



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-479-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Enero de 2020

Referencia: 1-47-1110-535-17-0

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-535-17-0 del Registro de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SINERGIUM BIOTECH S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto VIRUBLOK/VACUNA ANTI INFLUENZA (HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS CEPAS VIRALES DE INFLUENZA H1N1, H3N2 Y B), la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición N° 705/05.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto VIRUBLOK para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto. 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 3) que en atención a que se trata de una nueva vacuna deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado y aprobado a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de

Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 4) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 2) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto VIRUBLOK/VACUNA ANTI INFLUENZA (HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS CEPAS VIRALES DE INFLUENZA H1N1, H3N2 Y B) dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos, prospectos y el Plan de Gestión de Riesgos correspondientes.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VIRUBLOK y de nombre genérico VACUNA ANTI INFLUENZA (HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS CEPAS VIRALES DE INFLUENZA H1N1, H3N2 Y B), la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. VAC será importada

a la República Argentina por SINERGIUM BIOTECH S.A. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTICULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2019-106021591-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-106021434-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 7°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 8°.- Establécese que la firma SINERGIUM BIOTECH S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado.

ARTICULO 9°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 10.- Hágase saber a la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 11.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SINERGIUM BIOTECH S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VIRUBLOK

Nombre Genérico (IFA/s): VACUNA ANTI INFLUENZA (HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS

CEPAS VIRALES DE INFLUEZA H1N1, H3N2 Y B)

Forma farmacéutica: inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09	45	Microgramos HA*
A/Hong Kong/4801/2014	45	Microgramos HA*
B/Brisbane/60/2008	45	Microgramos HA*
B/Phuket/3073/2013	45	Microgramos HA*
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de Sodio	4,4	mg
Fosfato sódico monobásico	0,195	mcg
Fosfato sódico dibásico	1,3	mg
Polisorbato 20 (Tween®20)	27,5	mcg
Agua para inyectables	c.s.p 0,50	ml

- Hemaglutinina viral

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biortecnológico

Envase Primario: Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 0,5 ml.

Presentaciones: Envases conteniendo 5 o 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml.

Período de vida útil: 12 (DOCE) MESES

Forma de conservación: Conservar en refrigerador (+2°C/+8°C). No congelar. Mantener la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. La vacuna es válida hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase, siempre y cuando se conserve correctamente con su estuche intacto. No utilizar el producto luego de la fecha de su vencimiento.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: Intramuscular.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicada para la inmunización activa contra la enfermedad causada por los virus subtipos A y B de la influenza contenidos en la vacuna. VIRUBLOK está aprobada para su uso en personas de 18 años de edad y mayores.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 401 North Middleton Road, Pearl River, Nueva York, ESTADOS UNIDOS. Producción de los graneles monovalentes.
- ADIMMUNE CORPORATION, N° 3, Sec.1, Tanxing Rd, Tanzi District, Taichung City, TAIWAN. Formulación del granel final.
- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 1000 Research Parkway, Meriden, Connecticut, ESTADOS UNIDOS. Control analítico de los graneles monovalentes.
- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 401 North Middleton Road, Pearl River, Nueva York, ESTADOS UNIDOS. Control analítico de los graneles monovalentes.
- WUXI APPTTEC INC, 2540 Executive Dr, St. Paul, Minnesota, ESTADOS UNIDOS. Control analítico de los graneles monovalentes y Control de calidad del producto terminado.
- ADIMMUNE CORPORATION, N° 3, Sec.1, Tanxing Rd, Tanzi District, Taichung City, TAIWAN. Fraccionamiento del granel final, envasado y acondicionamiento.
- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 1000 Research Parkway, Meriden, Connecticut, ESTADOS UNIDOS. Control de calidad del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- SINERGIUM BIOTECH S.A., Ruta 9 Km 38,7, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Expediente N° 1-47-1110-535-17-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.01.28 14:30:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



SINERGIUM Biotech
S.A.

ORIGINAL



VIRUBLOK®

VACUNA ANTI INFLUENZA

(HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS CEPAS VIRALES DE INFLUENZA H₁N₁, H₃N₂ Y B)

Inyectable

Industria Taiwanese

Venta Bajo Receta

CEPA OMS
TEMPORADA 2017
PARA HEMISFERIO SUR

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION **PROHIBIDA SU VENTA**

5 o 10 jeringas prellenadas de dosis única de 0,5 ml

Fórmula: Una dosis (0,5 ml) contiene:

Ingredientes activos: proteína de hemaglutinina recombinante purificada producidas en una línea celular de insectos continua (expresSF+®) que se deriva de las células Sf9 del gusano de labranza, *Spodoptera frugiperda*, de las siguientes cepas:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09

45 microgramos HA*;

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)

45 microgramos HA*;

B/Brisbane/60/2008

45 microgramos HA*;

B/Phuket/3073/2013

45 microgramos HA*;

*Hemaglutinina recombinante

Excipientes: Cloruro de sodio 4,4 mg, fosfato sódico monobásico 0,195 mcg, fosfato sódico dibásico 1,3 mg y polisorbato 20 (Tween®20) 27,5 mcg, agua para inyectables c.s.p 0,50 ml.

Administración: Por inyección intramuscular. Solución estéril inyectable.
La vacuna deberá administrarse a temperatura ambiente.

Posología: Según prescripción médica, leer atentamente el prospecto interno. Agitar la jeringa antes del uso. No inyectar por vía endovenosa.

Condiciones de conservación y almacenamiento: Conservar en refrigerador (+2°C / +8°C). **NO CONGELAR.** Mantener la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. La vacuna es válida hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase, siempre y cuando se conserve correctamente con su estuche intacto. No utilizar el producto luego de la fecha de su vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

® Marca registrada.

Elaborado en:

Adimmune Corporation. N° 3, Sec. 1, Tanxing Rd, Tanzi District, Taichung City, Taiwán.

Director Técnico: Sebastian Enrique Comellas – Farmacéutico

Lote:

Vto:

SINERGIUM Biotech S.A.
IF-2019-106021 Sebastian Enrique Comellas ANMAT
Farmacéutico – M.P. 19.644
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-106021591-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Noviembre de 2019

Referencia: ROTULO VIRUBLOK

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 17:54:42 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 17:54:46 -03:00



SINERGIUM Biotech
S.A.



ORIGINAL

VIRUBLOK®
VACUNA ANTI INFLUENZA
(HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS CEPAS VIRALES DE INFLUENZA H₁N₁, H₃N₂ Y B)
Inyectable

CEPAS OMS
TEMPORADA 2017
PARA HEMISFERIO SUR

Industria Taiwanese

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Virublok®

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Ingredientes activos: proteína de hemaglutinina recombinante purificada producidas en una línea celular de insectos continua (expresSF+®) que se deriva de las células Sf9 del gusano de labranza, *Spodoptera frugiperda*, de las siguientes cepas:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09	45 microgramos HA*;
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	45 microgramos HA*;
B/Brisbane/60/2008	45 microgramos HA*;
B/Phuket/3073/2013	45 microgramos HA*;

*Hemaglutinina recombinante

Excipientes:

Cloruro de sodio 4,4 mg, fosfato sódico monobásico 0,195 mcg, fosfato sódico dibásico 1,3 mg y polisorbato 20 (Tween®20) 27,5 mcg, agua para inyectables c.s.p 0,50 ml.

Cada dosis de 0,5 ml de **Virublok®** también puede contener cantidades residuales de baculovirus y proteínas de células de *Spodoptera frugiperda* (≤ 19 microgramos), baculovirus y ADN celular (≤ 10 ng) y Triton X-100 (≤ 100 microgramos).

Virublok® no contiene proteínas de huevo, antibióticos ni conservantes. Las jeringas prellenadas de una dosis única no contienen látex de caucho natural.

DESCRIPCIÓN

Virublok® (vacuna antigripal cuadrivalente) es una solución estéril, transparente e incolora de proteínas de hemaglutinina (HA) recombinante de cuatro virus de la influenza para inyección intramuscular. Contiene proteínas de HA purificadas producidas en una línea celular de insectos continua (expresSF+®) que se deriva de las células Sf9 del gusano de labranza, *Spodoptera frugiperda* (que se relaciona con las polillas, las orugas y las mariposas) y crecida en medio libre de suero compuesto de lípidos químicamente definidos, vitaminas, aminoácidos y sales minerales. Cada una de las cuatro HA se expresa en esta línea

1

SINERGIUM Biotech S.A.
IF-2019-196021434-ANMAT
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico



SINERGIUM Biotech
S.A.



celular utilizando un vector de baculovirus (virus de la poliedrosis nuclear Autographa californica), extraído de las células con Triton X-100 y purificado adicionalmente por cromatografía en columna. Las HA purificadas se mezclan a continuación y se llenan en jeringas de dosis única.

FORMA FARMACEUTICA

Virublok® es una solución estéril suministrada en jeringas prellenadas de dosis única de 0,5 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunización contra la gripe

Código ATC (Clasificación Terapéutica): J07B B 02

INDICACIONES

Virublok® es una vacuna indicada para la inmunización activa contra la enfermedad causada por los virus subtipos A y B de la influenza contenidos en la vacuna. **Virublok®** está aprobada para su uso en personas de 18 años de edad y mayores.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Virublok® contiene proteínas HA recombinantes de las cuatro cepas del virus de la influenza especificadas por las autoridades sanitarias para su inclusión en la vacuna de la temporada anual. Estas proteínas funcionan como antígenos que inducen una respuesta inmune humoral, medida por el anticuerpo de inhibición de la hemaglutinación (HI).

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la influenza confieren una protección limitada o nula contra otra. Además, los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la influenza podrían no proteger contra una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. El desarrollo frecuente (generalmente anual) de variantes antigénicas a través de la corriente antigénica es la base virológica de las epidemias estacionales y la razón de la sustitución habitual de una o más cepas del virus de la influenza en la vacuna contra la influenza de cada año. Por lo tanto, las vacunas contra la influenza están estandarizadas para contener las hemaglutininas de las cepas del virus de la influenza (es decir, típicamente dos tipos A y en formulaciones cuadrivalentes, dos tipo B), que representan los virus de influenza que probablemente circularán en el próximo invierno.

POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION

Administrar **Virublok®** intramuscularmente como una dosis única de 0,5 ml. El sitio preferido para la inyección es el músculo deltoides.

Virublok® no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna.

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. Si cualquiera de estas condiciones existe, la vacuna no se debe administrar.

CONTRAINDICACIONES

Virublok® está contraindicada en individuos con reacciones alérgicas graves conocidas (p. ej., anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna.



SINERGIUM Biotech
S.A.



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tratamiento de las Reacciones Alérgicas

El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar disponibles para tratar posibles reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna.

Síndrome de Guillain-Barré

La vacuna contra la influenza porcina de 1976 se asoció con un aumento de la frecuencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB). La evidencia de una relación causal del SGB con otras vacunas contra la influenza no es concluyente; si existe un exceso de riesgo, es probablemente un poco más de un caso adicional por cada 1 millón de personas vacunadas. Si se ha producido el SGB dentro de las 6 semanas posteriores a la recepción de una vacuna contra la influenza anterior, la decisión de administrar **Virublok®** se debe basar en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales.

Inmunocompetencia Alterada

Si **Virublok®** se administra a individuos inmunocomprometidos, incluyendo personas que reciben tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmune puede estar disminuida.

Limitaciones de la Eficacia de la Vacuna

La vacunación con **Virublok®** puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

Interacciones farmacológicas

No hay datos disponibles sobre la administración concomitante de **Virublok®** con otras vacunas. La información del producto sobre la administración concurrente con otras vacunas se ha incluido en alineación con pautas de inmunización de varios países (Australia, Estados Unidos de América y Reino Unido). El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización ACIP (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América) se refirió también en las *Pautas Generales de Buenas Prácticas para la Inmunización*, a estudios que indican que las vacunas contra la gripe pueden administrarse simultáneamente con vacuna antineumocócica de polisacáridos, toxoide tetánico, toxoide diftérico y vacuna contra la tos ferina acelular. La vacunación se deberá llevar a cabo en diferentes extremidades del cuerpo.

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo

Virublok® se encuentra indicada para uso en embarazadas. Se han distribuido más de 8,5 millones de dosis en Estados Unidos y México y no hay señales que indiquen que no es seguro utilizar **Virublok®** en embarazadas. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización ACIP (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América) recomienda el uso de **Virublok®** durante el embarazo.



SINERGIUM Biotech
S.A.

ORIGINAL



- Lactancia

Virublok® se encuentra indicada para uso en lactancia. Se han distribuido más de 8,5 millones de dosis en Estados Unidos y México y no hay señales que indiquen que no es seguro utilizar **Virublok®** durante la lactancia.

- Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad de **Virublok®** en menores de 18 años de edad. **Virublok®** no debe administrarse en menores de 18 años de edad.

- Uso en Geriatría

Virublok® se encuentra indicada para uso en geriatría. Los datos de un estudio de eficacia (Estudio 2) que incluyó a 1759 sujetos ≥ 65 años y 525 sujetos ≥ 75 años que recibieron **Virublok®**, son insuficientes para determinar si los sujetos de edad avanzada responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Toxicología Preclínica

Virublok® no ha sido evaluada en cuanto a su potencial carcinogénico o mutagénico, ni para el deterioro de la fertilidad masculina en animales. Un estudio de toxicidad del desarrollo realizado en ratas vacunadas con la vacuna trivalente no reveló evidencia de deterioro de la fertilidad femenina (véase *Embarazo*).

REACCIONES ADVERSAS

En los adultos de 18 a 49 años de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el sitio de inyección fueron sensibilidad (48%) y dolor (37%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron cefalea (20%), fatiga (17%), mialgia (13%) y artralgia (10%) (véase *Experiencia en Estudios Clínicos*).

En los adultos de 50 años de edad o más, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el sitio de inyección fueron sensibilidad (34%) y dolor (19%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron cefalea (13%) y fatiga (12%) (véase *Experiencia en Estudios Clínicos*).

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Virublok®

Virublok® se ha administrado a 998 adultos de 18 - 49 años de edad (Estudio 1) y a 4328 adultos de 50



años de edad y mayores (Estudio 2) y se recopilaron los datos de seguridad.

En los Estudios 1 y 2, las reacciones adversas locales (sitio de inyección) y sistémicas fueron solicitadas mediante el uso de una ayuda de memoria durante 7 días después de la vacunación, los eventos adversos no solicitados se recopilaron durante ~ 28 días después de la vacunación y los eventos adversos serios (EAS) fueron recopilados durante 6 meses después de la vacunación a través de visitas clínicas o contacto a distancia.

En el estudio 1 se incluyeron 1330 sujetos de 18 a 49 años de edad para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir **Virublok®** (n = 998) o una vacuna contra la influenza inactivada comparadora (Fluarix Cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline) (n = 332) (véase *Estudios Clínicos*). La media de edad de los participantes fue de 33,5 años. En general, el 65% de los sujetos fueron mujeres, 59% blancos/ caucásicos, 37% negros/ afroamericanos, 1,0% nativos de Hawái/ de las Islas del Pacífico, 0,8% de indígenas americanos/ nativos de Alaska, 0,5% asiáticos, 1,4% de otros grupos raciales y 16 % de etnia hispana/ latina. En la Tabla 1 se resume la incidencia de las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas notificadas dentro de los siete días de la vacunación con **Virublok®** o la vacuna comparadora.

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas locales en el sitio de inyección solicitadas y las reacciones adversas sistémicas dentro de los 7 días siguientes a la administración de Virublok® o la vacuna comparadora¹ en adultos de 18 - 49 años de edad, Estudio 1 (Poblaciones de reactogenicidad)^{1,2}

Término de reactogenicidad	Virublok® N = 996			Comparador N = 332		
	Cualquier Grado ⁶	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado ⁶	Grado 3	Grado 4
Sujetos con ≥ 1 reacción en el sitio de inyección ^{3,4}	51	1	0	52	2	0
Sensibilidad local	48	1	0	47	1	0
Dolor local	37	1	0	36	1	0
Firmeza / Hinchazón	5	0	0	3	0	0
Enrojecimiento	4	0	0	1	0	0
Sujetos con ≥ 1 reacción sistémica ^{3,5}	34	2	< 1	36	3	< 1
Cefalea	20	1	0	21	2	< 1
Fatiga	17	1	0	17	1	0
Dolor muscular	13	1	0	12	1	0
Dolor articular	10	1	0	10	1	0
Náuseas	9	1	< 1	9	1	0
Escalofríos bruscos / Escalofríos	7	1	0	6	1	0
Fiebre ^{6,7}	2	< 1	0	1	< 1	0

NOTA: Datos basados en la respuesta más severa reportada por los sujetos. Resultados reportados ≥ 1% al porcentaje entero más cercano; resultados > 0 pero < 1% reportados como < 1%.

¹ Comparador = vacuna contra la influenza inactivada cuadrivalente comparadora aprobada en los EE.UU. fabricada por GlaxoSmithKline.

² El Estudio 1 está registrado como NCT02290509 bajo el Registro Nacional de Estudios Clínicos.



³ Las poblaciones de reactividad se definieron como todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio de acuerdo con el tratamiento realmente recibido y que tenían por lo menos un dato no faltante para el sitio de inyección, las categorías de reactividad sistémica o de temperatura corporal. Para el dolor local, sensibilidad y reacciones sistémicas: Grado 1 = Sin interferencia con las actividades. Grado 2 = Impidió algunas actividades y la cefalea puede haber requerido un analgésico no narcótico. Grado 3 = Impidió la mayoría o todas las actividades normales o requirió medicamentos recetados. Grado 4 = Requiere visita a urgencia u hospitalización. Enrojecimiento y firmeza/ hinchazón en el sitio de inyección: Grado 1 = 25 a ≤ 50 mm (pequeña). Grado 2 = 51 a ≤ 100 mm (mediana). Grado 3 = > 100 mm (grande). Grado 4 = necrosis o dermatitis exfoliativa.

⁴ Denominadores para las reacciones en el sitio de inyección: Virublok® n = 996, Comparador n = 332.

⁵ Denominadores para las reacciones sistémicas: Virublok® n = 994, Comparador n = 332.

⁶ Denominadores para fiebre: Virublok® n = 990, Comparador n = 327.

⁷ Fiebre definida como ≥ 100,4 °F (38 °C). Grado 1 (≥ 100, 4 °F a ≤ 101,1 °F); Grado 2 (101,2 °F a ≤ 102,0 °F); Grado 3 (102,1 °F a ≤ 104 °F). Grado 4 > 104 °F.

En el estudio 2, para el análisis de seguridad se incluyeron 8672 sujetos de 50 años de edad y mayores, aleatorizados para recibir Virublok® (n = 4328) o un comparador (Fluarix Cuadrivalente, fabricado por GlaxoSmithKline) como un control activo. (n = 4344) (ver Estudios Clínicos). La edad media de los participantes fue de 62,7 años. En general, el 58% de los sujetos eran mujeres, 80% blancos/ caucásicos, 18% negros/ afroamericanos, 0,9% indígenas americanos/ nativos de Alaska, 0,4% asiáticos, 0,2% nativos de Hawái/ islas del Pacífico, 0,7% otros grupos raciales y 5 % de etnia hispana/ latina. En la Tabla 2 se resume la incidencia de reacciones adversas solicitadas locales y sistémicas reportadas dentro de los siete días de la vacunación con Virublok® o la vacuna comparadora.

Tabla 2: Frecuencia de las reacciones adversas solicitadas locales en el sitio de inyección y de las reacciones adversas sistémicas dentro de los 7 días de la administración de Virublok® o la vacuna comparadora en adultos de 50 años de edad y mayores, Estudio 2 (Poblaciones de reactividad)2, 3

Término de reactividad	Virublok® N = 4312			Comparador N = 4327				
	Cualquier Grado	%	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	%	Grado 3	Grado 4
Sujetos con ≥ 1 reacción en el sitio de inyección ⁴	38	< 1	< 1	40	< 1	< 1	< 1	< 1
Sensibilidad Local	34	< 1	< 1	37	< 1	< 1	< 1	< 1
Dolor Local	19	< 1	0	22	< 1	< 1	< 1	< 1
Firmeza / Hinchazón	3	< 1	0	3	< 1	< 1	0	0
Enrojecimiento	3	< 1	0	2	< 1	< 1	0	0
Sujetos con ≥ 1 evento de reactividad sistémica ^{3,5}	25	1	< 1	26	1	< 1	< 1	< 1
Cefalea	13	< 1	< 1	14	1	< 1	< 1	< 1
Fatiga	12	< 1	0	12	< 1	< 1	< 1	< 1
Dolor Muscular	9	< 1	< 1	9	< 1	< 1	< 1	< 1
Dolor Articular	8	< 1	0	8	< 1	< 1	< 1	< 1
Náuseas	5	< 1	0	5	< 1	< 1	< 1	< 1
Escalofríos Bruscos / Escalofríos	5	< 1	0	4	< 1	< 1	< 1	< 1



Fiebre ^{6,7}	<1	<1	0	1	<1	0
-----------------------	----	----	---	---	----	---

NOTA: Datos basados en la respuesta más severa reportada por los sujetos. Resultados $\geq 1\%$ reportados al porcentaje entero más cercano; Resultados > 0 pero $< 1\%$ informados como $< 1\%$.

¹ Comparador = vacuna contra la influenza inactivada cuadrivalente aprobada en los EE.UU., Fluarix Cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline.

² El estudio 2 está registrado como NCT02285998 bajo el Registro Nacional de Estudios Clínicos.

³ Las poblaciones de reactogenicidad se definieron como todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio de acuerdo con el tratamiento realmente recibido y que tenían al menos un dato no faltante el sitio de inyección, las categorías de reactogenicidad sistémica o de temperatura corporal. Para dolor local, sensibilidad y reacciones sistémicas: Grado 1 = Sin interferencia con la actividad. Grado 2 = Alguna interferencia con la actividad. Grado 3 = Previene la actividad diaria. Grado 4 = Requirió visita a urgencias u hospitalización. Para el sitio de inyección, enrojecimiento y firmeza/hinchazón: Grado 1 = 25 a ≤ 50 mm (pequeña). Grado 2 = 51 a ≤ 100 mm (mediana). Grado 3 = > 100 mm (grande). Grado 4 = necrosis o dermatitis exfoliativa.

⁴ Denominadores para las reacciones en el sitio de inyección: Virublok® n = 4307, Comparador n = 4319.

⁵ Denominadores para reacciones sistémicas: Virublok® n = 4306, Comparador n = 4318.

⁶ Denominadores para fiebre: Virublok® n = 4262, Comparador n = 4282.

⁷ Fiebre definida como $\geq 100,4$ °F (38 °C). Grado 1 ($\geq 100,4$ °F a $\leq 101,1$ °F); Grado 2 (101,2 °F a $\leq 102,0$ °F); Grado 3 (102,1 °F a ≤ 104 °F). Grado 4 > 104 °F.

Entre los adultos de 18 a 49 años de edad (Estudio 1), hasta 6 meses después de la vacunación, no se reportaron muertes. Se reportaron EAS en 12 sujetos, 10 (1%) receptores de Virublok® y 2 (0,6%) receptores de la vacuna comparadora. No se consideraron EAS relacionados con la vacuna del estudio.

Entre los adultos de 50 años de edad y mayores (Estudio 2), se produjeron 20 muertes dentro de los 6 meses después de la vacunación, incluyendo 8 receptores de Virublok® y 12 de la vacuna comparadora. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con la vacuna del estudio. Los EAS fueron reportados por 145 (3,4%) receptores de Virublok® y 132 (3%) receptores de la vacuna comparadora. No se consideraron EAS relacionados con la vacuna del estudio.

En los 28 días siguientes a la vacunación, se produjeron uno o más eventos adversos no solicitados emergentes durante el tratamiento en el 10,3% de los receptores de Virublok® y en el 10,5% de los receptores de la vacuna comparadora en el Estudio 1 (adultos de 18 a 49 años) y en el 13,9% de los receptores de Virublok® y el 14,1% de los receptores de la vacuna comparadora en el Estudio 2 (adultos ≥ 50 años de edad). En ambos estudios, las tasas de eventos individuales fueron similares entre los grupos de tratamiento y la mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada.

Vacuna trivalente (comercializada en Estados Unidos y México como Flublok)

La experiencia de seguridad con la vacuna trivalente es relevante para Virublok® dado que ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas.

La vacuna trivalente se administró a un total de 4547 sujetos y se recopilaron los datos de seguridad en cinco estudios clínicos (Estudios 3 - 7): 2497 adultos de 18 a 49 años, 972 adultos de 50 a 64 años y 1078 adultos de 65 años y mayores. En los estudios 3 - 5 y 7, se recopilaron los EAS durante 6 meses después de la vacunación. En el estudio 6 se recopilaron los EAS hasta 30 días después de recibir la vacuna. En el Estudio 6 también se solicitaron activamente las reacciones pre especificadas de tipo de hipersensibilidad común durante los 30 días siguientes a la recepción de la vacuna como un criterio de valoración primario.



SINERGIUM Biotech
S.A.

ORIGINAL



En el estudio 3 se incluyeron 4648 sujetos de 18 a 49 años de edad para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir la vacuna trivalente (n = 2344) o placebo (n = 2304) (véase *Estudios Clínicos*).

En el estudio 4 se incluyeron 602 sujetos de 50 a 64 años de edad para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir la vacuna trivalente (n = 300) u otra vacuna contra la influenza trivalente aprobada en los EE.UU. (Fluzone, fabricada por Sanofi Pasteur, Inc.) como un control activo (n = 302).

En el estudio 5 se incluyeron 869 sujetos de 65 años o más para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir la vacuna trivalente (n = 436) u otra vacuna contra la influenza trivalente (Fluzone) aprobada en los EE.UU. como control activo (n = 433).

En el estudio 6 se incluyeron 2627 sujetos de 50 años o más para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir la vacuna trivalente (n = 1314) u otra vacuna contra la influenza trivalente aprobada en los EE.UU. (Afluria, fabricada por Seqirus Pty Ltd.) como un control activo (n = 1313). Entre los sujetos de 50 a 64 años de edad, 672 recibieron la vacuna trivalente y 665 recibieron Afluria. Entre los sujetos de 65 años y más, 642 recibieron la vacuna trivalente y 648 recibieron Afluria.

El Estudio 7 fue un estudio de Fase II de hallazgo de dosis realizado en adultos de 18 a 49 años de edad, de los cuales 153 recibieron la vacuna trivalente aprobada.

Eventos Adversos Serios

Entre 2497 adultos de 18 a 49 años de edad (Estudios 3 y 7 combinados), durante 6 meses después de la vacunación, se informaron dos muertes, una de un receptor de la vacuna trivalente y otra de un receptor de placebo. Ambas muertes se produjeron más de 28 días después de la vacunación y ninguna de los dos se consideró relacionada con la vacuna. Los EAS fueron reportados por 32 receptores de la vacuna trivalente y 35 receptores de placebo. Un EAS (pleuro-pericarditis) en un receptor de la vacuna trivalente se evaluó como posiblemente relacionado con la vacuna.

Entre 972 adultos de 50 a 64 años de edad (Estudios 4 y 6 combinados), hasta 6 meses después de la vacunación, no se produjeron muertes y los EAS fueron reportados por 10 sujetos, 6 receptores de la vacuna trivalente y 4 receptores de la vacuna comparadora. Uno de los EAS, síncope vasovagal después de la inyección de la vacuna trivalente, se consideró relacionado con la administración de la vacuna del estudio.

Entre 1078 adultos de 65 años de edad y mayores (Estudios 5 y 6 combinados), hasta 6 meses después de la vacunación, se produjeron 4 muertes, 2 en receptores de la vacuna trivalente y 2 en receptores de la vacuna comparadora. Ninguno se consideró relacionado con las vacunas del estudio. Los EAS fueron reportados por 80 sujetos (37 receptores de la vacuna trivalente, 43 receptores de la vacuna comparadora). Ninguno se consideró relacionado con las vacunas del estudio.

Entre los 1314 adultos de 50 años de edad y mayores (Estudio 7), en los que se solicitó activamente la incidencia de erupción cutánea, urticaria, hinchazón, edema no punzante u otras posibles reacciones de



SINERGIUM Biotech
S.A.



hipersensibilidad durante los 30 días siguientes a la vacunación, un total de 2,4% de receptores de la vacuna trivalente y 1,6% de los receptores de la vacuna comparadora informaron dichos eventos durante el período de seguimiento de 30 días. Un total de 1,9% y 0,9% de los receptores de la vacuna trivalente y de la vacuna comparadora, respectivamente, informaron estos eventos en los 7 días siguientes a la vacunación. De estos eventos solicitados, la erupción se informó con más frecuencia (vacuna trivalente 1,3%, comparadora 0,8%) durante el período de seguimiento de 30 días.

Experiencia Después de la Comercialización

No hay experiencia después de la comercialización con **Virublok®**.

Los siguientes eventos han sido reportados espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de la vacuna trivalente. Se describen debido a la relación temporal, la factibilidad biológica de una relación causal con la vacuna trivalente y su potencial seriedad. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis, reacciones anafilactoides, reacciones alérgicas y otras formas de hipersensibilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia Contra la Influenza Confirmada por Laboratorio

La eficacia de la vacuna trivalente es pertinente para **Virublok®** dado que ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas (véase *Descripción*).

La eficacia de vacuna trivalente en la protección contra la enfermedad influenza se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo realizado en los EE.UU. durante la temporada de influenza de 2007-2008 en adultos de 18 a 49 años de edad (Estudio 3).

En el Estudio 3 se enrolaron y vacunaron 4648 adultos sanos (media de edad de 32,5 años) aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir una dosis única de la vacuna trivalente (n = 2344) o placebo salino (n = 2304). Entre los sujetos enrolados, 59% eran mujeres, 67% blancos, 19% afroamericanos, 2% asiáticos, < 1% de otras razas y 11% de etnia latina/ hispana. La influenza confirmada por cultivo se evaluó mediante vigilancia activa y pasiva de la enfermedad tipo influenza (ILI, *influenza-like disease*) a partir de las 2 semanas posteriores a la vacunación hasta el final de la temporada de influenza, aproximadamente 7 meses después de la vacunación. Se definió que el ILI tenía por lo menos 2 de 3 síntomas (duración no especificada) en las siguientes categorías: 1) fiebre ≥ 100 °F; 2) síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta o goteo nasal/ congestión nasal); o 3) síntomas sistémicos (mialgia, artralgia, cefalea, escalofríos/ sudoración o cansancio/ malestar general). En el caso de los sujetos con un episodio de ILI, se obtuvieron muestras de hisopado nasal y de garganta para cultivo viral.

El criterio de valoración primario de eficacia del Estudio 3 fue la enfermedad tipo influenza definida por los Centros de Control de Enfermedades (CDC-ILI, *Centers for Disease Control-defined influenza-like*



illness) con un cultivo positivo para una cepa del virus de la influenza antigénicamente semejante a una cepa representada en la vacuna trivalente. CDC-ILI se define como fiebre de ≥ 100 °F oral acompañada por tos, dolor de garganta o ambos en el mismo día o en días consecutivos. Para toda la cohorte vacunada se calcularon las tasas de ataque y la eficacia de la vacuna (VE, *vaccine efficacy*), definida como la reducción de la tasa de influenza para la vacuna trivalente en relación con el placebo (n = 4648).

El criterio de éxito predefinido para el análisis de eficacia primario fue que el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% de la VE debería ser de por lo menos el 40%. La eficacia de la vacuna contra CDC-ILI confirmada por cultivo antigénicamente equivalente no se pudo determinar de manera confiable dado que el 96% de los aislamientos de influenza obtenidos de sujetos en el Estudio 3 no eran antigénicamente equivalentes a las cepas representadas en la vacuna. Un análisis exploratorio de la VE de la vacuna trivalente contra todas las cepas, independientemente de la coincidencia antigénica, aisladas de cualquier sujeto con ILI, no necesariamente cumpliendo con los criterios de CDC-ILI, demostró una estimación de la eficacia del 44,8% (IC del 95%: 24,4, 60,0). Véase la Tabla 3 para una presentación de la VE por definición de caso y similitud antigénica.

Tabla 3: Eficacia de la Vacuna Contra la Influenza Confirmada por Cultivo en Adultos Sanos de 18 a 49 Años de Edad, Estudio 3*

Definición de caso	Vacuna trivalente (N=2344)		Placebo Salino (N= 2304)		Eficacia de la Vacuna Trivalente ¹ , %	Intervalo de Confianza del 95%
	Casos, n	Tasa, %	Casos, n	Tasa, %		
Cultivo positivo con una cepa representada en la vacuna						
CDC-ILI, todas cepas equivalentes ^{2,3}	1	0,04	4	0,2	75,4	(-148,0, 99,5)
Cualquier ILI, todas cepas equivalentes ^{4,5}	2	0,1	6	0,3	67,2	(-83,2, 96,8)
Cultivo positivo con cualquier cepa, independientemente de la equivalencia con la vacuna						
CDC-ILI, todas las cepas ^{2,6}	44	1,9	78	3,4	44,6	(18,8, 62,6)
Sub-Tipo A	26	1,1	56	2,4	54,4	(26,1, 72,5)
Tipo B	18	0,8	23	1,0	23,1	(-49,0, 60,9)
Cualquier ILI, todas las cepas ⁴	64	2,7	114	4,9	44,8	(24,4, 60,0)
Sub-Tipo A	41	1,7	79	3,4	49,0	(24,7, 65,9)
Tipo B	23	1,0	36	1,6	37,2	(-8,9, 64,5)

* En el estudio 3 (NCT00539981) se realizaron análisis de la eficacia de la vacuna en la Cohorte Total Vacunada (todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio de acuerdo con el tratamiento realmente recibido y que proporcionaron datos). La eficacia de la vacuna (VE) = 1 menos la relación de las tasas de infección de la vacuna trivalente/placebo (1).

¹ Determinado bajo el supuesto de las tasas de eventos de Poisson, según Breslow y Day, 1987.

² Cumple con la enfermedad tipo influenza de los CDC (CDC-ILI) definida como fiebre de ≥ 100 °F oral acompañada por tos y/o dolor de garganta, el mismo día o en días consecutivos.

³ Criterio de valoración primario del estudio.

⁴ Todos los casos confirmados por cultivo se consideran, independientemente de si califican como CDC-ILI.

⁵ Criterio de valoración secundario del estudio.

⁶ Criterio de valoración exploratorio (pre-especificado) del estudio.

El Estudio 2 evaluó la eficacia de **Virublok®** en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo, ciego para el observador durante la temporada de influenza de 2014 - 2015 en adultos de 50 años de edad y mayores. Un total de 8963 adultos sanos, médicamente estables (media de edad 62,5 años) fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1 para recibir una dosis única de **Virublok®** (n = 4474) o una vacuna contra la influenza cuadrivalente inactivada aprobada en los EE.UU. (Comparador, Fluarix Cuadrivalente, fabricada por Glaxo SmithKline) (n = 4489). Entre los sujetos aleatorizados, 58% eran mujeres, 80% blancos, 18% negros/ afroamericanos, 2% de otras razas y 5% de etnia hispana/ latina. Un total de 5186 (60%) sujetos tenían de 50 a 64 años de edad y 3486 (40%) eran ≥ 65 años de edad. La influenza confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rtPCR) se evaluó mediante vigilancia activa y pasiva de la enfermedad tipo influenza (ILI), comenzando 2 semanas después de la vacunación hasta el final de la temporada de influenza, aproximadamente 6 meses después de la vacunación. ILI se definió como teniendo por lo menos un síntoma (ninguna duración especificada) en cada una de dos categorías de síntomas respiratorios y sistémicos. Los síntomas respiratorios incluyeron dolor de garganta, tos, producción de esputo, sibilancias y dificultad para respirar. Los síntomas sistémicos incluyeron fiebre > 99 °F (37 °C) oral, escalofríos, fatiga, cefalea y mialgia. En el caso de los sujetos con un episodio de ILI, se obtuvo una muestra de hisopado nasofaríngeo para prueba por rtPCR y cultivo viral reflejo de muestras positivas por rtPCR.

El criterio de valoración primario de eficacia del Estudio 2 fue ILI definida por el protocolo rtPCR positiva debida a cualquier cepa de influenza. Se calcularon las tasas de ataque y la eficacia relativa de la vacuna (rVE, *relative vaccine efficacy*), definida como $1 - [\text{Tasa de ataque Virublok®} / \text{Tasa de Ataque de la Vacuna Comparadora}]$, para la población total de eficacia (n = 8604) para el criterio de valoración de eficacia primaria y para varios criterios de valoración de eficacia alternativa (Tabla 4). No se realizaron evaluaciones antigénicas y filogenéticas de la similitud ("equivalencia") de aislamientos clínicos con antígenos de la vacuna. Los datos epidemiológicos de los CDC para la temporada de influenza de 2014 - 2015 indicaron que predominaban los virus de la Influenza A (H3N2) y que la mayoría de los virus A/H3N2 eran antigénicamente disímiles, mientras que los virus A/H1N1 y B eran antigénicamente similares a los antígenos de la vacuna.

Tabla 4: Eficacia Relativa de la Vacuna (rVE) de Virublok® versus la Vacuna Comparadora contra la Influenza Confirmada por Laboratorio, Independientemente de la Similitud Antigénica a los Antígenos de la Vacuna, Adultos de 50 Años de Edad y Mayores, Estudio 2 (Población de Eficacia)^{1,2}

	Virublok® (N = 4303)		Comparador (N = 4301)		RR	rVE % (IC del 95%)
	n	Tasa de Ataque % (n/N)	n	Tasa de Ataque % (n/N)		
Toda Influenza rtPCR positiva ³	96	2,2	138	3,2	0,70	30 (10, 47)
Toda Influenza A rtPCR positiva ⁴	73	1,7	114	2,7	0,64	36 (14, 53)
Toda Influenza B rtPCR-positiva ⁴	23	0,5	24	0,6	0,96	4 (-72, 46)
Toda ILI definida por Protocolo confirmada por Cultivo ^{4,5}	58	1,3	101	2,3	0,57	43 (21, 59)



Abreviaturas: rPCR = reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa; Comparador = Vacuna contra la influenza inactivada cuadrivalente aprobada en los EE.UU., Fluarix Cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline; n = número de casos de influenza; N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; RR = riesgo relativo (Tasa de Ataque vacuna trivalente/ Tasa de Ataque IIV4); rVE = $[(1-RR) \times 100]$.

¹El Estudio 2 está registrado como NCT02285998.

²La Población de Eficacia incluyó a todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio y proporcionaron cualquier documentación de seguimiento para la enfermedad similar a la influenza comenzando por lo menos 14 días después de la vacunación. Sujetos excluidos con desviaciones al protocolo que podrían afectar adversamente la eficacia.

³Análisis Primario. Se incluyen todos los casos de influenza confirmados por rPCR. No se realizó la caracterización antigénica y la secuenciación genética para determinar la similitud de los aislamientos con los antígenos de la vacuna. Los datos de vigilancia de los CDC indicaron que la mayoría de los virus de tipo salvaje A/H3N2 de la influenza fueron antigénicamente distintos mientras que los virus de influenza A/H1N1 y de tipo B fueron antigénicamente similares a los antígenos de la vacuna durante la temporada 2014 - 2015. El Estudio 2 cumplió con el criterio de éxito preestablecido para el criterio de valoración primario (el límite inferior del IC del 95% bilateral de eficacia de la vacuna para Virublok[®] respecto a la vacuna Comparadora no debe ser inferior a -20%).

⁴Análisis post hoc. Todos los casos de influenza A fueron A/H3N2. Los casos de influenza B no se distinguieron por linaje.

⁵ El cultivo de muestras positivas por rPCR se realizó en células MDCK.

Inmunogenicidad de Virublok[®]

En el Estudio 1 se evaluó la inmunogenicidad de Virublok[®] en comparación con una vacuna contra la influenza inactivada cuadrivalente (Comparadora) aprobada en los EE.UU. (Fluarix Cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline), en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con activo realizado durante la temporada de influenza de 2014 - 2015 en adultos sanos de 18 a 49 años de edad. Se enroló un total de 1350 sujetos, aleatorizados en una proporción de 3:1, y vacunados con Virublok[®] (998 sujetos) o la vacuna Comparadora (332 sujetos). Los sujetos eran predominantemente mujeres (65%), blancos (60%), negros/ afroamericanos (37%) y de origen étnico no hispanos/ latinos (84%), con una media de edad de 33,5 años. Del total de la población vacunada, 1292 sujetos (969 receptores de Virublok[®] y 323 de IIV4, respectivamente) fueron evaluables para respuestas inmunes (Población de Inmunogenicidad).

La inmunogenicidad después de la vacunación se evaluó en sueros obtenidos 28 días después de la administración de una dosis única de la vacuna del estudio. Se determinaron los títulos de la media geométrica (GMT) de inhibición de la hemaglutinación (HI) para los dos grupos de vacunas para cada antígeno de la vacuna. La inmunogenicidad se comparó mediante el cálculo de la diferencia en las tasas de seroconversión (SCR, *seroconversion rates*) y las proporciones de los GMT de la vacuna Comparadora para Virublok[®]. La seroconversión se definió como un título de HI antes de la vacunación de $< 1:10$ y un título de HI después de la vacunación de $\geq 1:40$, o un título de HI antes de la vacunación de $\geq 1:10$ y un aumento mínimo de 4 veces en el título de HI después de la vacunación en el Día 28.

El Estudio 1 tenía ocho criterios de valoración co-primarios: las tasas de seroconversión de HI en el día 28 y los GMT para cada uno de los cuatro antígenos contenidos en las vacunas del estudio. Los GMT fueron comparados en base al límite superior del IC del 95% bilateral de la relación de los GMT de la vacuna Comparadora con Virublok[®]. El éxito en el cumplimiento de este criterio de valoración fue predefinido como un límite superior (LS) del IC del 95% bilateral de $GMT_{Comparadora} / GMT_{Virublok} \leq 1,5$. Virublok[®] cumplió con el criterio de éxito para los GMT para tres de los cuatro antígenos pero no para el antígeno de linaje B/Victoria (Tablá 5).



Tabla 5: Comparación de los Títulos de la Media Geométrica (GMT) Después de la Vacunación del Día 28 para Virublok® y la Vacuna Comparadora en Adultos de 18 a 49 Años de Edad, Estudio 1 (Población de Inmunogenicidad)^{1,2,3,4}

Antígeno	GMT Post-vacunación Virublok® N = 969	GMT Post-vacunación Comparadora	Relación GMT Comparadora/ Virublok® [IC del 95%]
A/H1N1	493	397	0,81 (0,71, 0,92)
A/H3N2	748	377	0,50 (0,44, 0,57)
B/Yamagata	156	134	0,86 (0,74, 0,99)
B/Victoria	43	64	1,49 (1,29, 1,71)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; GMT, título de la media geométrica.

¹ El Estudio 1 se registró como NCT02290509.

² La Población de Inmunogenicidad incluyó a todos los sujetos aleatorizados que recibieron una dosis de la vacuna del estudio, proporcionaron muestras de suero para el Día 0 y el Día 28 dentro de las ventanas especificadas y no tuvieron desviaciones mayores al protocolo que pudieran afectar negativamente a la respuesta inmune. El criterio de éxito predefinido para la relación del GMT de Comparador a Virublok® fue que el límite superior del IC del 95% bilateral de la relación GMT, GMT Comparadora/ GMT Virublok® a los 28 días después de la vacunación, no debe exceder de 1,5.

³ Los títulos de HI se ensayaron utilizando antígenos derivados de huevos.

⁴ Comparadora: Vacuna contra la influenza inactivada cuadrivalente aprobada en los EE.UU., Fluarix Cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline.

El éxito en el cumplimiento del criterio de valoración de la tasa de seroconversión (SCR) se definió como un límite superior (LS) del IC del 95% bilateral de la SCR Comparadora - SCR_{Virublok®} ≤ 10%. Virublok® cumplió con el criterio de éxito para las SCR para tres de los cuatro antígenos pero no para el antígeno de linaje B/Victoria (Tabla 6). Los análisis de la subpoblación de inmunogenicidad no revelaron diferencias significativas entre los sexos. Los subanálisis por raza y etnia no fueron informativos dado que los tamaños de los subconjuntos eran insuficientes para alcanzar conclusiones significativas. La respuesta de HI al antígeno de linaje B/Victoria fue baja en ambos grupos de vacunas.

Tabla 6: Comparación de las Tasas de Seroconversión del Día 28 para Virublok® y la Vacuna Comparadora en Adultos de 18 a 49 Años de Edad, Estudio 1 (Población de Inmunogenicidad)^{1,2,3,4}

Antígeno	SCR (% IC del 95%) Virublok® N = 969	SCR (% IC del 95%) Comparadora N = 323	Diferencia de la SCR (%) Comparadora - Virublok® [IC del 95%]
A/H1N1	66,7 (63,6, 69,6)	63,5 (58,0, 68,7)	-3,2 (-9,2, 2,8)
A/H3N2	72,1 (69,2, 74,9)	57,0 (51,4, 62,4)	-15,2 (-21,3, -9,1)
B/Yamagata	59,6 (56,5, 62,8)	60,4 (54,8, 65,7)	0,7 (-5,4, 6,9)
B/Victoria	40,6 (37,4, 43,7)	58,2 (52,6, 63,6)	17,6 (11,4, 23,9)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; SCR, tasa de seroconversión

La seroconversión se definió como un título de HI antes de la vacunación < 1:10 y un título de HI después de la vacunación ≥ 1:40 o un título de HI antes de la vacunación ≥ 1:10 y un aumento mínimo de cuatro veces en el título del anticuerpo de HI después de la vacunación.

¹ El estudio 1 se registró como NCT02290509.



SINERGIUM Biotech
S.A.

ORIGINAL



³ La Población de Inmunogenicidad incluyó a todos los sujetos aleatorizados que recibieron una dosis de la vacuna del estudio, proporcionaron muestras de suero para el Día 0 y el Día 28 dentro de las ventanas especificadas y no tuvieron desviaciones mayores al protocolo que pudieran afectar negativamente a la respuesta inmune. El criterio de éxito predefinido para la diferencia de la SCR entre la vacuna Comparadora y Virublok[®] fue que el límite superior del IC del 95% bilateral de la diferencia de la SCR IIV4 - Virublok[®] a los 28 días después de la vacunación, no debe exceder el 10%.

³ Los títulos de HI se ensayaron utilizando antígenos derivados de huevos.

⁴ La vacuna Comparadora fue una vacuna contra la influenza inactivada cuádrivalente aprobada en los EE.UU., Fluarix Cuádrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline.

Información para profesionales médicos

Virublok[®] se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales).

SOBREDOSIFICACION

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerador (+2°C / +8°C). NO CONGELAR. Desechar la vacuna si ha sido congelada. Mantener la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz.

La vacuna es válida hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase, siempre y cuando se conserve correctamente con su estuche intacto.

No utilizar el producto luego de la fecha de su vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES

Estuche conteniendo 5 o 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

® Marca registrada.

Elaborado en:

Adimmune Corporation. N° 3, Sec. 1, Tanxing Rd, Tanzi District, Taichung City, Taiwán.

Director Técnico: Sebastian Enrique Comellas – Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Noviembre 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-106021434-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Noviembre de 2019

Referencia: PROSPECTO VIRUBLOK

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 17:54:12 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 17:54:09 -03:00

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59153

Expediente N: 1-47-1110-535-17-0

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SINERGIUM BIOTECH S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VIRUBLOK

Nombre Genérico (IFA/s): VACUNA ANTI INFLUENZA (HEMAGLUTININA RECOMBINANTE PARA LAS CEPAS VIRALES DE INFLUENZA H1N1, H3N2 Y B)

Forma farmacéutica: inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09	45	Microgramos HA*
A/Hong Kong/4801/2014	45	Microgramos HA*
B/Brisbane/60/2008	45	Microgramos HA*
B/Phuket/3073/2013	45	Microgramos HA*
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de Sodio	4,4	mg
Fosfato sódico monobásico	0,195	mcg
Fosfato sódico dibásico	1,3	mg
Polisorbato 20 (Tween®20)	27,5	mcg
Agua para inyectables	c.s.p 0,50	ml

- Hemaglutinina viral

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biortecnológico

Envase Primario: Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 0,5 ml.

Presentaciones: Envases conteniendo 5 o 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml.

Período de vida útil: 12 (DOCE) MESES

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Forma de conservación: Conservar en refrigerador (+2°C/+8°C). No congelar. Mantener la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. La vacuna es válida hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase, siempre y cuando se conserve correctamente con su estuche intacto. No utilizar el producto luego de la fecha de su vencimiento.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: Intramuscular

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicada para la inmunización activa contra la enfermedad causada por los virus subtipos A y B de la influenza contenidos en la vacuna. VIRUBLOK está aprobada para su uso en personas de 18 años de edad y mayores.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 401 North Middleton Road, Pearl River, Nueva York, ESTADOS UNIDOS. Producción de los graneles monovalentes.
- ADIMMUNE CORPORATION, Nº 3, Sec.1, Tanxing Rd, Tanzi District, Taichung City, TAIWAN. Formulación del granel final.
- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 1000 Research Parkway, Meriden, Connecticut, ESTADOS UNIDOS. Control analítico de los graneles monovalentes.
- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 401 North Middleton Road, Pearl River, Nueva York, ESTADOS UNIDOS. Control analítico de los graneles monovalentes.



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- WUXI APTEC INC, 2540 Executive Dr, St. Paul, Minnesota, ESTADOS UNIDOS. Control analítico de los graneles monovalentes y Control de calidad del producto terminado.
- ADIMMUNE CORPORATION, N° 3, Sec.1, Tanxing Rd, Tanzi District, Taichung City, TAIWAN. Fraccionamiento del granel final, envasado y acondicionamiento.
- PROTEIN SCIENCES CORPORATION, 1000 Research Parkway, Meriden, Connecticut, ESTADOS UNIDOS. Control de calidad del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- SINERGIUM BIOTECH S.A., Ruta 9 Km 38,7, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-535-17-0

DISPOSICION N°: **0479** 28 ENE 2020

Farm. Manuel R. Limeres
Administrador Nacional
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sedes y Delegaciones

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé