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

Disposición

Número: DI-2021-8487-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Noviembre de 2021

Referencia: 1-47-2002-000348-21-4

VISTO el Expediente Nº 1-47-2002-000348-21-4 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO SEQIRUS S.A. solicita autorización de ampliación de indicación, rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FLUCELVAX QUAD / VACUNA ANTI-INFLUENZA TETRAVALENTE INACTIVADA PARA INMUNIZACIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA SUBTIPO A Y B (SUBUNIDADES), DESARROLLADA EN CULTIVO CELULAR, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.439.

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.- Autorízase a la firma LABORATORIO SEQIRUS S.A. la ampliación de indicación para la Especialidad Medicinal denominada FLUCELVAX QUAD / VACUNA ANTI-INFLUENZA TETRAVALENTE INACTIVADA PARA INMUNIZACIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA SUBTIPO A Y B (SUBUNIDADES), DESARROLLADA EN CULTIVO CELULAR, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.439, la que quedará redactada de la siguiente manera: "FLUCELVAX®QUAD es una vacuna inactivada indicada para la inmunización activa para la prevención de la influenza causada por los virus de la influenza subtipos A y B contenidos en la vacuna. FLUCELVAX® QUAD está indicado para uso en personas a partir de los de 6 meses de edad".

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 59.439 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2021-105505122-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2021-105504955-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°. - Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

Expediente Nº 1-47-2002-000348-21-4

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.11.12 12:49:42 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: 2021.11.12 12:49:44 -03:00

FLUCELVAX® QUAD

VACUNA ANTI INFLUENZA TETRAVALENTE INACTIVADA (SUBUNIDADES), DESARROLLADA EN CULTIVO CELULAR.

Temporada XXXX.

Suspensión inyectable IM

15 µg HA por cada cepa.

1 dosis (0,5 ml).

Certificado N° 59.439

Elaborada en: Seqirus Inc., Estados Unidos.

Lote:

Vto.:

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

FLUCELVAX® QUAD

Vacuna Anti-influenza tetravalente inactivada (subunidades), desarrollada en cultivo celular

CEPAS OMS
TEMPORADA XXXX
PARA HEMISFERIO SUR

A partir de 6 meses de edad.

FORMULA
Cada dosis (0,5 ml) contiene:
Ingredientes activos: antígenos de superficie del virus de la influenza (hemaglutinina y neuraminidasa)*, inactivados de las siguientes cepas correspondientes a la temporada XXXX del Hemisferio Sur:

Tipo A/(H1N1)	15 µg de HA**
Tipo A/(H3N2)	15 µg de HA**
Tipo B/(linaje Yamagata)	15 µg de HA**
Tipo B/(linaje Victoria)	15 µg de HA**

* Propagadas en células de riñón canino Madin Darby (MDCK)
** Hemaglutinina

Excipientes: Cloruro de sodio, Cloruro de Potasio, Cloruro de magnesio hexahidratado, Fosfato disódico dihidratado, Fosfato de potasio dihidrogenado, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada dosis de FLUCELVAX® QUAD puede contener cantidades residuales de proteína de células MDCK (≤ 25,2 mcg), proteína distinta a HA (≤ 240 mcg), ADN de células MDCK (≤ 10 ng), polisorbato 80 (≤ 1500 mcg), bromuro de cetiltrimetilamonio (≤ 18 mcg), y β- propiolactona (<0,5 mcg), utilizados en el proceso de fabricación.

La jeringa pre-llenada de 0,5 ml de FLUCELVAX® QUAD no contiene proteína de huevo o antibióticos.
La jeringa pre-llenada de 0,5 ml de FLUCELVAX® QUAD no contiene conservantes.

Administración: Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada para administración 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. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Presentación:
1 jeringa pre-llenada monodosis de 0,5 ml, sin aguja

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE - ® Marca Registrada.

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.-

Elaborado en: Seqirus Inc.: 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, North Carolina 27540, Estados Unidos.

Acondicionado en:
- Seqirus Inc.: 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, Carolina del Norte 27540, Estados Unidos.
- CSL Behring GmbH: Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Alemania.
- Rovi Pharma Industrial Services, S.A.: Paseo de Europa, 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España.

Importador: Laboratorios Seqirus S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos (B1636AKJ), Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Andrea M. Violante-Farmacéutica y Bioquímica.
www.seqirus.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59.439

LOTE

VENC

GTIN

NS

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

FLUCELVAX® QUAD

Vacuna Anti-influenza tetravalente inactivada (subunidades), desarrollada en cultivo celular

CEPAS OMS
TEMPORADA XXXX
PARA HEMISFERIO SUR

A partir de 6 meses de edad.

FORMULA
Cada dosis (0,5 ml) contiene:
Ingredientes activos: antígenos de superficie del virus de la influenza (hemaglutinina y neuraminidasa)*, inactivados de las siguientes cepas correspondientes a la temporada XXXX del Hemisferio Sur:

Tipo A/(H1N1)	15 µg de HA**
Tipo A/(H3N2)	15 µg de HA**
Tipo B/(linaje Yamagata)	15 µg de HA**
Tipo B/(linaje Victoria)	15 µg de HA**

* Propagadas en células de riñón canino Madin Darby (MDCK)
** Hemaglutinina

Excipientes: Cloruro de sodio, Cloruro de Potasio, Cloruro de magnesio hexahidratado, Fosfato disódico dihidratado, Fosfato de potasio dihidrogenado, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada dosis de FLUCELVAX® QUAD puede contener cantidades residuales de proteína de células MDCK (≤ 25,2 mcg), proteína distinta a HA (≤ 240 mcg), ADN de células MDCK (≤ 10 ng), polisorbato 80 (≤ 1500 mcg), bromuro de cetiltrimetilamonio (≤ 18 mcg), y β- propiolactona (<0,5 mcg), utilizados en el proceso de fabricación.

La jeringa pre-llenada de 0,5 ml de FLUCELVAX® QUAD no contiene proteína de huevo o antibióticos.
La jeringa pre-llenada de 0,5 ml de FLUCELVAX® QUAD no contiene conservantes.

Administración: Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada para administración 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. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Presentación:
1 jeringa pre-llenada monodosis de 0,5 ml, con aguja.

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE - ® Marca Registrada.

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.-

Elaborado en: Seqirus Inc.: 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, North Carolina 27540, Estados Unidos.

Acondicionado en:
- Seqirus Inc.: 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, Carolina del Norte 27540, Estados Unidos.
- CSL Behring GmbH: Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Alemania.
- Rovi Pharma Industrial Services, S.A.: Paseo de Europa, 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España.

Importador: Laboratorios Seqirus S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos (B1636AKJ), Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Andrea M. Violante - Farmacéutica y Bioquímica.
www.seqirus.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59.439

LOTE

VENC

GTIN

NS

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-2021-105505122-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 2 de Noviembre de 2021

Referencia: ROTULOS FLUCELVAX QUAD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.02 10:35:25 -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: 2021.11.02 10:35:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUCELVAX® QUAD
Vacuna Anti influenza tetravalente inactivada (subunidades), desarrollada en cultivo celular

Suspensión inyectable

Industria Estadounidense **Venta Bajo Receta**

CEPAS OMS
TEMPORADA XXXX
PARA HEMISFERIO SUR

FORMULA

Cada dosis (0,5 ml) contiene:
Ingredientes activos: antígenos de superficie del virus de la influenza (hemaglutinina y neuraminidasa)*, inactivados de las siguientes cepas correspondientes a la temporada XXXX del Hemisferio Sur:

Tipo A/(H1N1)	15 µg de HA**
Tipo A/(H3N2)	15 µg de HA**
Tipo B/(linaje Yamagata)	15 µg de HA**
Tipo B/(linaje Victoria)	15 µg de HA**

* Propagadas en células de riñón canino Madin Darby (MDCK)

** Hemaglutinina

Excipientes: Cloruro de sodio, Cloruro de Potasio, Cloruro de magnesio hexahidratado, Fosfato disódico dihidratado, Fosfato de potasio dihidrogenado, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada dosis de FLUCELVAX® QUAD puede contener cantidades residuales de proteína de células MDCK (≤ 25,2 mcg), proteína distinta a HA (≤ 240 mcg), ADN de células MDCK (≤ 10 ng), polisorbato 80 (≤ 1500 mcg), bromuro de cetiltrimetilamonio (≤ 18 mcg), y β- propiolactona (<0,5 mcg), utilizados en el proceso de fabricación.

La jeringa pre-llenada de 0,5 ml de FLUCELVAX® QUAD no contiene proteína de huevo o antibióticos.
La jeringa pre-llenada de 0,5 ml de FLUCELVAX® QUAD no contiene conservantes.

Las tapas de las puntas y los émbolos de las jeringas precargadas no están fabricados con látex de caucho natural.

FORMA FARMACEUTICA
Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada para administración por vía intramuscular.
1 jeringa pre-llenada de una dosis (0,5 ml).
Suspensión ligeramente opalescente.

IF-2021-105504955-APN-DECBR#ANMAT

Página 1 de 15

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 anti influenza.
Código ATC (Clasificación Terapéutica): J07B B 02

INDICACIONES
FLUCELVAX® QUAD es una vacuna inactivada indicada para la inmunización activa para la prevención de la influenza causada por los virus de la influenza subtipos A y B contenidos en la vacuna.
FLUCELVAX® QUAD está indicado para uso en personas a partir de los de 6 meses de edad.
(Ver Estudios Clínicos).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
Mecanismo de Acción:
La enfermedad de la influenza y sus complicaciones siguen como consecuencia de la infección con los virus de la influenza. La vigilancia y el análisis global de los virus aislados de influenza permiten la identificación de variantes antigénicas anuales. Desde 1977, las variantes antigénicas de los virus de la influenza A (H1N1 y H3N2) y los virus de la influenza B han estado en circulación mundial. Los niveles específicos de los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) inducidos por la vacunación con la vacuna inactivada contra el virus de la influenza no se han correlacionado con la protección contra la enfermedad de la influenza. En algunos estudios, los títulos de anticuerpos IH de ≥1: 40 se han asociado con la protección contra la enfermedad de la gripe en hasta el 50% de los sujetos.

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la influenza confieren poca o ninguna protección contra otro. Además, el anticuerpo contra una variante antigénica del virus de la gripe podría no proteger contra una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. El desarrollo frecuente de variantes antigénicas a través de la deriva antigénica es la base virológica de las epidemias estacionales y la razón del cambio habitual de una o más cepas en la vacuna antigripal de cada año. Por lo tanto, las vacunas inactivadas contra la influenza están estandarizadas para contener la hemaglutinina de las cepas del virus de la influenza que representan los virus de la influenza que probablemente circularán en el próximo invierno en Argentina.

Se recomienda la vacunación anual contra la influenza porque la inmunidad disminuye durante el año posterior a la vacunación y porque las cepas circulantes del virus de la influenza cambian de año en año.

ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

FLUCELVAX® QUAD no ha sido evaluado por su potencial carcinogénico o mutagénico, ni por el deterioro de la fertilidad masculina en animales.

FLUCELVAX (formulación trivalente) no afectó la fertilidad femenina en un estudio de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en conejos. (*Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS*)

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia contra la influenza confirmada por cultivo

La experiencia de la eficacia con FLUCELVAX (formulación trivalente) es relevante para FLUCELVAX® QUAD debido a que ambas vacunas se fabrican con el mismo proceso y poseen composiciones superpuestas.

Página 2 de 15
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 realizó un estudio multicéntrico (Estados Unidos, Finlandia y Polonia), aleatorizado, ciego al observador, controlado con placebo para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de FLUCELVAX durante la campaña de influenza 2007- 2008 en adultos de 18 a 49 años (Estudio 4). Se inscribieron un total de 11.404 sujetos para recibir FLUCELVAX (N-3828), AGRIFLU (N=3676) o placebo (N-3900) en una proporción de 1:1:1. Entre la población general inscripta para el estudio, la edad media fue de 33 años, el 55% eran mujeres, el 84% eran caucásicos, el 7% eran de raza negra, el 7% eran hispanos y el 2% eran de otro origen étnico.

La eficacia de FLUCELVAX se evaluó mediante la prevención de la influenza sintomática confirmada por cultivo causada por virus que se correspondieron antigénicamente con los de la vacuna y mediante la prevención de la enfermedad de influenza causada por todos los virus de influenza en comparación con el placebo. Los casos de influenza se identificaron mediante la vigilancia activa y pasiva de la enfermedad tipo influenza (ILI). ILI se definió como fiebre (temperatura oral ≥38 °C) y tos o dolor de garganta. Se obtuvieron muestras de hisopados de nariz y garganta para el análisis dentro de las 120 horas de la aparición de una enfermedad tipo influenza en el período de 21 días a 6 meses después de la vacunación. Se calculó la eficacia general de la vacuna contra todos los subtipos virales de la influenza y la eficacia de la vacuna contra los subtipos virales individuales de la influenza (Tablas 1 y 2, respectivamente).

Tabla 1: Eficacia de la vacuna contra la influenza confirmada por cultivo en sujetos de 18 a 49 años de edad (Estudio 4)

	Número de sujetos por protocolo	Número de sujetos con influenza	Tasa de ataque (%)	Eficacia de la vacuna (VE)[1,2]	
				%	Límite inferior del IC del 97,5% de una cola de VE[2,3]
Cepas antigénicamente emparejadas					
FLUCELVAX	3776	7	0,19	83,8	61,0
Placebo	3843	44	1,14	--	--
Toda la influenza confirmada por cultivo					
FLUCELVAX	3776	42	1,11	69,5	55,0
Placebo	3843	140	3,64	--	--

[1] La eficacia contra la influenza se evaluó durante un período de 9 meses en 2007/2008
[2] Intervalos de confianza de una cola simultáneos del 97,5 % para la eficacia de la vacuna (VE) de FLUCELVAX en relación con el placebo sobre la base de los intervalos de confianza de puntajes corregidos por Sidak para el riesgo relativo. Eficacia de la vacuna = (1 - Riesgo relativo) x 100 %
[3] Criterio de éxito de VE: El límite inferior del IC del 97,5% de una cola para la VE estimada con relación al placebo es >40%
Estudio 4: NCT00630331

Tabla 2: Eficacia de FLUCELVAX frente a la influenza confirmada por cultivo por subtipo viral de influenza en sujetos de 18 a 49 años de edad (Estudio 4)

	FLUCELVAX (N=3776)		**Placebo (N=3843)**		**Eficacia de la vacuna (VE)[2]**	
	Tasa de ataque (%)	**Número de sujetos con influenza**	**Tasa de ataque (%)**	**Número de sujetos con influenza**	**%**	**Límite inferior del IC del 97,5% de una cola de VE[1,2]**

IF-2021-105504955-APN-DECBR#ANMAT

Página 3 de 15

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.-

Cepas antigénicamente emparejadas						
A/H3N2[3]	0,05	2	0	0	--	--
A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
B[3]	0	0	0,03	1	--	--
Toda la influenza confirmada por cultivo						
A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
B	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

[1] No se especificó ningún criterio de éxito VE en el protocolo para cada subtipo de virus de influenza individual.
[2] Intervalos de confianza del 97,5% de una cola simultáneos para la eficacia de la vacuna (VE) de FLUCELVAX en relación con el placebo sobre la base de los intervalos de confianza de puntajes corregidos por Sidak para el riesgo relativo. Eficacia de la vacuna = (1 - Riesgo relativo) x 100 %;
[3] Hubo muy pocos casos de influenza por causa de influenza A/H3N2 o B para evaluar adecuadamente la eficacia de la vacuna.
Estudio 4: NCT00630331

Eficacia de FLUCELVAX® QUAD en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad

La eficacia absoluta de FLUCELVAX® QUAD se evaluó en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad en el Estudio 2. Este fue un estudio multinacional, aleatorizado, de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de vacunas controladas por un comparador, realizado en 8 países durante los siguientes 3 casos de influenza. temporadas: hemisferio sur 2017, hemisferio norte 2017/2018 y hemisferio norte 2018/2019. El estudio inscribió a 4514 niños y adolescentes. De los 4514 inscritos, 4513 recibieron FLUCELVAX® QUAD (N = 2258) o una vacuna de comparación no antigripal (meningocócica (grupos A, C, Y y W-135) oligosacárido difteria conjugado CRM197) (N = 2255). El conjunto de análisis completo (FAS) de eficacia constaba de 4509 niños y adolescentes.

Los niños de 2 a 8 años recibieron una o dos dosis (separadas por 4 semanas) de FLUCELVAX® QUAD o una vacuna de comparación, según el historial previo de vacunación contra la influenza del sujeto. Los niños del grupo de comparación de 2 dosis recibieron un comparador sin influenza como primera dosis y un placebo de solución salina como segunda dosis. Los niños y adolescentes de 9 a 17 años recibieron una dosis única de FLUCELVAX® QUAD o una vacuna de comparación sin influenza. Entre todos los niños y adolescentes inscritos (N = 4514), la edad media fue de 8,8 años, el 48% eran mujeres, el 51% tenían entre 2 y 8 años, el 50% eran caucásicos y el 49% eran asiáticos. No hubo diferencias notables en la distribución de las características demográficas y basales entre los dos grupos de tratamiento.

La eficacia de FLUCELVAX® QUAD se evaluó mediante la prevención de la enfermedad de influenza confirmada causada por cualquier cepa de influenza de tipo A o B. Los casos de influenza se identificaron mediante la vigilancia activa y pasiva de enfermedades similares a la influenza (ILI) y se confirmaron mediante cultivo celular y / o reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). La ETI se definió como fiebre (temperatura oral ≥ 100,0 °F /37,8 °C) junto con cualquiera de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, congestión nasal o rinorrea. La eficacia general de la vacuna para toda la población del estudio (de 2 a 17 años) fue del 54,6% (IC del 95%: 45,7 - 62,1), que cumplió con los criterios de éxito predefinidos. Además, la eficacia de la vacuna fue del 50,5% (IC del 95%: 38,4 - 60,2) en niños de 2 a 8 años y del 61,9% (IC del 95%: 47,4 - 72,3) en los de 9 a 17 años. Se calculó la eficacia de la vacuna contra todos los subtipos del virus de la influenza y contra los subtipos individuales del virus de la influenza antigénicamente similares a los subtipos de la vacuna (Tabla 3).

Página 4 de 15
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: Eficacia de FLUCELVAX® QUAD contra la influenza confirmada por RT-PCR por primera aparición o confirmada por cultivo en participantes de 2 a 17 años de edad: eficacia de FAS[1] (Estudio 2).

	Número de sujetos por protocolo[1]	Número de casos de influenza	Tasa de ataque (%)	Eficacia de la vacuna (VE)[2]	
				VE %	95% Intervalo de Confianza[3]
RT-PCR o Influenza confirmada por cultivo					
FLUCELVAX® QUAD	2257	175	7.8	54.6	45.7 - 62.1
Vacuna comparadora no influenza[4]	2252	364	16.2	-	-
Influenza confirmada por cultivo					
FLUCELVAX® QUAD	2257	115	5.1	60.8	51.3 - 68.5
Vacuna comparadora no influenza[4]	2252	279	12.4	-	-
Influenza confirmada por cultivo con compatibilidad antigénica					
FLUCELVAX® QUAD	2257	90	4.0	63.6	53.6 - 71.5
Vacuna comparadora no influenza[4]	2252	236	10.5	-	-

[1] Número de participantes en el Conjunto de análisis completo (FAS) - Eficacia, que incluyó a todos los participantes asignados al azar, recibieron una vacuna de estudio y proporcionaron datos de eficacia
[2] La eficacia contra la influenza se evaluó durante tres temporadas de influenza, SH 2017, NH 2017-18 y NH 2018-19
[3] FLUCELVAX® QUAD cumplió con el criterio de éxito predefinido definido como el límite inferior del IC del 95% bilateral de la eficacia absoluta de la vacuna superior al 20%
[4] Vacuna comparadora no influenza: (MENVEO, meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) vacuna conjugada de oligosacárido difteria CRM197, GlaxoSmithKline Biologicals SA); los niños asignados a 2 dosis recibieron un placebo de solución salina como segunda dosis.
Estudio 2: NCT03165617

Inmunogenicidad de FLUCELVAX® QUAD en adultos de 18 años de edad y mayores

La inmunogenicidad de FLUCELVAX® QUAD se evaluó en adultos de 18 años de edad y mayores en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado realizado en los Estados Unidos (Estudio 1). En este estudio, los sujetos recibieron FLUCELVAX® QUAD o una de las dos formulaciones de la vacuna anti-influenza trivalente utilizada como comparador (FLUCELVAX® QUAD (N=1334); TIV1c, N=677 o TIV2c, N= 669). En el grupo por protocolo, la edad media de los sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD fue de 57,5 años; 55,1% de los sujetos eran mujeres y 76,1% de los sujetos eran caucásicos, 13% eran de raza negra y el 9% hispanos. Se evaluó la respuesta inmunitaria a cada uno de los antígenos de la vacuna, 21 días después de la vacunación.

Los criterios de valoración de inmunogenicidad fueron las titulaciones de la media geométrica (GMT) de los anticuerpos de la respuesta de los anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) y el porcentaje de sujetos que lograron seroconversiones, definidas como una titulación de IH pre-vacunación de <1:10 con una titulación post-vacunación ≥1:40 o con una titulación de IH pre-vacunación de ≥1:10 y un aumento de 4 veces como mínimo en la titulación de anticuerpos de IH en suero.

FLUCELVAX® QUAD no fue inferior a FLUCELVAX (formulación trivalente)). Se estableció la no inferioridad para las 4 cepas de influenza incluidas en FLUCELVAX® QUAD, según lo evaluado por las relaciones de GMTs y las diferencias en los porcentajes de sujetos que alcanzan la seroconversión a las 3

Página 5 de 15
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.-

semanas posteriores a la vacunación. La respuesta de los anticuerpos a las cepas de influenza B contenidas en FLUCELVAX® QUAD fue superior a la respuesta de los anticuerpos después de la vacunación con FLUCELVAX (formulación trivalente) que contiene una cepa de influenza B del linaje alternativo. No hubo evidencias de que la adición de la segunda cepa de influenza B resultara en una interferencia inmune en otras cepas incluidas en la vacuna (ver Tabla 4)

Tabla 4: No inferioridad de FLUCELVAX® QUAD en relación con FLUCELVAX en adultos de 18 años y mayores – Por grupo de análisis de protocolo[1] (Estudio 1)

		FLUCELVAX® QUAD N = 1250	**TIV1c/TIV2c[2] N = 635/N =639**	**Relación Grupo Vacuna (IC del 95%)**	**Diferencia Grupo Vacuna (IC del 95%)**
A/H1N1	GMT (IC del 95%)	302,8 (281,8-325,5)	298,9 (270,3-330,5)	1,0 (0,9-**1,1**)	-
	Tasa de seroconversión [3] (IC 95%)	49,2% (46,4-52,0)	48,7% (44,7-52,6)	-	-0,5% (-5,3-**4,2**)
A/H3N2	GMT (IC del 95%)	372,3 (349,2-396,9)	378,4 (345,1-414,8)	1,0 (0,9-**1,1**)	-
	Tasa de seroconversión [3] (IC del 95%)	38,3% (35,6-41,1)	35,6% (31,9-39,5)	-	-2,7% (7,2-**1,9**)
B1	GMT (IC del 95%)	133,2 (125,3-141,7)	115,6 (106,4-125,6)	0,9 (0,8-**1,0**)	-
	Tasa de seroconversión [3] (IC 95%)	36,6% (33,9-39,3)	34,8% (31,1-38,7)	-	-1,8% (6,2-**2,8**)
B2	GMT (IC del 95%)	177,2 (167,6-187,5)	164,0 (151,4-177,7)	0,9 (0,9-**1,0**)	-
	Tasa de seroconversión [3] (IC del 95%)	39,8% (37,0-42,5)	35,4% (31,7-39,2)	-	-4,4% (-8,9-**0,2**)

Abreviaturas: IH = inhibición de la hemaglutinación. PPS = sujetos por protocolo. GMT = titulación de la media geométrica. CI = intervalo de confianza.

[1] De acuerdo con el protocolo Todos los sujetos en el Grupo de Análisis Completo, población de inmunogenicidad, que hayan recibido la vacuna asignada, no presenten desvíos mayores del protocolo que lleven a la exclusión previa a romper el ciego/análisis y que no sean excluidos por otros motivos definidos con anterioridad a romper el ciego/análisis.

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

[3] Tasa de seroconversión = porcentaje de sujetos con una titulación de IH pre-vacunación< 1:10 y una titulación de IH post-vacunación ≥ 1:40 o con una titulación de IH pre-vacunación ≥ 1:10 y un aumento de 4 veces como mínimo en la titulación de anticuerpos de IH post-vacunación

Estudio 1: NCT01992094

Página 6 de 15
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.-

Inmunogenicidad en niños y adolescentes de 6 meses a 17 años de edad
La inmunogenicidad de FLUCELVAX® QUAD se evaluó en niños de 6 meses a 17 años de edad en dos estudios clínicos, Estudio 3 y Estudio 5.

El Estudio 3 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego al observador en niños de 6 meses a 3 años realizado en los EE. UU. En este estudio, los sujetos recibieron FLUCELVAX QUAD o una vacuna contra la influenza tetravalente de comparación con licencia de los EE. UU. (FLUCELVAX QUAD N = 1597, Comparador QIV N = 805). En el conjunto de protocolos, la edad media de los sujetos que recibieron FLUCELVAX QUAD fue de 29 meses; El 49% de los sujetos eran mujeres y el 67% de los sujetos eran caucásicos, el 27% eran negros y <1% eran asiáticos, hawaianos o de otras islas del Pacífico e indios americanos o nativos de Alaska.
El 26% de los sujetos eran de origen hispano. Se evaluó la respuesta inmune a cada uno de los antígenos de la vacuna, 28 días después de la última vacunación.

Los criterios de valoración de inmunogenicidad fueron la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) y el porcentaje de sujetos que alcanzaron la seroconversión, definido como un título de IH o MN antes de la vacunación de <1:10 con un título posterior a la vacunación ≥1: 40 o con una vacunación previa. Título IH o MN ≥ 1:10 y un aumento mínimo de 4 veces en el título de anticuerpos séricos. Las GMT y las tasas de seroconversión se midieron mediante el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (IH) para las cepas A / H1N1, B / Yamagata y B / Victoria y mediante el ensayo de microneutralización (MN) para la cepa A / H3N2.

FLUCELVAX® QUAD no fue inferior al Comparador QIV. Se estableció la no inferioridad para las 4 cepas de influenza según lo evaluado por las proporciones de GMT y las diferencias en los porcentajes de sujetos que lograron la seroconversión a las 4 semanas después de la vacunación.
Los datos de no inferioridad observados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: No inferioridad[1] de FLUCELVAX® QUAD en relación con el comparador QIV en niños de 6 meses a 3 años de edad – Por grupo de análisis de protocolo[2] (Estudio 3)

		FLUCELVAX® QUAD	**Comparador QIV**	**Proporción del grupo de vacunas**	**Diferencia del grupo de vacunas**
A/H1N1		N = 1092	N =575		
	GMT (95% IC)	78.0 (70.75, 86.03)	57.3 (50.76, 64.63)	0.73 (0.65, **0.84**)	-
	Tasa de Seroconversión [3] (95% IC)	58.24% (55.25, 61.19)	46.78% (42.64, 50.96)	-	-11.46 (-16.45, **-6.42**)
A/H3N2		N = 1078	N = 572		
	GMT (95% IC)	23.1 (21.21, 25.12)	23.9 (21.57, 26.57)	1.04 (0.93, **1.16**)	-
	Tasa de Seroconversión [3] (95% IC)	27.64% (24.99, 30.42)	30.77% (27.01, 34.73)	-	3.13 (-1.44, **7.81**)
B/Yamagata		N = 1092	N = 575		
	GMT (95% IC)	35.6 (32.93, 38.58)	26.0 (23.54, 28.63)	0.73 (0.66, **0.81**)	-
	Tasa de Seroconversión [3] (95% IC)	46.52% (43.53, 49.53)	31.65% (27.87, 35.63)	-	-14.87 (-19.61, **-9.98**)
B/Victoria		N = 1092	N = 575		
	GMT (95% IC)	22.4 (20.70, 24.19)	19.6 (17.81, 21.58)	0.88 (0.79, **0.97**)	-
	Tasa de Seroconversión [3] (95% IC)	30.31% (27.60, 33.13)	24.35% (20.89, 28.07)	-	-5.96 (-10.33, **-1.44**)

Página 7 de 15
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.-

Abreviaturas: GMT = media geométrica de los títulos de anticuerpos. CI = intervalo de confianza.
Ensayos: Las tasas de GMT y seroconversión fueron medidas mediante se midieron mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (IH) para las cepas A/H1N1, B/Yamagata y B/Victoria y por ensayo de microneutralización (MN) para la cepa A/H3N2, utilizando virus objetivo derivados de la célula.
El formato en **negrita** indica que se cumplieron los criterios de éxito de no inferioridad preespecificados.
Criterio de éxito: El límite superior de dos lados del intervalo de confianza (IC) del 95% en la proporción de los GMT (calculado como QIV del comparador con licencia de EE. UU. dividido por GMT QIVc) no supera 1,5. El límite superior de dos lados del intervalo de confianza (IC) del 95% sobre la diferencia entre el SC (calculado como la Seroconversión de un comparador QIV con licencia de EE. UU. menos la Seroconversion QIVc) no supera el 10%.
[a] Análisis realizados con los datos del día 29 para sujetos previamente vacunados y del día 57 para los sujetos no vacunados.
[b] Tasa de seroconversión = porcentaje de sujetos con una titulación de IH pre-vacunación< 1:10 y una titulación de IH post-vacunación ≥ 1:40 o con una titulación de IH pre-vacunación ≥ 1:10 y un aumento de 4 veces como mínimo en la titulación de anticuerpos de IH post-vacunación.
Study 3: NCT 04074928

El estudio 5 fue un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego en niños y adolescentes de 4 a 17 años realizado en los EE. UU. En este estudio, 1159 niños y adolescentes recibieron FLUCELVAX® QUAD. En el conjunto de protocolos, la edad media de los niños y adolescentes que recibieron FLUCELVAX® QUAD fue de 9,8 años; El 47% de los niños y adolescentes eran mujeres y el 54% de los niños y adolescentes eran caucásicos, el 22% eran negros y el 19% eran hispanos. Se evaluó la respuesta inmune a cada uno de los antígenos de la vacuna, 21 días después de la vacunación.

Los criterios de valoración de inmunogenicidad fueron el porcentaje de niños y adolescentes que alcanzaron la seroconversión, definida como un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) antes de la vacunación de <1:10 con un título de IH posterior a la vacunación ≥ 1:40 o al menos un aumento de 4 veces. en el título de IH en suero; y porcentaje de niños y adolescentes con un título de IH post-vacunación ≥ 1:40.

En niños y adolescentes que recibieron FLUCELVAX® QUAD, para las cuatro cepas de influenza, las tasas de seroconversión con un intervalo de confianza (IC) del 95% fueron ≥ 40% y el porcentaje de niños y adolescentes que alcanzaron un título de IH ≥1: 40 después de la vacunación fue ≥ 70% (95% de IC) (Ver Tabla 6).

Tabla 6: Porcentaje de niños y adolescentes de 4 a 17 años con seroconversión[1] y títulos IH ≥ 1:40 después de la vacunación con FLUCELVAX® QUAD – Por grupo de análisis de protocolo[2] (Estudio 5)

	A/H1N1 N = 1014	**A/H3N2 N = 1013**	**B1 N = 1013**	**B2 N = 1009**
Tasa de Seroconversión[1] (95% de IC)	72% (69-75)	47% (44-50)	66% (63-69)	73% (70-76)
Títulos IH ≥1:40	99% (98-100)	100% (99-100)	93% (91-94)	92% (90-93)

Abreviaturas: IH = inhibición de la hemaglutinina. IC = intervalo de confianza.
Los análisis se realizan con los datos del día 22 para los participantes previamente vacunados y del día 50 para los participantes no vacunados previamente.
[1] Tasa de seroconversión = porcentaje de participantes con un título de IH prevacunación <1:10 y un título de IH posvacunación ≥ 1:40 o con un título de IH prevacunación ≥ 1:10 y un aumento mínimo de 4 veces en el título de vacunación IH. Los criterios de éxito de la inmunogenicidad se cumplieron si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% del porcentaje de participantes con un título de IH ≥ 1:40 es ≥ 70%; y el límite inferior del IC del 95% del porcentaje de participantes con seroconversión es ≥ 40%.
[2] Por grupo de análisis de protocolo: todos los participantes en el Conjunto de análisis completo, población de inmunogenicidad, que hayan recibido correctamente la vacuna asignada, no tienen desviaciones importantes del protocolo que conduzcan a la exclusión, tal como se definió antes del desenmascaramiento / análisis, y no se excluyen debido a otras razones definidas antes del desenmascaramiento o análisis.
Estudio 5: NCT 01992107

POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración:
Por inyección intramuscular solamente.

Dosis y cronograma

Página 8 de 15

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.-

Administrar FLUCELVAX® QUAD como una inyección intramuscular única de 0,5 ml, preferentemente en la región del músculo deltoides en la parte superior del brazo. El sitio sugerido para vacunar a bebés y niños pequeños con masa muscular deltoidea insuficiente es la región anterolateral del muslo. No inyectar la vacuna en la región glútea o en áreas donde puede haber un tronco nervioso central.

Tabla 7: Dosis y cronograma

Edad	Dosis	Cronograma
6 meses a 8 años de edad	Una o dos dosis[1], 0,5 ml cada una	Si son 2 dosis, administrar con un intervalo de por lo menos 4 semanas
9 años de edad y más	Una dosis, 0,5 ml	No corresponde

[1] Niños de menos de 9 años de edad que no han sido previamente vacunados contra la influenza deberán recibir una segunda dosis.

Modo de Administración
Agitar la jeringa vigorosamente antes de la administración. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse de forma visual para detectar partículas o decoloración antes su administración, siempre que el envase y la solución lo permitan. En caso de producirse alguna de estas condiciones, no administrar la vacuna. Descarte si la vacuna ha sido congelada.

Colocar una aguja estéril en la jeringa prellenada, si se requiere.
Administrar solamente por vía intramuscular. No administrar este producto por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

CONTRAINDICACIONES

No administrar FLUCELVAX® QUAD a ninguna persona con antecedentes de reacciones alérgicas graves (por ej., anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna (ver: fórmula).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré
La vacuna contra la influenza porcina de 1976 estuvo asociada con un mayor riesgo de contraer el síndrome de Guillain-Barré (GBS). No existen evidencias concluyentes sobre una relación causal entre GBS y otras vacunas anti-influenza; si existe un riesgo mayor, probablemente éste sea levemente mayor a 1 caso adicional cada 1 millón de personas vacunadas. Si se ha producido GBS después de recibir una vacuna anti influenza con anterioridad, la decisión de administrar FLUCELVAX® QUAD debe tomarse con extremo cuidado teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y tratamiento de reacciones alérgicas
El tratamiento y la supervisión médica adecuados deben estar siempre disponibles en caso de alguna reacción anafiláctica luego de la administración de la vacuna.

Síncope
Pueden ocurrir casos de síncope (desmayo) asociados con la administración de vacunas inyectables, incluida FLUCELVAX® QUAD. El síncope puede ser acompañado de signos neurológicos transitorios como alteración visual, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades. Es importante contar con los procedimientos adecuados para evitar cualquier lesión al desmayarse y para recuperar la perfusión cerebral después del síncope, manteniendo al paciente en posición supina o de Trendelenburg.

Disminución de la respuesta inmune

Página 9 de 15
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.-

Después de la vacunación con FLUCELVAX® QUAD, las personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que reciben terapias inmunosupresoras, pueden tener una respuesta inmune disminuida.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna
Es posible que la vacunación con FLUCELVAX® QUAD no proteja a todos las personas que reciben la vacuna contra la influenza.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso en personas de edad avanzada

Del número total de sujetos que recibieron una dosis de FLUCELVAX® QUAD en los estudios clínicos y que estaban incluidos en la población de seguridad (2493), 26% (660) tenían 65 años de edad o más y 8% (194) tenían 75 años de edad o mayores.

Las respuestas de anticuerpos a FLUCELVAX® QUAD fueron menores en la población de edad avanzada (adultos de 65 años y mayores) que en los adultos más jóvenes. (ver Estudios Clínicos).

REACCIONES ADVERSAS

En adultos de 18 años a 64 años de edad que recibieron FLUCELVAX® QUAD, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥10 %) en el sitio de inyección fueron dolor (≥40%), eritema e induración (≥10 %). Las reacciones sistémicas y locales más frecuentes fueron dolor de cabeza, fatiga y mialgia (≥10 %).

En adultos ≥65 años que recibieron FLUCELVAX® QUAD, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en el sitio de inyección fueron dolor (≥20%) y eritema (≥10%).

En niños de 6 meses a 3 años de edad que recibieron FLUCELVAX® QUAD, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en el sitio de inyección fueron sensibilidad en el sitio de inyección (28%), eritema (26%), induración (17%) y equimosis (11%). Las reacciones locales y sistémicas más frecuentes fueron irritabilidad (28%), somnolencia (27%), diarrea (18%) y cambios en los hábitos alimentarios (17%).

En niños de 2 a 8 años de edad que recibieron FLUCELVAX® QUAD, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en el sitio de inyección fueron sensibilidad (28,7%), dolor (27,9%) y eritema (21,3%), induración (14,9%) y equimosis (10,1%). Las reacciones locales y sistémicas más frecuentes fueron somnolencia (14,9%), dolor de cabeza (13,8%), fatiga (13,8%), irritabilidad (13,8%) y pérdida del apetito (10,6%).

En niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad que recibieron FLUCELVAX® QUAD, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en el sitio de inyección fueron dolor en el sitio de inyección (21,7%), eritema (17,2%) e induración (10,5%). Las reacciones locales y sistémicas más frecuentes fueron dolor de cabeza (18,1%) y fatiga (17%).

Experiencia en Ensayos Clínicos
Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse de forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otra vacuna, y probablemente no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Adultos de 18 años de edad y mayores:
La seguridad de FLUCELVAX® QUAD en adultos se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado realizado en los Estados Unidos (Estudio 1). La población de seguridad incluyó un total de 2680 adultos de 18 años de edad y más; 1340 adultos de 18 años a menos de 64 años de edad y 1340 adultos de 65 años o más.

Página 10 de 15
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.-

En este estudio, los sujetos recibieron FLUCELVAX® QUAD o una de las dos formulaciones de la vacuna anti-influenza trivalente utilizada como comparador (TIV1c y TIV2c) (FLUCELVAX® QUAD n=1335; TIV1c, n=676 o TIV2c, n= 669). La edad media de los sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD fue de 57,4 años; 54,8% de los sujetos eran mujeres y 75,6% eran caucásicos, 13,4% eran de raza negra, 9,1% eran hispanos, 0,7% indios americanos y 0,3%, 0,1% y 0,7% eran asiáticos, nativos hawaianos y otros, respectivamente. Los datos de seguridad se resumen en la Tabla 8.

En este estudio, se recogieron las reacciones adversas solicitadas sistémicas y del sitio de inyección local de sujetos que completaron una tarjeta de diario de síntomas durante los 7 posteriores a la vacunación.

Las reacciones adversas solicitadas para FLUCELVAX® QUAD y el comparador se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Incidencia de reacciones adversas solicitadas notificadas en la población de seguridad [1] dentro de los 7 días posteriores a la vacunación (Estudio 1)

	Porcentaje (%)[2] de participantes en cada Cohorte de edad que reportaron un Evento											
	Participantes 18 a 64 años de edad						**Participantes ≥ 65 años de edad**					
	FLUCELVAX QUAD N=663		**TIV1c N=330**		**TIV2c N=327**		**FLUCELVAX QUAD N=656**		**TIV1c N=340**		**TIV2c N=336**	
	Cualquiera	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**
Reacciones Adversas Locales[3]												
Dolor	45.4	0.5	37.0	0.3	40.7	0	21.6	0	18.8	0	18.5	0
Eritema	13.4	0	13.3	0	10.1	0	11.9	0	10.6	0	10.4	0
Induración	11.6	0	9.7	0.3	10.4	0	8.7	0	6.8	0	7.7	0
Equimosis	3.8	0	3.3	0.3	5.2	0	4.7	0	4.4	0	5.4	0
Reacciones Adversas Sistémicas[4]												
Dolor de cabeza	18.7	0.9	18.5	0.9	18.7	0.6	9.3	0.3	8.5	0.6	8.3	0.6
Fatiga	17.8	0.6	22.1	0.3	15.6	1.5	9.1	0.8	10.6	0.3	8.9	0.6
Mialgia	15.4	0.8	14.5	0.9	15.0	1.2	8.2	0.2	9.4	0.3	8.3	0.6
Náuseas	9.7	0.3	7.3	0.9	8.9	1.2	3.8	0.2	4.1	0	4.2	0.3
Pérdida de apetito	8.3	0.3	8.5	0.3	8.3	0.9	4.0	0.2	5.0	0	3.6	0.3
Artralgia	8.1	0.5	8.2	0	9.5	0.9	5.5	0.5	5.0	0.3	6.8	0.9
Diarrea	7.4	0.6	7.6	0	7.6	0.6	4.3	0.5	5.0	0.9	5.1	0.3
Escalofríos	6.2	0.2	6.4	0.6	6.4	0	4.4	0.3	4.1	0.3	4.5	0.6
Vómitos	2.6	0	1.5	0.3	0.9	0	0.9	0.2	0.3	0	0.6	0
Fiebre	0.8	0	0.6	0	0.3	0	0.3	0	0.9	0	0.6	0

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3.
N = número de participantes en la Población de Seguridad por cada grupo de vacuna del estudio.
[1] Población de seguridad: todos los sujetos de la población expuesta que proporcionaron datos de seguridad después de la vacunación.
[2] Proporción de participantes que informaron cada reacción adversa local solicitada o evento adverso sistémico por grupo de vacuna del estudio según el número de participantes que contribuyeron con cualquier información de seguridad de seguimiento para al menos un valor de datos de un signo/síntoma individual.
[3] Reacciones Adversas Locales: Dolor de Grado 3 es el que previene la actividad diaria; Eritema, induración y equimosis: Cualquier = ≥ 1mm diámetro, Grado 3 = > 100 mm diámetro.
[4] Reacciones Adversas Sistémicas: Fiebre: Cualquier = ≥ 100.4°F/38,0°C (Oral), Grado 3 = ≥ 102.2°F/39°C (Oral); Grado 3 Vómitos: requiere hidratación ambulatoria; Grade 3 diarrea: 6 o más deposiciones o requiere hidratación intravenosa ambulatoria; Grado 3 para el resto de los eventos adversos es el que previene la actividad diaria.
Estudio 1: NCT01992094

Se recolectaron los eventos adversos no solicitados durante 21 días después de la vacunación. En adultos de 18 años

Página 11 de 15
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.-

o más, se informaron eventos adversos no solicitados en el 16,1% de los sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD, dentro de los 21 días posteriores a la vacunación.

En adultos de 18 años o más, se recolectaron los eventos adversos serios (SAEs) durante todo el estudio (hasta los 6 meses posteriores a la vacunación) y éstos fueron informados por el 3,9% de los sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD. Ninguno de los SAEs estuvo relacionado con la vacuna del estudio.

Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años de edad:
La seguridad de FLUCELVAX® QUAD en niños se evaluó en dos estudios clínicos, Estudio 2 y Estudio 3.

El estudio 2 fue un estudio multi-temporada, multicéntrico (Australia, Estonia, Finlandia, Lituania, Filipinas, Polonia, España, Tailandia), aleatorizado y ciego al observador en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. La población de seguridad solicitada incluyó un total de 4509 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad que recibieron FLUCELVAX QIV (N = 2255) o una vacuna comparadora no influenza (meningocócico (Grupos A, C, Y y W-135) oligosacárido difteria CRM197 conjugado) (N=2254)

Los niños de 2 a 8 años de edad recibieron 1 o 2 dosis de FLUCELVAX® QUAD (separada por 4 semanas) o una vacuna comparadora dependiendo del historial previo de vacunación contra la influenza. Los niños del grupo de comparación de 2 dosis recibieron una vacuna comparadora no influenza como primera dosis y un placebo de solución salina como segunda dosis. Los niños y adolescentes de 9 a 17 años recibieron una dosis única de FLUCELVAX® QUAD o una vacuna comparadora no influenza.

En este estudio, se recogieron las reacciones adversas solicitadas sistémicas y del sitio de inyección local de niños y adolescentes que completaron un diario de los síntomas durante los 7 días posteriores a la vacunación.

En niños de 2 a 8 años y niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, la incidencia de reacciones adversas solicitadas locales y sistémicas notificadas por niños y adolescentes que recibieron FLUCELVAX® QUAD y vacuna comparadora se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Incidencia de reacciones adversas solicitadas en la población de seguridad [1] (2 a 8 años de edad y 9 a 17 años de edad) notificadas dentro de los 7 días posteriores a la primera dosis de vacunación (Estudio 2)

	Porcentaje (%)[2] de participantes en cada Cohorte de edad que reportaron un evento							
	Participantes 2 a 8 años				**Participantes 9 a 17 años**			
	FLUCELVAX® QUAD N=559-1143		**Comparador[3] N=562-1142**		**FLUCELVAX® QUAD N=1096-1109**		**Comparador[3] N=1100-1108**	
	Cualquiera	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**	**Cualquiera**	**Gr 3**
Reacciones Adversas Locales[4]								
Sensibilidad[5]	28.7	1.0	25.4	1.4	-	-	-	-
Dolore	27.9	1.2	20.3	1.6	21.7	0.5	18.3	1.0
Eritema	21.3	0.4	23.7	1.1	17.2	0	18.7	0.5
Induración	14.9	0.2	15.2	0.4	10.5	0.1	11.0	0.2
Equimosis	10.0	0	7.5	0.1	5.0	0	5.2	0
Reacciones Adversas Sistémicas[6]								
Somnolencia[5]	14.9	0.9	17.6	1.8	-	-	-	-
Dolor de cabeza	13.8	0.4	11.8	0.5	18.1	1.4	17.4	0.6
Fatiga	13.8	0.9	12.7	0.7	17.0	1.1	18.2	1.2
Irritabilidad[5]	13.8	0.2	10.8	0.5	-	-	-	-
Pérdida del apetito	10.6	0.5	8.0	0.5	8.5	0.5	7.5	0.5
Cambio de hábitos alimentarios[5]	9.9	1.0	10.1	0.7	-	-	-	-
Fiebre	7.6	0.5	6.1	0.2	2.8	0.1	3.0	0.3

Página 12 de 15
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.-

	Porcentaje (%)[2] de participantes en cada Cohorte de edad que reportaron un evento							
	Participantes 2 a 8 años				Participantes 9 a 17 años			
	FLUCELVAX® QUAD N=559-1143		Comparador[3] N=562-1142		FLUCELVAX® QUAD N=1096-1109		Comparador[3] N=1100-1108	
	Cualquiera	Gr 3	Cualquiera	Gr 3	Cualquiera	Gr 3	Cualquiera	Gr 3
Diarrea	6.5	0.4	6.8	0.6	7.4	0.5	8.1	0.3
Artralgia	5.2	0.4	6.2	0.3	7.1	0.4	8.4	0.5
Náuseas	5.2	0	4.5	0.7	6.0	0.2	6.1	0.6
Vómitos	4.9	0.6	4.1	0.6	3.0	0.3	3.0	0.4
Temblores/Escalofríos	4.7	0.7	3.9	0.4	7.6	0.4	7.6	0.3
Mialgia	2.9	0.2	4.0	0.3	6.1	0.5	5.5	0.5

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3.
N = número de participantes en la Población de Seguridad por cada grupo de vacuna del estudio.
[1] Población de seguridad solicitada: participantes que fueron vacunados y proporcionaron los datos de seguridad de eventos adversos locales o sistémicos solicitados, desde 6 horas hasta 7 días después de la vacunación.
[2] Proporción de participantes que informaron cada reacción adversa local solicitada o evento adverso sistémico por grupo de vacuna del estudio según el número de participantes que contribuyeron con cualquier información de seguridad de seguimiento para al menos un valor de datos de un signo/síntoma individual
[3] Vacuna comparadora no influenza: MENVEO, vacuna conjugada de oligosacáridos contra la difteria CRM197 meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) (GlaxoSmithKline Biologicals SA); los niños asignados a 2 dosis recibieron un placebo de solución salina como segunda dosis.
[4] Reacciones adversas locales: el dolor de grado 3 es el que impide la actividad diaria; Eritema, induración y equimosis: cualquiera = ≥ 1 mm de diámetro, Grado 3 => 50 mm de diámetro durante 2 a 5 años y > 100 mm de diámetro durante 6 a 17 años.
[5] La sensibilidad, el cambio en los hábitos alimentarios, la somnolencia y la irritabilidad se recopilaron sólo para los participantes de 2 a 6 años de edad.
[6] Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = ≥ 100,4 °F/38,0 °C (oral), Grado 3 = ≥ 102,2 °F/39°C (oral); Cambio de hábitos alimentarios de grado 3: se perdió más de 2 tomas / comidas; Somnolencia de grado 3: Duerme la mayor parte del tiempo y es difícil despertarlo; Vómitos de grado 3: 6 o más veces en 24 horas o requiere hidratación intravenosa; Diarrea de grado 3: 6 o más deposiciones blandas en 24 horas o requiere hidratación intravenosa; Irritabilidad de grado 3: incapaz de consolar. El grado 3 para todos los demás eventos adversos es el que impide la actividad diaria.
Las tasas de uso de antipiréticos o analgésicos informadas en la tarjeta de diario para la profilaxis o el tratamiento de la temperatura alta o el dolor fueron las siguientes: 2 a 8 años de edad FLUCELVAX® QUAD 11,0%, Comparador 7,7%; De 9 a 18 años FLUCELVAX® QUAD 6.7%, Comparador 7.1%.
Estudio 2: NCT03165617

En los niños que recibieron una segunda dosis (N = 762) de FLUCELVAX® QUAD, las tasas de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fueron generalmente más bajas después de la segunda dosis en comparación con la primera dosis.

Los eventos adversos serios (SAEs) se recopilaron a lo largo de la duración del estudio (hasta 6 meses después de la última vacunación) y fueron informados por el 1,1% de los niños y adolescentes que recibieron FLUCELVAX® QUAD. Ninguno de los SAEs se evaluó como relacionado con la vacuna del estudio.

El Estudio 3 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego al observador en niños de 6 meses a 3 años de edad. La población de seguridad incluyó un total de 2.402 niños de 6 meses a 3 años de edad que recibieron FLUCELVAX® QUAD (N = 1597) o un comparador de la vacuna tetravalente contra la influenza con licencia en los EE. UU. (N = 805). El conjunto de seguridad solicitado consistió en 2348 sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD (N = 1564) o un comparador de la vacuna tetravalente contra la influenza con licencia de EE. UU. (N = 784). Los sujetos del estudio recibieron una o dos dosis (separadas por 4 semanas) de FLUCELVAX® QUAD o la vacuna de comparación, según el historial previo de vacunación contra la influenza del sujeto.

En este estudio, se recopilaron las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de inyección local solicitado de los niños que completaron un diario de síntomas durante los 7 días posteriores a la vacunación.

En niños de 6 meses a 3 años de edad, la incidencia de reacciones adversas solicitadas locales y sistémicas notificadas

Página 13 de 15
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.-

por niños que recibieron FLUCELVAX® QUAD y vacuna comparadora se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10: Incidencia de reacciones adversas solicitadas en la población de seguridad [1] (niños de 6 meses a 3 años de edad) notificadas dentro de los 7 días de cualquier dosis de la vacunación (Estudio 3)

	Porcentaje (%)[2] de participantes que reportaron un evento			
	Participantes de 6 meses a 3 años de edad			
	FLUCELVAX® QUAD N=1564		Comparador[3] N=784	
	Cualquiera	Gr 3	Cualquiera	Gr 3
Reacciones Adversas Locales[4]				
Sensibilidad	27.9	2.2	30.0	1.4
Eritema	25.8	0.4	24.6	0
Induración	17.3	0.4	15.9	0
Equimosis	10.7	0.1	10.8	0
Reacciones Adversas Sistémicas[5]				
Irritabilidad	27.9	3.1	29.6	2.7
Somnolencia	26.9	2.1	25.5	1.4
Diarrea	17.9	1.6	16.3	1.0
Cambio de hábitos alimentarios	17.4	1.5	17.6	1.7
Fiebre	6.8	0.6	6.9	0.1
Vómitos	6.8	0.6	6.3	0.5
Temblores	3.2	0.2	3.4	0

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3.
N = número de participantes en la población de seguridad para cada grupo de vacuna del estudio.
[1] Población de seguridad solicitada: participantes que fueron vacunados y proporcionaron los datos de seguridad de eventos adversos locales o sistémicos solicitados, desde el día 1 hasta el día 7 después de la vacunación.
[2] Proporción de participantes que informaron cada reacción adversa local solicitada o evento adverso sistémico por grupo de vacuna del estudio según el número de participantes que contribuyeron con cualquier información de seguridad de seguimiento para al menos un valor de datos de un signo / síntoma individual
[3] Comparador: vacuna contra la influenza tetravalente con licencia en EE. UU.
[4] Reacciones adversas locales: Sensibilidad de grado 3 definida como "Lloró cuando se movió la extremidad / dolor espontáneo" en sujetos de 6 a 23 meses, e "Impide la actividad diaria" en sujetos de 24 meses o más; Eritema, induración y equimosis: cualquiera = ≥1 mm de diámetro, Grado 3 => 50 mm de diámetro.
[5] Reacciones adversas sistémicas: Fiebre: cualquiera = ≥100,4 °F/38,0° C (oral), Grado 3 = ≥102,2 °F/39°C (oral); Cambio de hábitos alimenticios de grado 3: se perdió más de 2 tomas / comidas; Somnolencia de grado 3: Duerme la mayor parte del tiempo y es difícil despertarlo; Vómitos de grado 3: 6 o más veces en 24 horas o requiere hidratación intravenosa; Diarrea de grado 3: 6 o más deposiciones blandas en 24 horas o requiere hidratación intravenosa; Irritabilidad de grado 3: incapaz de consolar. El grado 3 para todos los demás eventos adversos es el que impide la actividad diaria.
Estudio 3: NCT 04074928

En los niños que recibieron dos dosis, las tasas de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fueron generalmente similares o más bajas después de la segunda dosis en comparación con la primera dosis.

Todos los eventos adversos no solicitados se recopilaron durante los 28 días posteriores a la última vacunación. En niños de 6 meses a 3 años de edad, se informaron eventos adversos no solicitados en el 26,2% de los sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD y el 25,7% de los sujetos que recibieron el comparador de la vacuna tetravalente contra la influenza con licencia en los EE. UU. dentro de las 28 semanas posteriores a la última vacunación.
En niños de 6 meses a 3 años de edad, se recopilaron eventos adversos serios (SAEs) durante la duración del estudio (hasta 6 meses después de la última vacunación) y fueron informados por el 0,9% de los sujetos que recibieron FLUCELVAX® QUAD y el 0,9% de los sujetos que recibieron el comparador de vacunas tetravalente contra la influenza con licencia en los EE. UU. Ninguno de los SAEs se evaluó como relacionado con la vacuna del estudio.

Experiencia post-comercialización
Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de FLUCELVAX® QUAD. Debido a que estos eventos se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre

Página 14 de 15
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.-

es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la vacuna de manera confiable.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones alérgicas o inmediatas de hipersensibilidad, incluido el shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso: Síncope, pre-síncope, parestesia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones generalizadas de la piel incluido prurito, urticaria o rash no específico.
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: hinchazón extensa de la extremidad inyectada.

SOBREDOSIFICACION
No existen experiencias de sobredosis con FLUCELVAX® QUAD.

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 (2ºC -8ºC). No Congelar. Mantener la jeringa pre-llenada en el envase exterior para protegerla de la luz durante todo su período de vida útil.

No utilice esta vacuna después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES:
Envase conteniendo 1 y 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml, con aguja.
Envase conteniendo 1 y 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml, sin aguja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59.439

Elaborado en: Seqirus Inc.: 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, Carolina del Norte 27540, Estados Unidos.
Acondicionado en:
- Seqirus Inc.: 475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, Carolina del Norte 27540, Estados Unidos.
- CSL Behring GmbH: Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Alemania.
- Rovi Pharma Industrial Services, S.A.: Paseo de Europa, 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España.

Importador: Laboratorios Seqirus S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos (B1636AKJ), 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 última revisión: Junio 2021

Página 15 de 15

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-2021-105504955-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 2 de Noviembre de 2021

Referencia: PROSPECTO FLUCELVAX QUAD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.02 10:35:14 -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: 2021.11.02 10:35:15 -03:00