

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluarix suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal trivalente (virus fraccionados, inactivados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

**Cepa similar a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09:
(IVR-238) derivada de A/Victoria/4897/2022** 15 microgramos de HA**

**Cepa similar a A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2):
(X-425A) derivada de A/Croatia/10136RV/2023** 15 microgramos de HA**

**Cepa similar a B/Austria/1359417/2021:
(BVR-26) derivada de B/Austria/1359417/2021** 15 microgramos de HA**

por dosis de 0,5 ml

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

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el hemisferio Norte y con la recomendación de la Unión Europea para la campaña **2025/2026**.

Fluarix puede contener trazas de ovoalbúmina, hidrocortisona, sulfato de gentamicina, formaldehído y desoxicolato de sodio, dado que son utilizados durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

Excipiente con efecto conocido

La vacuna no contiene más de 0,415 mg de polisorbato 80 por dosis (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fluarix está indicado para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para prevenir la gripe causada por los dos subtipos del virus de la gripe A y un linaje del virus de la gripe B presentes en la vacuna (ver sección 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

Niños desde los 6 meses hasta los 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.

A los niños entre 6 meses y menos de 9 años de edad que no hayan sido previamente vacunados, se les debe administrar una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix en niños menores de 6 meses.

Forma de administración

Fluarix debe administrarse mediante inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides o en la parte anterolateral del muslo (dependiendo de la masa muscular).

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier componente que pueda estar presente en forma de trazas, tales como ovoalbúmina, hidrocortisona, sulfato de gentamicina, formaldehído y desoxicolato de sodio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Antes de la inmunización

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

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer siempre de un tratamiento y supervisión médica adecuados en caso de un evento anafiláctico tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y

movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Al igual que con otras vacunas, se debe posponer la vacunación con Fluarix en personas que padecen una enfermedad febril grave y aguda. La presencia de una infección leve, como un resfriado, no debe producir un aplazamiento de la vacunación.

Fluarix confiere protección frente a las cepas del virus a partir de las cuales se elabora la vacuna y frente a cepas estrechamente relacionadas. Puede que Fluarix no sea eficaz frente a todas las posibles cepas del virus de la gripe.

Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Precauciones de uso

No administrar Fluarix por vía intravascular.

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

Medicaciones inmunosupresoras sistémicas e inmunodeficiencia

Cabe esperar que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en personas con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta inmune adecuada.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la vacunación frente a la gripe, pueden darse resultados falsos positivos en las pruebas serológicas ELISA para el VIH-1, la hepatitis C y, especialmente, el HTLV-1. Puede que estos resultados falsos positivos transitorios se deban a la reacción cruzada de IgM provocada por la vacuna. Por lo tanto, un diagnóstico definitivo de infección por VIH-1, hepatitis C o HTLV-1 requiere un resultado positivo de una prueba confirmatoria específica para el virus (p. ej., Western Blot, inmunotransferencia o PCR).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

Este medicamento no contiene más de 0,415 mg de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración de vacunas se ha evaluado en estudios realizados con Fluarix Tetra (vacuna antigripal tetravalente).

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

Se dispone de datos que demuestran que Fluarix se puede coadministrar con las siguientes vacunas: vacuna antineumocócica de polisacáridos (en sujetos a partir de 50 años de edad), vacuna adyuvada frente al herpes zóster (Shingrix) o vacunas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) frente a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (ver sección 5.1).

La frecuencia notificada de dolor en el lugar de la inyección en sujetos vacunados concomitantemente con Fluarix Tetra y la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) es similar a la observada cuando se administra PPV23 sola, y mayor que cuando se administra Fluarix Tetra sola.

La incidencia notificada de cansancio, cefalea, mialgia, artralgia, síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal) y escalofríos en sujetos vacunados concomitantemente con Fluarix Tetra y Shingrix es mayor que cuando se administra Fluarix Tetra sola.

La incidencia de acontecimientos adversos registrados sistemáticamente notificados en sujetos vacunados concomitantemente con Fluarix Tetra y la vacuna de ARNm frente al COVID-19 es similar a la observada cuando se administra la vacuna de ARNm frente al COVID-19 sola, y mayor que cuando se administra Fluarix Tetra sola.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las vacunas inactivadas frente a la gripe, como Fluarix, se pueden administrar en cualquier etapa del embarazo. Se dispone de conjuntos de datos de seguridad más amplios sobre el uso de la vacuna durante el segundo o tercer trimestre, en comparación con el primer trimestre.

No se ha evaluado en ensayos clínicos la seguridad de Fluarix cuando se administra a mujeres embarazadas. Los datos poscomercialización disponibles sobre Fluarix no indican un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo.

Los estudios en animales con Fluarix no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva y del desarrollo (ver sección 5.3).

Los datos de seguridad del uso a nivel mundial y la revisión sistemática de la literatura de las vacunas antigripales estacionales inactivadas administradas durante el embarazo no indican un mayor riesgo de resultados adversos fetales ni maternos atribuibles a la vacuna.

Lactancia

Se desconoce si Fluarix se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos negativos en los recién nacidos amamantados/lactantes. Se puede administrar Fluarix durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a la fertilidad de las hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con Fluarix sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos de los efectos mencionados en el apartado Reacciones adversas (p. ej., cansancio o mareos) pueden, temporalmente, ejercer una leve influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad del Fluarix actualmente autorizado ha sido inferido a partir del de Fluarix previamente autorizado.

Resumen del perfil de seguridad

En adultos, la mayoría de las reacciones registradas sistemáticamente se manifestaron normalmente dentro de los primeros 2 días posteriores a la vacunación, duraron 3 días y se notificaron principalmente como de intensidad leve a moderada.

En niños de 6 meses a 17 años de edad, la mayoría de las reacciones registradas sistemáticamente se manifestaron normalmente el día de la vacunación, duraron 2 días y se notificaron principalmente como de intensidad leve a moderada.

En todos los grupos de edad, la reacción adversa local notificada con mayor frecuencia después de la vacunación fue el dolor en el lugar de la inyección (21,5 % a 52,7 %).

En adultos a partir de 18 años de edad, las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron cansancio (12,2 % a 31,4 %), cefalea (9,0 % a 21,9 %) y mialgia (12,2 % a 14,3 %).

En sujetos de 6 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron cansancio (10,5 % a 16,7 %), mialgia (10,7 % a 24,6 %) y cefalea (9,3 % a 14,4 %).

En sujetos de 3 a menos de 6 años de edad, las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron somnolencia (7,3 % a 14,8 %), pérdida del apetito (5,5 % a 8,7 %) e irritabilidad/susceptibilidad (8,1 % a 15,4 %).

En sujetos de 6 a menos de 36 meses de edad, las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron irritabilidad/susceptibilidad (19 % a 30,1 %), somnolencia (13,5 % a 19,8 %) y pérdida del apetito (7,5 % a 18 %).

Tabla de reacciones adversas

Se enumeran las reacciones adversas notificadas según las siguientes categorías de frecuencia:

| | |
|-----------------|-------------------------------------|
| Muy frecuentes | ($\geq 1/10$) |
| Frecuentes | ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) |
| Poco frecuentes | ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) |
| Raras | ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) |
| Muy raras | ($< 1/10\ 000$) |

Datos de los ensayos clínicos

En ensayos clínicos controlados, Fluarix se administró a más de 24 500 sujetos a partir de 18 años de edad y a más de 8 600 sujetos de 6 meses a menos de 18 años de edad.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas por dosis:

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas | Frecuencia | | | |
|---|--|----------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| | | Entre 6 y < 36 meses | Entre 3 y < 6 años | Entre 6 y < 18 años | ≥ 18 años |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Pérdida del apetito | Muy frecuentes | Muy frecuentes | N/A | N/N |
| Trastornos psiquiátricos | Irritabilidad | Muy frecuentes | Muy frecuentes | N/A | N/N |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | N/A | N/A | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Somnolencia | Muy frecuentes | Muy frecuentes | N/A | N/N |
| | Mareo | N/N | N/N | N/N | Poco frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal) | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Sudoración | N/N | N/N | N/N | Frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia | N/A | N/A | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Artralgia | N/A | N/A | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Cansancio | N/A | N/A | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Escalofríos | N/A | N/A | Frecuentes | Frecuentes |
| | Fiebre | Frecuentes | Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Dolor en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Enrojecimiento en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Hinchazón en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Induración en el lugar de la inyección | N/N | N/N | N/N | Frecuentes |

N/A=No solicitada en este grupo de edad

N/N=No notificada

Datos poscomercialización

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

*Se han recibido notificaciones espontáneas del síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación con Fluarix; sin embargo, no se ha establecido una asociación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se dispone de suficientes datos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antigripales, código ATC: J07BB02

Mecanismo de acción

Fluarix proporciona una inmunización activa frente a tres cepas del virus de la gripe contenidas en la vacuna.

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

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

Se recomienda la revacunación anual porque la inmunidad disminuye durante el año posterior a la vacunación y porque las cepas circulantes del virus de la gripe pueden cambiar de un año a otro.

Efectos farmacodinámicos

Los datos inmunológicos y las estimaciones de eficacia de Fluarix se han evaluado a partir de estudios realizados con Fluarix o con Fluarix Tetra.

Eficacia de la vacuna

Eficacia en niños entre 6 y 35 meses de edad

Se evaluó la eficacia de Fluarix Tetra en el estudio D-QIV-004, un estudio aleatorizado, observador-ciego, controlado frente a una vacuna no antigripal, realizado durante las temporadas de gripe comprendidas entre 2011 y 2014. Se aleatorizaron sujetos sanos de entre 6 y 35 meses de edad (1:1) para recibir Fluarix Tetra (N = 6 006) o una vacuna no antigripal como control (N = 6 012). Se les administró 1 dosis (en caso de antecedentes de vacunación frente a la gripe) o 2 dosis con un intervalo aproximado de 28 días.

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

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

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

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

IC: Intervalo de Confianza

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

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

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

⁴Intervalo de confianza del 97,5% bilateral

⁵Intervalo de confianza del 95% bilateral

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

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

Los análisis exploratorios se realizaron en la Cohorte Total Vacunada, que incluyó a 12 018 sujetos (N = 6 006 para Fluarix Tetra; N = 6 012 para el control). Fluarix Tetra fue eficaz para prevenir la gripe de moderada a grave producida por cada una de las 4 cepas (tabla 2), incluso cuando hubo discordancia antigénica significativa con 2 de las cepas vacunales (A/H3N2 y B/Victoria).

Tabla 2: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna para la enfermedad de moderada a grave confirmada por RT-PCR producida por los subtipos A y los linajes B en niños entre 6 y 35 meses de edad (Cohorte Total Vacunada)

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

IC: Intervalo de Confianza

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

²Número de sujetos incluidos en la Cohorte Total Vacunada

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

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

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

Eficacia en adultos a partir de 18 años de edad

Se evaluó la eficacia de Fluarix en el estudio Fluarix-US-006, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El estudio evaluó la eficacia en 7 652 sujetos (N = 5 103 para Fluarix y N = 2 549

para placebo) para prevenir casos de gripe A y/o B confirmados por cultivo para cepas antigénicamente coincidentes con las cepas de la vacuna.

Se monitorizó a los sujetos para detectar enfermedades pseudogripales seguido de gripe confirmada por cultivo (tabla 3). Se definió la enfermedad pseudogripal como al menos un síntoma general (fiebre $\geq 37,8$ °C y/o mialgia) y al menos un síntoma respiratorio (tos y/o dolor de garganta).

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

| | Fluarix | | Placebo | | Eficacia de la vacuna | |
|--|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------|
| | N¹=5 103 | | N¹=2 549 | | % | IC 95 % |
| | n² | Tasa de ataque (n/N) (%) | n² | Tasa de ataque (n/N) (%) | | |
| Antigénicamente coincidentes, gripe confirmada por cultivo³ | 49 | 1,0 | 74 | 2,9 | 66,9 | 51,9; 77,4 |
| Todos los casos de gripe confirmados por cultivo (coincidentes, no coincidentes y no tipificados)⁴ | 63 | 1,2 | 82 | 3,2 | 61,6 | 46,0; 72,8 |

IC: Intervalo de Confianza

¹número total de sujetos

² número de casos

³Ni con Fluarix ni con placebo hubo casos confirmados por cultivo coincidentes con la vacuna de las cepas A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) o B/Malaysia/2506/2004

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

Datos de inmunogenicidad

Se evaluó la inmunogenicidad de Fluarix Tetra en términos de la media geométrica del título de anticuerpos (GMT) de IH y la tasa de seroconversión de IH (aumento de 4 veces del título recíproco o cambio de indetectable [< 10] a un título recíproco de ≥ 40) el día 28 (en niños) o el día 21 (en adultos) después de la última dosis.

Inmunogenicidad en niños entre 6 y 35 meses de edad

En el estudio D-QIV-004, la evaluación se realizó en una subcohorte de 1 332 niños (753 en el grupo de Fluarix Tetra y 579 en el grupo control). Se muestran los resultados en la tabla 4.

Tabla 4: GMT posvacunación y tasas de seroconversión en niños (entre 6 y 35 meses) (cohorte PP)

| | Fluarix Tetra | | Control ³ | |
|---------------------|------------------------------|--|-------------------------------|--|
| | N ¹ =750-753 | N ² =742-746 | N ¹ =578-579 | N ² =566-568 |
| | GMT ⁴ (IC 95%) | Tasa de seroconversión ² (IC 95 %) | GMT ⁴ (IC 95 %) | Tasa de seroconversión ² (IC 95 %) |
| A/H1N1 | 165,3 (148,6;183,8) | 80,2% (77,2;83,0) | 12,6 (11,1;14,3) | 3,5% (2,2;5,4) |
| A/H3N2 | 132,1 (119,1;146,5) | 68,8% (65,3;72,1) | 14,7 (12,9;16,7) | 4,2% (2,7;6,2) |
| B (Victoria) | 92,6 (82,3;104,1) | 69,3% (65,8;72,6) | 9,2 (8,4;10,1) | 0,9% (0,3;2,0) |
| B (Yamagata) | 121,4 (110,1;133,8) | 81,2% (78,2;84,0) | 7,6 (7,0;8,3) | 2,3% (1,2;3,9) |

IC: Intervalo de Confianza

¹Número de sujetos con resultados posvacunación disponibles (para la GMT)

²Número de sujetos con resultados pre- y posvacunación disponibles (para la tasa de seroconversión)

³vacuna no antigripal control

⁴resultados de la subcohorte para inmunogenicidad

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

Immunogenicidad en niños de 3 a menos de 18 años de edad

En un estudio de fase III, doble ciego (D-QIV-003), se aleatorizó a los niños para recibir 1 o 2 dosis (según el historial de vacunación frente a la gripe) de Fluarix (N = 818) o Fluarix Tetra (N = 791). Las respuestas inmunes provocadas por Fluarix y Fluarix Tetra se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: GMT posvacunación y tasas de seroconversión en niños (de 3 a < 18 años) (cohorte PP)

| | Fluarix ³ | | Fluarix Tetra | |
|---------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | N ¹ =818 | N ² =818 | N ¹ =791 | N ² =790 |
| | GMT (IC 95 %) | Tasa de seroconversión (IC 95 %) | GMT (IC 95 %) | Tasa de seroconversión (IC 95 %) |
| A/H1N1 | 433,2 (401,0; 468,0) | 89,9 % (87,6; 91,8) | 386,2 (357,3; 417,4) | 91,4 % (89,2; 93,3) |
| A/H3N2 | 227,3 (213,3; 242,3) | 70,7 % (67,4; 73,8) | 228,8 (215,0; 243,4) | 72,3 % (69,0; 75,4) |
| B (Victoria) | 245,6 (229,2; 263,2) | 68,5 % (65,2; 71,6) | 244,2 (227,5; 262,1) | 70,0 % (66,7; 73,2) |
| B (Yamagata) | 224,7 (207,9; 242,9) | 37,0 % (33,7; 40,5) | 569,6 (533,6; 608,1) | 72,5 % (69,3; 75,6) |

IC: Intervalo de Confianza

¹Número de sujetos con resultados posvacunación disponibles (para la GMT)

²Número de sujetos con resultados pre- y posvacunación disponibles (para la tasa de seroconversión)

³cepa B (Yamagata) no incluida en Fluarix

Immunogenicidad en adultos a partir de 18 años de edad

En un estudio de fase III, aleatorizado y parcialmente ciego (D-QIV-008), aproximadamente 600 sujetos recibieron 1 dosis de Fluarix y aproximadamente 1 800 sujetos recibieron 1 dosis de Fluarix Tetra. Las respuestas inmunes provocadas por Fluarix y Fluarix Tetra se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: GMT posvacunación y tasas de seroconversión en adultos a partir de 18 años (cohorte PP)

| | Fluarix ³ | | Fluarix Tetra | |
|---------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| | N ¹ =608 | N ² =605 | N ¹ =1 809 | N ² =1 801 |
| | GMT (IC 95 %) | Tasa de seroconversión (IC 95 %) | GMT (IC 95 %) | Tasa de seroconversión (IC 95 %) |
| A/H1N1 | 218,4 (194,2; 245,6) | 77,2 % (73,6; 80,5) | 201,1 (188,1; 215,1) | 77,5 % (75,5; 79,4) |
| A/H3N2 | 298,2 (268,4; 331,3) | 65,8 % (61,9; 69,6) | 314,7 (296,8; 333,6) | 71,5 % (69,3; 73,5) |
| B (Victoria) | 393,8 (362,7; 427,6) | 55,4 % (51,3; 59,4) | 404,6 (386,6; 423,4) | 58,1 % (55,8; 60,4) |
| B (Yamagata) | 386,6 (351,5; 425,3) | 45,6 % (41,6; 49,7) | 601,8 (573,3; 631,6) | 61,7 % (59,5; 64,0) |

IC: Intervalo de Confianza

¹Número de sujetos con resultados posvacunación disponibles (para la GMT)

²Número de sujetos con resultados pre- y posvacunación disponibles (para la tasa de seroconversión)

³cepa B (Yamagata) no incluida en Fluarix

Coadministración

Coadministración con vacunas antineumocócicas

En el ensayo clínico D-QIV-010, que incluyó a 356 adultos ≥ 50 años de edad con riesgo de complicaciones de la gripe y enfermedades neumocócicas, los sujetos recibieron Fluarix Tetra y la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) de forma concomitante o por separado. Para las cuatro cepas vacunales de Fluarix Tetra y los seis serotipos neumocócicos (1, 3, 4, 7F, 14 y 19A) de PPV23 evaluados en el análisis primario predeterminado, la respuesta inmune fue no inferior entre los dos grupos de tratamiento.

Se ha demostrado la no inferioridad inmunológica en base a datos publicados para las 3 cepas de Fluarix y todos los serotipos de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) en adultos de 50 a 59 años de edad, así como para 2 de las 3 cepas de Fluarix y 12 de los 13 serotipos de PCV13 en adultos > 65 años de edad. Se observó una respuesta inmune inferior para algunos serotipos neumocócicos al coadministrarse PCV13 con Fluarix, en comparación con la administración por separado. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Administración concomitante con la vacuna adyuvada frente al herpes zóster (Shingrix)

En el ensayo clínico Zoster-004 se aleatorizaron 828 adultos ≥ 50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia, administrándose una dosis de Fluarix Tetra de forma concomitante con la primera dosis (N=413) o de forma no concomitante (N=415). Se demostró la no inferioridad inmunológica en lo relativo a las GMTs de anticuerpos de IH entre la administración concomitante y no concomitante para las cuatro cepas incluidas en Fluarix Tetra.

Administración concomitante con vacuna de ARNm de COVID-19

En el ensayo clínico Zoster-091, 988 adultos ≥ 18 años de edad recibieron Fluarix Tetra y la vacuna monovalente de refuerzo de ARNm-1273 frente al COVID-19 (50 microgramos) (cepa original de SARS-CoV-2) de forma concomitante (N=498) o con dos semanas de diferencia (N=490). Se demostró la no inferioridad inmunológica entre la administración concomitante y no concomitante en lo relativo a las GMTs de anticuerpos de IH para las cuatro cepas incluidas en Fluarix Tetra, y en lo relativo a las GMC de anticuerpos anti-proteína S para la vacuna de refuerzo de ARNm-1273 frente al COVID-19.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se precisa evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad.

El estudio de reproducción y desarrollo con Fluarix no reveló efectos relacionados con la vacuna sobre la fertilidad femenina, el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal o de la descendencia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidrógeno fosfato de disodio dodecahidrato
Dihidrogenofosfato de potasio
Cloruro de potasio
Cloruro de magnesio hexahidrato
Hidrógeno succinato de α -tocoferilo
Polisorbato 80
Octoxinol 10
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

1 año

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Los datos de estabilidad indican que Fluarix es estable a temperaturas de hasta 25 °C durante 72 horas. Si no se utiliza al final de este período, se debe desechar la vacuna. Estos datos pretenden orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de una variación temporal de la temperatura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (goma de butilo) y con un capuchón de goma.

El capuchón y el tapón del émbolo de goma de la jeringa precargada están fabricados con caucho sintético.

Tamaños de envase de 1 y 10, con o sin agujas.

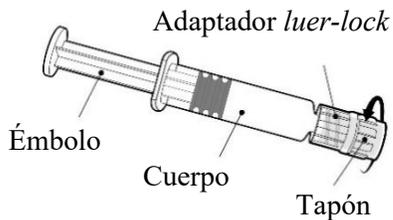
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Las vacunas se deben inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. Antes de su uso, se debe agitar bien la vacuna para obtener un líquido incoloro y ligeramente opalescente. Desechar si el contenido se presenta de otro modo.

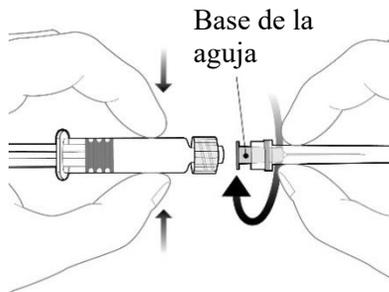
Injectar todo el contenido de la jeringa.

Instrucciones para la jeringa precargada



Sostenga la jeringa por el cuerpo, no por el émbolo.

Desenrosque el tapón de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj.



Para insertar la aguja, conecte la base al adaptador *luer-lock* y gírela un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta que sienta que se bloquea.

No saque el émbolo de la jeringa del cuerpo. Si esto ocurre, no administre la vacuna.

Eliminación de residuos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
PTM C/ Severo Ochoa 2
28760 – Tres Cantos
Madrid
Teléfono: 900 202 700
Fax: 91 807 03 10
e-mail: es-ci@gsk.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.137

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

Fecha de la primera autorización: 13/02/2025

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025

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