República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4705-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: 1-47-2002-000087-21-2

VISTO el Expediente Nº 1-47-2002-000087-21-2 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS SEQIRUS S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FLUAD / VACUNA ANTI INFLUENZA, ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1, CONTENIENDO 15 MCG DE CEPA A H1N1, CEPA A H3N2 Y CEPA B., forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 50.161.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463, Decreto Nº 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma LABORATORIOS SEQIRUS S.A. los nuevos rótulos y prospecto presentados para la Especialidad Medicinal denominada FLUAD / VACUNA ANTI INFLUENZA, ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1, CONTENIENDO 15 MCG DE CEPA A H1N1, CEPA A H3N2 Y CEPA B., forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 50.161.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2021-50883351-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2021-50883217-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-2002-000087-21-2

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.01 12:48:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 12:48:34 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Fluad®

VACUNA ANTI INFLUENZA, ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1
TEMPORADA XXXX – PARA HEMISFERIO SUR

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA INGLESA - ® Marca Registrada.
Envase conteniendo 1 jeringa pre-llenada monodosis de 0,5 ml.

FORMULA
Cada dosis (0,5 ml) contiene:
Ingredientes activos: Antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

Tipo A/(H1N1)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis
Tipo A/(H3N2)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis
Tipo B/(linaje Yamagata o Victoria)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo, preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg; agua para inyectables.
Excipientes: cloruro de sodio 4,00 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato de potasio dihidrogenado 0,10 mg; fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,66 mg; cloruro de magnesio hexahidratado 0,05 mg; cloruro de calcio dihidratado 0,06 mg; agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cantidades traza de lo siguiente también pueden estar presentes en Fluad®: bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), albúmina de huevo, formaldehído, kanamicina, neomicina e hidrocortisona.

Administración: Suspensión inyectable por vía intramuscular.
Posología: según prescripción médica, leer atentamente el prospecto interno. Agitar la jeringa antes de su uso.

Conservar en refrigerador (+2ºC / +8ºC). **NO CONGELAR.**
Desechar la vacuna si ha sido congelada.
Proteger de la luz.
El periodo de validez de la vacuna es de 1 año.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.161
Elaborado en: Seqirus Vaccines Ltd. Gaskill Road, Speke Liverpool, L24 9GR, Inglaterra, Reino Unido.
Acondicionado en: Catalent Belgium S.A. Dirección: Font Saint Landry 10, Bruxelles, 1120, Bélgica.
Elaboración del adyuvante MF59C.1: Seqirus Vaccines Ltd. Gaskill Road, Speke Liverpool, L24 9GR, Inglaterra, Reino Unido / Seqirus Inc. 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs 27540, Carolina del Norte, Estados Unidos.
Importado por: Laboratorios Seqirus S.A., Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ), Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Andrea M. Violante. Farmacéutica y Bioquímica.
www.seqirus.com.ar

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Fluad®

VACUNA ANTI INFLUENZA, ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1
TEMPORADA XXXX – HEMISFERIO SUR

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA INGLESA - ® Marca Registrada.
Envase conteniendo 10 jeringas pre-llenadas monodosis de 0,5 ml.

FORMULA
Cada dosis (0,5 ml) contiene:
Ingredientes activos: Antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

Tipo A/(H1N1)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis
Tipo A/(H3N2)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis
Tipo B/(linaje Yamagata o Victoria)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo, preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg; agua para inyectables.
Excipientes: cloruro de sodio 4,00 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato de potasio dihidrogenado 0,10 mg; fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,66 mg; cloruro de magnesio hexahidratado 0,05 mg; cloruro de calcio dihidratado 0,06 mg; agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cantidades traza de lo siguiente también pueden estar presentes en Fluad®®: bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), albúmina de huevo, formaldehído, kanamicina, neomicina e hidrocortisona.

Administración: Suspensión inyectable por vía intramuscular.
Posología: según prescripción médica, leer atentamente el prospecto interno. Agitar la jeringa antes de su uso.

Conservar en refrigerador (+2ºC / +8ºC). **NO CONGELAR.**
Desechar la vacuna si ha sido congelada.
Proteger de la luz.
El periodo de validez de la vacuna es de 1 año.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.161
Elaborado en: Seqirus Vaccines Ltd. Gaskill Road, Speke Liverpool, L24 9GR, Inglaterra, Reino Unido.
Acondicionado en: Catalent Belgium S.A. Dirección: Font Saint Landry 10, Bruxelles, 1120, Bélgica.
Elaboración del adyuvante MF59C.1: Seqirus Vaccines Ltd. Gaskill Road, Speke Liverpool, L24 9GR, Inglaterra, Reino Unido/ Seqirus Inc. 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs 27540, Carolina del Norte, Estados Unidos.
Importado por: Laboratorios Seqirus S.A., Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ), Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Andrea M. Violante. Farmacéutica y Bioquímica.
www.seqirus.com.ar

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Fluad®

VACUNA ANTI INFLUENZA
ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1
TEMPORADA XXXX – HEMISFERIO SUR

1 dosis (0,5 ml)
Inyección IM
Conservar entre +2°C/ +8°C. NO CONGELAR.
Proteger de la luz.

LOTE:
VENC:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-50883351-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: ROTULOS FLUAD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 15:49:53 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Analista
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 15:49:54 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Fluad®
VACUNA ANTI INFLUENZA, ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1

SUSPENSIÓN INYECTABLE

Industria Inglesa **Venta Bajo Receta**

CEPAS OMS
TEMPORADA XXXX
PARA HEMISFERIO SUR

FORMULA

Cada dosis (0,5 ml) contiene:
Ingredientes activos: Antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

Tipo A/(H1N1)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis
Tipo A/(H3N2)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis
Tipo B/(linaje Yamagata o Victoria)	15 microgramos de hemaglutinina por dosis

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo, preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg; agua para inyectables.

Excipientes: cloruro de sodio 4,00 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato de potasio dihidrogenado 0,10 mg; fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,66 mg; cloruro de magnesio hexahidratado 0,05 mg; cloruro de calcio dihidratado 0,06 mg; agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cantidades traza de lo siguiente también pueden estar presentes en Fluad®: bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), albúmina de huevo, formaldehído, kanamicina, neomicina e hidrocortisona.

FORMA FARMACEUTICA
Suspensión inyectable por vía intramuscular.
La vacuna se presenta como una suspensión blanquecina lechosa.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ACCION TERAPEUTICA
Vacuna contra la influenza.
Código ATC (Clasificación Terapéutica): J07BB02.

INDICACIONES
Inmunización activa contra la influenza en personas de 65 años de edad y mayores.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES
Farmacodinamia

La respuesta inmune de Fluad® se evaluó en 16 ensayos aleatorios con datos de inmunogenicidad disponibles para 5869 sujetos vacunados con Fluad® y 5236 que recibieron una vacuna no adyuvantada. La seroprotección se obtiene generalmente dentro de las 2 a 3 semanas después de una dosis única en sujetos que han sido vacunados previamente contra la influenza.

La respuesta de anticuerpos a Fluad® en adultos mayores aumentó en comparación con la respuesta a otras vacunas sin adyuvante. Las respuestas de anticuerpos son más altas contra cepas de influenza homólogas y heterólogas después de la vacunación con Fluad®. Esta respuesta aumentada se ha observado particularmente en adultos mayores con títulos de pre-vacunación bajos y/o con enfermedades subyacentes (diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias) quienes tienen mayor riesgo de complicaciones de infección por la influenza. Se ha observado un perfil de inmunogenicidad similar en sujetos de edad avanzada después de una segunda y tercera vacunación con Fluad®.

Duración del efecto
La duración de la inmunidad después de la vacunación a las cepas homólogas (cepas estrechamente relacionadas a las cepas contenidas en la vacuna), varía pero usualmente es de 6 a 12 meses.

INFORMACIÓN PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local, toxicidad reproductiva y del desarrollo, y sensibilización.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, los conejos recibieron 2 (6 / sexo / grupo) o 3 (8 / sexo / grupo) dosis intramusculares de Fluad® con 2 semanas de diferencia. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna contenía 45 microgramos de antígeno. Sobre la base del peso corporal, cada dosis administrada a conejos fue equivalente a aproximadamente 20 veces la dosis para adultos. No hubo evidencia de toxicidad sistémica y Fluad® fue bien tolerado localmente.
En un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo, las conejas hembra (55 / grupo) recibieron 2 inyecciones intramusculares de Fluad® antes del apareamiento y 2 inyecciones adicionales durante la gestación. Sobre la base del peso corporal, cada dosis administrada a conejos fue aproximadamente 15 veces la dosis para adultos en humanos. No hubo efectos teratogénicos ni hallazgos de aumento de la pérdida fetal, mortalidad o reabsorción, disminución del peso corporal de los fetos u otras anomalías del desarrollo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se evaluó la hipersensibilidad por contacto tardío en conejillos de indias (10/ grupo). Los animales recibieron dosis intradérmicas (0,1 ml) y tópicas (0,5 ml) de Fluad® durante la fase de inducción, y tópicos (0,5 ml) de Fluad® durante la fase de desafío. Fluad no sensibilizó la piel en conejillos de Indias en este estudio.

Fluad no se ha evaluado en cuanto a potencial carcinogénico o mutagénico o efectos en la fertilidad masculina.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Los resultados de siete estudios han sido seleccionados como estudios relevantes que demuestran la inmunogenicidad de Fluad®.
Se utilizaron seis estudios para respaldar la licencia fuera de los Estados Unidos (en lo sucesivo, "Estudios sin licencia de Estados Unidos"). Cinco de estos estudios fueron aleatorizados, comparativos, controlados, observacionales enmascarados (V7P5, V7P8, V7P17, V7P24 y V7P34), que compararon Fluad con vacunas antigripales convencionales no adyuvantadas y uno fue un estudio controlado aleatorizado de apoyo (V7P3) que demostró reactividad cruzada a cepas de influenza heterólogas conferidas por Fluad®. En los 6 de estos estudios, se evaluaron las respuestas inmunes, específicamente los títulos de anticuerpos HI contra la cepa de cada virus en la vacuna, en sueros obtenidos 28 días después de la administración de la dosis única de Fluad®.
Un estudio clínico grande, multicéntrico, aleatorizado, controlado por comparador, observacional enmascarado, V70_27, se considera el estudio fundamental para la concesión de licencias de Fluad® en los Estados Unidos (En adelante, "Estudio pivotal en EE. UU."). Este estudio se realizó para demostrar la inmunogenicidad y la seguridad de Fluad® en comparación con la vacuna con licencia en Estados Unidos sin adyuvante (Agriflu).
En los 6 estudios que respaldan la obtención de licencias fuera de Estados Unidos, 212, 204, 154, 150, 448 y 46 sujetos de 65 años o más se enrolaron para recibir Fluad®. En el estudio pivotal de Estados Unidos, Se reclutaron 3552 sujetos para recibir Fluad®.
Las características demográficas y de referencia fueron bien equilibradas tanto entre los grupos de vacunas en cada estudio como entre los estudios. En estos estudios, la edad media varió de 72 a 79,1 años, la proporción de sexos fue mayormente equilibrada, excepto en la prevalencia (65% - 75%) de mujeres en dos estudios (V7P24 y V70_27), y los caucásicos fueron el grupo étnico más representado en todos los estudios. con la excepción de V70_27 que incluyó un mayor porcentaje de sujetos asiáticos (53%). Como se esperaba en una población con un alto porcentaje de sujetos vacunados previamente contra la influenza (49% a 97% en todos los estudios y grupos de vacunas), el porcentaje de sujetos con seroprotección al inicio del estudio fue relativamente alto.

Resultados de inmunogenicidad de estudios de licencia no estadounidenses

La evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna se basó originalmente en los criterios del CHMP definidos en la guía CPMP / BWP / 214/96. En general, los 3 criterios de CHMP se cumplieron con Fluad® para cada cepa (Tabla 3). Cuando no se cumplieron los 3 criterios, los criterios GMR y de seroconversión / aumento significativo del CHMP se lograron con más frecuencia con Fluad® que con la vacuna comparativa.

Tabla 1: Criterios de CHMP cumplidos contra cepas de influenza homólogas después de una vacunación[a] - Ensayo HI (PP-Población) en Estados Unidos. Estudios de licencia

Página 3 de 16
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	V7P5		V7P8		V7P17		V7P24		V7P34	
	Fluad® (w)	Agrippal	Fluad® (w)	Agrippal	Fluad® (w)	Agrippal	Fluad® (c)	Flushield	Fluad® (c)	Agrippal
	N=94	N=97	N=100	N=99	N=147	N=150	N=140	N=140	N=211	N=106
H3N2	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3	1/3
H1N1	3/3	2/3	1/3	1/3	3/3	2/3	2/3	2/3	3/3	2/3
B	3/3	2/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	2/3

Fuente: Fluad® (w) = formulación 'agua' (Fluad® / MF59W.1); Fluad® (c) = formulación de 'citrato' (Fluad®/ MF59C.1);
Nota: para todos los estudios, sólo se presentan los resultados con Fluad® (jeringa única); es decir, el día 28.

En los cinco estudios sin licencia de Estados Unidos, consistentes numéricamente en títulos más altos de anticuerpos HI (es decir, día 28 GMT Fluad® / índice de comparación > 1) y se observaron para Fluad® mayores porcentajes de sujetos que alcanzaron seroconversión o un aumento significativo en los títulos HI (es decir, diferencia de grupo de vacuna para la tasa de seroconversión de Fluad® / comparador > 0) para cepas homólogas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para algunas cepas y / o algunos puntos críticos (ver Tabla 2 y Tabla 3). Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de la diferencia.

Tabla 2: GMT post-vacunación y relaciones de grupo de vacunas - Ensayo HI (PP-Población)

Estudio	Antígeno	Fluad®		Comparador		
		N	GMT (95% I.C)	N	GMT (95% I.C)	Proporción del grupo de vacunas (99.17% I.C)#
V7P5	H3N2	94	331 (271-406)	97	161 (132-196)	2.06 (1.4-3.03)*
	H1N1	94	252 (214-297)	97	179 (152-211)	1.41 (1.03-1.92)*
	B	94	137 (115-162)	97	85 (71-100)	1.62 (1.17-2.24)*
V7P8	H3N2	100	121 (69-210)	99	62 (37-104)	1.94 (1.25-3.01)*
	H1N1	100	179 (121-265)	99	153 (106-220)	1.17 (0.86-1.6)
	B	100	77 (52-115)	99	60 (41-86)	1.3 (0.95-1.78)
V7P17	H3N2	147	276 (228-335)	150	153 (127-185)	1.81 (1.25-2.61)*
	H1N1	147	367 (314-429)	150	266 (228-311)	1.38 (1.03-1.85)*
	B	147	289 (250-335)	150	206 (178-238)	1.41 (1.07-1.86)*
V7P24	H3N2	140	251 (213-295)	140	204 (173-240)	1.23 (0.9-1.68)
	H1N1	140	223 (183-272)	140	217 (178-266)	1.03 (0.7-1.5)
	B	140	182 (149-222)	140	133 (109-162)	1.37 (0.94-2.0)
V7P34	H3N2	211	243 (220-267)	106	203 (177-233)	1.19 (0.95-1.5)
	H1N1	211	203 (175-235)	106	155 (126-190)	1.31 (0.93-1.85)
	B	211	168 (147-191)	106	140 (116-168)	1.2 (0.89-1.63)

2-lado 99.17% Bonferroni ajustó el I.C dentro de cada estudio para 6 comparaciones (3 cepas por 2 puntos críticos).
* indica que si el I.C no contiene 1, es decir, una diferencia estadísticamente significativa.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 3: Diferencias post-vacunación SC y grupo de vacunas - Ensayo HI (población PP)

Estudio	Antígeno	Fluad®		Comparador		
		N	SC (95% I.C)	N	SC (95% I.C)	Diferencia entre el grupo de vacunas (99.17% I.C)#
V7P5	H3N2	94	83 (74-90)	97	61 (50-71)	22 (5-38)*
	H1N1	94	32 (23-42)	97	23 (15-32)	9 (-8-26)
	B	94	52 (42-63)	97	30 (21-40)	22 (4-40)*
V7P8	H3N2	100	54 (44-64)	99	28 (20-38)	26 (7-42)*
	H1N1	100	23 (15-32)	99	11 (6-19)	12 (-2-26)
	B	100	35 (26-45)	99	27 (19-37)	8 (-10-25)
V7P17	H3N2	147	55 (47-63)	150	36 (28-44)	19 (4-33)*
	H1N1	147	35 (27-43)	150	23 (17-31)	11 (-3-25)
	B	147	48 (40-57)	150	33 (25-41)	16 (1-30)*
V7P24	H3N2	140	56 (48-65)	140	35 (27-44)	21 (6-36)*
	H1N1	140	26 (19-35)	140	24 (17-32)	2 (-12-16)
	B	140	41 (32-49)	140	27 (20-35)	14 (-1-28)
V7P34	H3N2	211	23(18-30)	106	18(11-27)	5 (-8-17)
	H1N1	211	40 (33-47)	106	30 (22-40)	10 (-6-24)
	B	211	41 (34-48)	106	25 (17-34)	16 (1-30)*

SC = seroconversión o aumento significativo;
# 2-lado 99.17% Bonferroni ajustó el I.C dentro de cada estudio, para 6 comparaciones (3 cepas por 2 puntos críticos).
* indica que si el I.C no contiene 0, es decir, una diferencia estadísticamente significativa.

Resultados de inmunogenicidad del estudio V7P3 sin licencia en Estados Unidos

En el Estudio V7P3, se observó que los TMS posteriores a la vacunación y las tasas de seroconversión para cepas heterólogas eran consistentemente más altas para Fluad® que para Agrippal. La diferencia fue estadísticamente significativa para algunas cepas y / o algunos puntos críticos (consulte la Tabla 4).

Tabla 4: GMT y respuesta de seroconversión a cepas de influenza heteróloga después de una vacunación[a] - Estudio V7P3 - Ensayo HI (PP-Población)

		Fluad®	Agrippal	Comparación de grupos de vacunas (99.17% I.C)#
		N=39	N=35	
H3N2	GMT (95% CI)	173 (117-256)	99 (65-150)	1.75 (0.81-3.8)
	% SC (95% CI)	79 (64-91)	46 (29-63)	34 (4-58)*
H1N1	GMT (95% CI)	270 (200-365)	133 (97-183)	2.03 (1.12-3.67)*
	% SC (95% CI)	74 (58-87)	37 (21-55)	37 (7-61)*
B	GMT (95% CI)	200 (153-261)	105 (79-139)	1.9 (1.12-3.24)*
	% SC (95% CI)	92 (79-98)	69 (51-83)	24 (0-48)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SC = seroconversión o aumento significativo, es decir, aumento de ≥4 veces en el título de HI a partir de un título de pre-vacunación ≥1: 10 o un aumento de <1:10 a ≥1: 40 en aquellos que eran negativos al suero al inicio del estudio;
[a] es decir, en el día 28.
2-lado 99.17% Bonferroni ajustó el I.C dentro de cada estudio, para 6 comparaciones (3 cepas por 2 puntos finales).
* Indica diferencia / ratio estadísticamente significativa.

Se observó que la GMR de seroprotección y las tasas de cepas heterólogas eran consistentemente más altas para Fluad® que para Agrippal (ver Tabla 5).

Tabla 5: Seroprotección y respuesta inmune GMR a cepas de influenza heteróloga después de una vacunación[a] - Estudio V7P3 - Ensayo HI (PP-Población)

		Fluad®	Agrippal
		N=39	N=35
H3N2	% SP (95% CI)	100 (91-100)	83 (66-93)
	GMR (95% CI)	7.86 (5.41-11)	4.08 (2.75-6.06)
H1N1	% SP (95% CI)	100 (91-100)	94 (81-99)
	GMR (95% CI)	5.32 (3.84-7.36)	2.54 (1.8-3.57)
B	% SP (95% CI)	100 (91-100)	97 (85-100)
	GMR (95% CI)	9.06 (7.08-12)	3.84 (2.96-4.99)

SP = seroprotección, es decir, título HI ≥40, GMR = día 28 / día 0 relación de título media geométrica.
[a] es decir, en el día 28.

Resultados de inmunogenicidad del estudio pivotal de Estados Unidos

La inmunogenicidad de Fluad® en comparación con una vacuna no adyuvantada con licencia (Agriflu) se demostró en un estudio multicéntrico, grande, controlado, observacional enmascarado en sujetos de 65 años de edad y mayores.
Un total de 7104 sujetos fueron aleatorizados y 3541 recibieron Fluad® y 3541 recibieron Agriflu.
El estudio tenía tres objetivos primarios, de los cuales dos de cada tres cumplían con los criterios del protocolo: se demostró la consistencia lote a lote y se cumplieron los criterios de inmunogenicidad del CHMP (Tabla 8). El tercer objetivo co-primario no se cumplió en su totalidad: demostrar inmunogenicidad superior de Fluad® en comparación con Agriflu. Aunque se demostró la primera condición para establecer la no inferioridad de Fluad® frente a Agriflu, las respuestas de anticuerpos después de la vacunación con Fluad® no alcanzaron los umbrales especificados en la segunda condición. Sin embargo, se observaron títulos de HI significativamente más altos contra las tres cepas homólogas de influenza en el día 22 del estudio en sujetos que recibieron Fluad® en comparación con Agriflu (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. La media geométrica de los títulos de HI (IC del 95%) y las proporciones de grupos de vacunas contra cepas homólogas:

	Fluad® (n=3225)	Agriflu (n=3257)	GMT ratio Fluad®:Agriflu
H1N1	198 (185-211)	141 (132-150)	1.4 (1.32-1.49)
H3N2	544 (513-575)	337 (319-357)	1.61 (1.52-1.7)
B	55 (52-58)	48 (46-51)	1.15 (1.08-1.21)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 7: Porcentaje (I.C del 95%) de sujetos con seroconversión y diferencias en el grupo de vacunas contra cepas homólogas.

	Fluad® (n=3225)	Agriflu (n=3257)	Fluad® - Agriflu
H1N1	77.4% (75.9 – 78.9%)	67.6% (65.9 – 69.2%)	9.2% (7.1 – 11.3%)
	n=3225	N=3256	
H3N2	74.0% (72.4 – 75.5%)	60.7% (59.0 – 62.3%)	12.7% (10.5 – 14.9%)
	N=3227	N=3259	
B	47.0% (45.2 – 48.7%))	41.2% (39.5 – 43.0%)	5.2% (3.0 – 7.4%)

Otros resultados importantes de este estudio incluyeron: 1) la inmunogenicidad de Fluad® basada en los criterios del CHMP, 2) la inmunogenicidad de Fluad® en comparación con Agriflu en sujetos de edad avanzada de alto riesgo (utilizando una lista predefinida de comorbilidades) 3) la inmunogenicidad de Fluad® en comparación con Agriflu frente a cepas heterólogas de la gripe y 4) persistencia de la respuesta serológica de Fluad® TIV en comparación con Agriflu un año después de la inmunización.

Los sujetos que recibieron Fluad® también cumplieron con los tres criterios del CHMP para sujetos >60 años de edad frente a las tres cepas homólogas, en comparación con Agriflu que cumplió con dos de los tres criterios, como se ilustra en la Tabla 8.

Tabla 8: Evaluación de los criterios de CHMP[1]

	H1N1		H3N2		B	
	Fluad® (n=3477)	Agriflu (n=3480)	Fluad® (n=3477)	Agriflu (n=3479)	Fluad® (n=3479)	Agriflu (n=3482)
% de sujetos con seroconversion (95% I.C)	77.3% (75.8–78.6)	67.8% (66.2–69.3)	73.7% (72.2–75.1)	60.6% (59.0–62.2)	46.9% (45.3–48.6)	41.5% (39.8–43.1)
GMR Día 2: Día 1 (95% I.C)	13 (13–14)	9.77 (9.14–10)	10 (9.48–11)	6.54 (6.06–7.06)	4.85 (4.59 – 5.13)	4.27 (4.04–4.52)
% de sujetos con título HI ≥40 (95% I.C)	91.1% (90.1–92.0)	84.5% (83.3–85.7)	99.0% (98.6–99.3)	97.0% (96.4–97.6)	64.6% (62.9–66.2)	58.9% (57.3–60.6)

[1]CHMP criterio de evaluación de vacunas

- Número de seroconversión o aumento significativo en el título de anticuerpos antihemaglutinina> 30%
- Incremento geométrico medio> 2.0
- La proporción de sujetos que obtienen un título HI de ≥ 40 o un título de SRH ≥ 25 mm2 debería ser> 60%

En este estudio también se evaluó la inmunogenicidad de Fluad® en sujetos con alto riesgo de complicaciones de la influenza. El GMT en el día 22 del estudio fue significativamente mayor en los sujetos que recibieron Fluad® en comparación con Agriflu, como se muestra en la Tabla 9.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 9: Títulos de HI medios (I.C del 95%) y proporciones de grupos de vacunas en sujetos de alto riesgo contra cepas homólogas.

	Fluad® (n=1194)	Agriflu (n=1190)	GMT ratio Fluad®:Agriflu
H1N1	221 (201-243)	161 (146-177)	1.38 (1.25-1.52)
H3N2	519 (477-565)	331 (304-360)	1.57 (1.44-1.72)
B	61 (56-66)	54 (50-59)	1.12 (1.03-1.21)

Los sujetos inmunizados con Fluad® tuvieron un GMT más alto contra dos cepas heterólogas de influenza H3N2 (pero no B) en el día 22 del estudio después de la inmunización, como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Títulos de HI media geométrica (I.C del 95%) y proporciones de grupos de vacunas contra cepas heterólogas.

	Fluad® (n=834)	Agriflu (n=814)	GMT ratio Fluad® :Agriflu
H3N2 cepa 1	369 (329-414)	255 (227-287)	1.45 (1.29-1.63)
H3N2 cepa 2	1037 (940-1144)	764 (691-846)	1.36 (1.23-1.5)
B	89 (80-99)	82 (73-91)	1.09 (0.98-1.21)

Otro hallazgo importante de este estudio fue comparar la persistencia de la respuesta serológica a la inmunización con Fluad® con Agriflu. En el día de estudio 181 y 366, los sujetos que recibieron Fluad® tuvieron proporciones de GMT significativamente mayores contra la cepa H3N2 homóloga (y contra la cepa B en el día 181 del estudio) que los sujetos que recibieron Agriflu. Esto se ilustra en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Títulos de HI medios geométricos (I.C del 95%) y proporciones de grupos de vacunas contra cepas homólogas (Persistencia).

		Fluad® (n=189)	Agriflu (n=191)	GMT ratio Fluad® :Agriflu
H1N1	GMT Día 181:Día 1	2.08 (1.77-2.45)	1.8 (1.53-2.12)	1.16 (0.92-1.45)
	GMT Día 366:Día 1	1.45 (1.24-1.7)	1.39 (1.19-1.63)	1.04 (0.84-1.3)
H3N2	GMT Día 181:Día 1	2.87 (2.44-3.38)	2.12 (1.81-2.49)	1.35 (1.08-1.7)
	GMT Día 366:Día 1	1.63 (1.4-1.89)	1.25 (1.08-1.45)	1.3 (1.05-1.61)
B	GMT Día 181:Día 1	1.07 (0.98-1.18)	0.93 (0.85-1.02)	1.15 (1.02-1.31)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	GMT Día 366:Día 1	0.89 (0.81-0.98)	0.83 (0.76-0.92)	1.06 (0.93-1.22)

Eficacia clínica en pacientes de edad avanzada

La eficacia clínica de Fluad® se evaluó en dos estudios no intervencionales (por ejemplo, observacionales) llevados a cabo en Italia (C70P1) y en Canadá (V70_49OBTP).

C70P1 fue un estudio no intervencional prospectivo de cohortes realizado en 5 distritos sanitarios del Norte de Italia durante las temporadas de influenza 2006-7, 2007-8 y 2008-9. Los objetivos del estudio eran evaluar el riesgo relativo de hospitalizaciones por influenza o neumonía durante la temporada de influenza entre sujetos de 65 años de edad o mayores que habían recibido Fluad® o bien una vacuna trivalente sin adyuvante. La elección de la vacuna contra la influenza para cada sujeto del estudio, ya sea Fluad® o la vacuna sin adyuvante trivalente, se dejó a criterio del médico tratante de acuerdo con la política local de vacunación contra la influenza. Los resultados del estudio se identificaron a través de las bases de datos automatizadas y de usos múltiples del Sistema Nacional de Salud Italiano. El resultado del estudio se definió como un diagnóstico de alta hospitalaria para influenza o neumonía al menos 3 semanas después de la vacunación durante períodos definidos de la temporada de influenza según las curvas epidémicas de la vigilancia nacional de influenza. El análisis primario se basó en los resultados que ocurrieron durante e incluyendo semanas adyacentes al pico de la temporada de influenza. La confirmación de la influenza basada en el laboratorio no estaba disponible.

Durante las 3 temporadas de influenza, el estudio enroló a 107.661 sujetos ≥65 años de edad y mayores, con 43.667 sujetos participando durante más de 1 año.

En general, los profesionales de la salud administraron 170988 vacunas, que incluyeron 88449 dosis de Fluad® y 82539 dosis de vacuna trivalente no adyuvantada.

Debido a la política local de inmunización, los sujetos que recibieron Fluad® tenían a menudo un peor estado de salud basal que los sujetos que recibieron una vacuna sin adyuvante. Luego de ajustar las variables de confusión (estado de salud basal y otras), el riesgo de hospitalización por influenza o por neumonía fue un 25% menor para Fluad® en comparación con la vacuna sin adyuvante (riesgo relativo = 0,75; intervalo de confianza del 95%: 0,57, 0,98). Fuera de la temporada de influenza, el riesgo inicial de hospitalización fue mayor para los sujetos que recibieron Fluad® que para los que recibieron vacunas trivalentes no adyuvantadas indicando que el análisis no eliminó todo el factor de confusión. En la medida en que exista un sesgo residual, esto sugeriría que el verdadero efecto protector de Fluad® sería aún más fuerte.

V70_49OBTP fue un estudio no intervencional utilizando un diseño de ensayo negativo para estimar la eficacia de Fluad® versus una vacuna trivalente sin adyuvante, o la falta de vacunación en sujetos de 65 años de edad o mayores en tres distritos de la autoridad sanitaria de Canadá. Los casos se definieron como pacientes con enfermedad similar a la influenza (ILI) que fueron positivos a la reacción en cadena de la polimerasa de la influenza (PCR), y los controles se definieron como pacientes con ILI pero que fueron negativos a la influenza PCR según se analizó en un laboratorio central provincial. En total, se reclutaron 282 sujetos (84 casos y 198 controles), de los cuales 227 sujetos habían recibido la vacunación de rutina, comprendiendo 165 sujetos vacunados con Fluad®, 62 con una vacuna contra la gripe trivalente no adyuvantada y 55 sujetos no vacunados. La mayoría de los participantes informó al menos una enfermedad crónica (89%). Las categorías de enfermedad crónica más frecuentemente informadas fueron las cardíacas (72%), seguidas por las

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

neurológicas (39%) y las patologías respiratorias (30%). Los controles eran individuos con características similares, pero con pruebas de influenza negativas. Luego de ajustar las variables de confusión (edad, sexo, residencia en centros de asistencia prolongada, enfermedades crónicas, región y semana de la prueba), la eficacia absoluta de la vacuna para Fluad® fue del 58% (95% IC: 5-82, p<0,04) mientras que la vacuna trivalente sin adyuvante fue inefectiva comparada con la ausencia de vacunación. La eficacia relativa de la vacuna para Fluad® fue del 63% (95% IC: 4-86, p<0,04 en comparación con la vacuna trivalente contra la influenza sin adyuvante.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

Una sola dosis de 0,5 ml de Fluad® debe ser administrada una vez al año por inyección intramuscular a nivel del músculo deltoides (parte superior del brazo).

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Fluad® no debe ser mezclado con otras especialidades medicinales.

Instrucciones de uso y manipulación

Se debe permitir que Fluad® alcance temperatura ambiente antes de usar.

Agitar suavemente antes de usar. Después de agitar, la apariencia normal de Fluad® es una suspensión blanca lechosa.

Inspeccionar visualmente el contenido de cada jeringa prellenada de Fluad® para detectar partículas o decoloración antes de la administración. Si se observara alguna de estas condiciones, no usar el contenido.

No utilizar la vacuna si ha sido congelada.

CONTRAINDICACIONES

No administrar a personas con conocida hipersensibilidad a los ingredientes activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (por ejemplo, huevo o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o a cualquier persona que haya tenido una reacción anafiláctica en la vacunación previa contra la influenza.

ADVERTENCIAS

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en pacientes que sufran de inmunodeficiencia endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

Fluad® no debe administrarse por vía intravascular o subcutánea bajo ninguna circunstancia.

PRECAUCIONES

Como con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar rápidamente disponibles la supervisión y tratamiento médico adecuado en caso de que se produzca una reacción anafiláctica inusual tras la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver sección Reacciones Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Puede no generarse una respuesta protectora en todos los vacunados.

Deberá posponerse la vacunación en personas con enfermedad febril o infección aguda.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Información importante sobre algunos de los componentes de Fluad®:
Fluad® no contiene más de 0,2 µg de ovoalbúmina por dosis de 0,5 ml.

Personas sensibles al látex
Aunque no se detecta látex de caucho natural en la tapa de la punta de la jeringa, el uso seguro de Fluad® no se ha establecido en personas sensibles al látex.

Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas
Es poco probable que Fluad® produzca un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo
Sobre la base de los datos de toxicología reproductiva, no se predice que Fluad® aumente el riesgo de anomalías en el desarrollo.

INTERACCIONES
No hay datos clínicos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.
Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.
Si se necesita administrar Fluad® al mismo tiempo que otras vacunas, la vacunación se debe realizar en diferentes extremidades del cuerpo. La administración simultánea podría intensificar las reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS
Como todos los medicamentos, Fluad® puede tener efectos indeseables.
Después de la inmunización con Fluad® se ha evidenciado una incidencia de reacciones leves más elevada con respecto a las vacunas anti influenza sin adyuvante.

Reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos
La seguridad de Fluad® en pacientes de edad avanzada se evaluó en treinta y seis (36) estudios clínicos en sujetos ≥65 años de edad, incluidos 19 ensayos controlados aleatorios y 17 estudios estacionales no controlados. Esta base de datos incluye 12730 sujetos, 7532 sujetos que recibieron Fluad® y 5198 sujetos que recibieron vacunas convencionales contra la influenza trivalente (TIV).
En este análisis agrupado, un mayor porcentaje de sujetos que recibieron Fluad® informaron reacciones locales y sistémicas después de la inmunización en comparación con los que recibieron TIV convencional. Estos incluyeron dolor en el sitio de la inyección (26.1 vs 13.7%), sensibilidad local (22.2 vs 12.2%), eritema (3.2 vs 1.7%), induración (2.5 vs 1.2%) e hinchazón (1.6 vs 0.6%) además de mialgia (11.0 vs 7.9%) y escalofríos (5.0 vs 4.0%). Se han observado los siguientes efectos adversos durante los ensayos clínicos con las siguientes frecuencias:

Tabla 12: Incidencia agrupada de las reacciones adversas solicitadas[a] informadas en pacientes de edad avanzada en los 7 días posteriores a la vacunación con Fluad®.

Sistema de Clasificación de Órgano	

Página 11 de 16
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Término preferido	N=7532	
	Categoría de Frecuencia[c]	**%**
Trastornos del Sistema nervioso		
Dolor de cabeza	Frecuente	9,9
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	Frecuente	4,8
Náusea	Frecuente	2,6
Vómitos	Frecuente	1,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	Poco frecuente	0,4
Sudoración	Frecuente	3,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	Muy Frecuente	11,0
Artralgia	Frecuente	6,2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Dolor en el sitio de la inyección	Muy Frecuente	26,1
Sensibilidad	Muy Frecuente	22,2
Eritema	Frecuente	3,2
Induración	Frecuente	2,5
Equimosis	Frecuente	1,0
Hinchazón	Frecuente	1,6
Fatiga	Muy Frecuente	11,3
Escalofríos	Frecuente	5,0
Malestar	Frecuente	6,3
Fiebre (≥38° C)	Frecuente	2,1

[a] Se incluyen todos los eventos adversos locales y sistémicos solicitados informados dentro de los 7 días de la vacunación
[b] Población de seguridad: todos los sujetos de la población expuesta que proporcionaron datos de seguridad posteriores a la vacunación
[c] Definiciones de categorías de frecuencia: Muy frecuentes (≥1 / 10); Frecuentes (≥1 / 100, <1/10); Poco frecuentes (≥1 / 1,000 a <1/100)

La mayoría de las reacciones son leves o moderadas y desaparecen espontáneamente al cabo de 1 o 2 días.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 13: Porcentajes de pacientes ≥65 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas en los días 1-7 después de la administración de Fluad® o AGRIFLU (un comparador con licencia de los EE. UU.) NCT01162122.

		Fluad® (Nª=3418-3496) Porcentaje	*AGRIFLU (Nª=3420-3488) Porcentaje*
Local			
Dolor en el sitio de inyección	*Alguno*	*25,0*	*12,2*
	Moderado[b]	*3,9*	*1,9*
	Severo[c]	*0,3*	*0,2*
Sensibilidad	*Alguno*	*21,1*	*11,2*
	Moderado	*3,0*	*1,0*
	Severo	*0,1*	*0,2*
Eritema	*Alguno*	*1,2*	*0,5*
	25 a ≤ 50 mm	*1,1*	*0,5*
	51 a ≤ 100 mm	*0,2*	*<0,1*
	> 100 mm	*0,0*	*0,0*
Induración	*Alguno*	*1,3*	*0,5*
	25 a ≤ 50 mm	*1,0*	*0,5*
	51 a ≤ 100 mm	*0,3*	*0,0*
	> 100 mm	*0,0*	*0,0*
Hinchazón	*Alguno*	*1,2*	*0,4*
	25 a ≤ 50 mm	*1,0*	*0,4*
	51 a ≤ 100 mm	*0,2*	*<0,1*
	> 100 mm	*<0,1*	*0,0*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistémico			
Mialgia	*Alguno*	*14,7*	*9,7*
	Moderado	*2,6*	*1,8*
	Severo	*0,3*	*0,7*
Fatiga	*Aluno*	*13,3*	*10,4*
	Moderado	*3,1*	*2,4*
	Severo	*0,4*	*0,6*
	PLT[d]	*0,0*	*<0,1*
Dolor de cabeza	*Alguno*	*13,2*	*11,2*
	Moderado	*3,0*	*2,6*
	Severo	*0,4*	*0,6*
	PLT	*0,0*	*<0,1*
Artralgia	*Alguno*	*8,5*	*7,8*
	Moderado	*1,6*	*1,6*
	Severo	*0,2*	*0,6*
Resfrío	*Alguno*	*6,7*	*4,7*
	Moderado	*1,5*	*1,2*
	Severo	*0,3*	*0,3*
	PLT	*<0,1*	*0,0*
Diarrea	*Alguno*	*4,8*	*4,5*
	Moderado	*1,3*	*0,9*
	Severo	*0,3*	*0,2*
	PLT	*<0,1*	*<0,1*
Fiebre	*Alguno*	*3,6*	*3.4*
	≥ 38.0°C a ≤ 38.4°C	*1,8*	*1,7*
	≥ 38.5°C a ≤ 38.9°C	*1,3*	*1,3*
	39.0°C a ≤ 40.0°C	*0,4*	*0,4*
	≥ 40.0°C	*0,1*	*0,0*
Náusea	*Alguno*	*2,9*	*2,8*
	Moderado	*0,4*	*0,6*
	Severo	*0,1*	*0,1*
	PLT	*<0,1*	*0,0*
Vómito	*Alguno*	*1,4*	*1,7*
	Moderado	*0,4*	*0,5*
	Severo	*<0,1*	*0,1*
	PLT	*<0,1*	*0,0*

[a] N = número de sujetos con datos de seguridad.
[b] Moderado: dolor, sensibilidad, mialgia, fatiga, dolor de cabeza, artralgia, escalofríos, náuseas, vómitos definidos como "alguna limitación en la actividad diaria normal", diarrea definida como "4 a 5 deposiciones al día".
[c] Severo: dolor, sensibilidad, mialgia, fatiga, dolor de cabeza, artralgia, escalofríos, náuseas, vómitos definidos como "incapaz de realizar la actividad diaria normal", diarrea definida como "6 o más deposiciones acuosas al día".
[d] Reacción potencialmente mortal (PLT) definida como la necesidad de una visita a la sala de emergencia u hospitalización.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Reacciones adversas post-comercialización:

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.
Además de las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos, los siguientes eventos adversos han sido reportados durante la vigilancia post comercialización de Fluad® en pacientes mayores de 65 años de edad:

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia (algunos casos, muy raros, fueron graves con recuento plaquetario inferior a 5.000 por mm^3), linfadenopatía.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración
Tumefacción extensa del miembro inyectado que duró más de una semana, reacción similar a la celulitis en el sitio de inyección (algunos casos de tumefacción, dolor y enrojecimiento que se extendieron más de 10 cm y duraron más de una semana).

Alteraciones del sistema inmune
Reacciones alérgicas incluyendo shock anafiláctico (en raros casos), anafilaxia y angioedema.

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo
Debilidad muscular.

Alteraciones del sistema nervioso
Encefalomielitis, síndrome de Guillain Barré, convulsiones, neuritis, neuralgia, parestesia, síncope y presíncope.

Alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo
Reacciones generalizadas de la piel incluyendo eritema multiforme, urticaria, prurito o rash no específico.

Alteraciones vasculares:
Vasculitis que puede estar asociada con compromiso renal transitorio.

Si estas reacciones aparecen, consultar a un médico.

Es importante informar al médico si se observa alguna reacción adversa que no se describe en el instructivo.

SOBREDOSIFICACIÓN:
No existen experiencias de sobredosis con Fluad®.

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

Página 15 de 16
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
La información sobre esta especialidad medicinal deberá estar siempre disponible, por lo tanto, conserve la caja y el prospecto.

Conservar en refrigerador (+2ºC / +8ºC).
NO CONGELAR.
Desechar la vacuna si ha sido congelada.
Proteger de la luz.
El periodo de validez de la vacuna es de 1 año.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 1 y 10 jeringas pre-llenadas monodosis de 0,5 ml con aguja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.161
® Marca registrada.

Elaborado en: Seqirus Vaccines Ltd. Gaskill Road, Speke Liverpool, L24 9GR, Inglaterra, Reino Unido.
Acondicionado en: Catalent Belgium S.A. Dirección: Font Saint Landry 10, Bruxelles, 1120, Bélgica.
Elaboración del adyuvante MF59C.1: Seqirus Vaccines Ltd. Gaskill Road, Speke Liverpool, L24 9GR, Inglaterra, Reino Unido / Seqirus Inc. 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs 27540, Carolina del Norte, Estados Unidos.
Importado por: Laboratorios Seqirus S.A.**,** Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ), Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Andrea M. Violante. Farmacéutica y Bioquímica.
Información de contacto para solicitar información médica, reportar eventos adversos o reclamos sobre el producto se encuentra disponible en nuestra página web www.seqirus.com.ar

Fecha de la última revisión: Febrero 2021

Página 16 de 16

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-50883217-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: PROSPECTO FLUAD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 15:49:40 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Analista
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 15:49:40 -03:00