra y la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) de forma concomitante o por separado. Para las cuatro cepas vacunales de Fluarix Tetra y los seis serotipos neumocócicos (1, 3, 4, 7F, 14 y 19A) de PPV23 evaluados en el

análisis primario predeterminado, la respuesta inmune fue no inferior entre los dos grupos de tratamiento. En base a un análisis descriptivo para seis serotipos neumocócicos vacunales adicionales (5, 6B, 9V, 18C, 19F y 23F), la respuesta inmune fue comparable entre ambos grupos, con entre el 91,7% y el 100% y con entre el 90,7% y el 100% de los sujetos alcanzando niveles de anticuerpos seroprotectores frente a esos serotipos en el grupo de administración por separado y concomitante respectivamente.

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 aguda, tolerancia local, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio hexahidrato, hidrógeno succinato de α -tocoferilo, polisorbato 80, octoxinol 10 y 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

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

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón del émbolo (goma de butilo gris) con o sin agujas, en los siguientes tamaños de envases:

- con 1 aguja: envases de 1 o 10 jeringas
- con 2 agujas: envase de 1 jeringa
- sin agujas: envases de 1 o 10 jeringas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

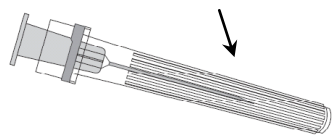
Agitar antes de usar. Inspeccionar visualmente antes de la administración.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa precargada

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

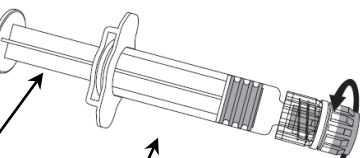
Aguja

Protector de la aguja



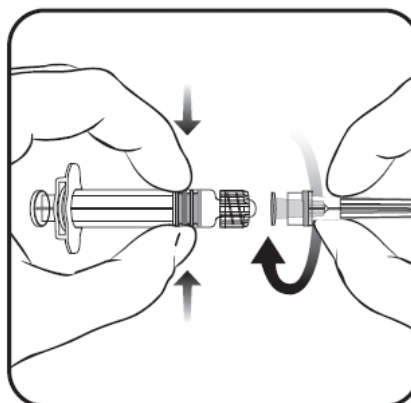
Jeringa

Émbolo de la jeringa



Cuerpo de la jeringa

Protector de la jeringa



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.

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

78.568

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

Fecha de la primera autorización: 12/febrero/2014

Fecha de la última renovación: 06/junio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>