

# FLUAZUR®

## MONOGRAFÍA DE PRODUCTO



# FLUAZUR®

**FLUAZUR® ES UNA VACUNA INACTIVADA CONTRA LA INFLUENZA, DE TERCERA GENERACIÓN, CON ANTÍGENO DE SUPERFICIE (SUBUNIDAD), ALTAMENTE PURIFICADA CON COMPROBADA PROTECCIÓN CONTRA LA INFLUENZA, MOSTRANDO UN PERFIL DE SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD CONSTANTE POR MÁS DE 20 AÑOS.<sup>1,2</sup>**

FLUAZUR® tiene un perfil de tolerabilidad favorable.<sup>3\*</sup>

FLUAZUR® puede utilizarse en niños mayores de 6 meses de edad así como en adultos.<sup>4-6</sup>

FLUAZUR® puede usarse también en los ancianos y en los individuos que tengan riesgo aumentado de sufrir complicaciones severas a causa de la influenza.<sup>3-6</sup>

\* Las reacciones adversas locales más comunes, que ocurren en 1/100 a 1/10 individuos que reciben FLUAZUR®, incluyen induración, eritema, equimosis, edema (hinchazón del sitio de aplicación), los cuales son todos leves y transitorios. Las posibles reacciones sistémicas incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, fatiga, dolor de cabeza, sudoración, artralgia y mialgia.<sup>3</sup>



## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>1. PRÓLOGO</b>	<b>6</b>
<b>2. RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN A LA INFLUENZA</b>	<b>8</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN A FLUAZUR®</b>	<b>10</b>
4.1. FLUAZUR®: PERFIL DEL PRODUCTO	10
4.2. FLUAZUR®: PROCESO DE PRODUCCIÓN	11
4.3. FLUAZUR®: PUREZA	13
4.4. FLUAZUR®: DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	15
4.5. FLUAZUR®: EXPERIENCIA CLÍNICA	15
4.6. FLUAZUR®: SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD	15
4.6.1. TOLERABILIDAD DE FLUAZUR® EN NIÑOS	16
4.6.2. TOLERABILIDAD DE FLUAZUR® EN ADULTOS Y ANCIANOS	17
4.7. FLUAZUR®: INMUNOGENICIDAD	19
4.7.1. DATOS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE INMUNOGENICIDAD	19
4.7.2. INMUNOGENICIDAD DE FLUAZUR® EN NIÑOS	20
4.7.3. INMUNOGENICIDAD DE FLUAZUR® EN ADULTOS Y ANCIANOS	20
4.8. EFECTIVIDAD DE FLUAZUR® EN NIÑOS Y ADULTOS	21
<b>5. FLUAZUR®: CONCLUSIONES</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>25</b>

## 1. PRÓLOGO

En todo el mundo, la influenza es una carga económica importante y un gran problema de salud, con epidemias estacionales que afectan a millones de personas por año. Los síntomas típicos, como por ejemplo la fiebre, la tos, las mialgias y el dolor de cabeza pueden resultar en ausentismo laboral y escolar.<sup>7,8</sup> Las complicaciones que surgen de la infección pueden llevar a internaciones y aún muerte en los grupos vulnerables, de riesgo, que incluyen a los muy jóvenes, a los ancianos y aquellos que tengan enfermedades subyacentes.<sup>7,8</sup>

A pesar que las vacunas contra la influenza han estado disponibles desde la década de 1930, no se recomienda ampliamente la vacunación en muchos países por diferentes razones. El Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) en los Estados Unidos (EEUU) recomienda la vacunación anual para todas las personas mayores de 6 meses.<sup>7,8</sup> Sin embargo, vacunar a un segmento de la población, como por ejemplo los niños en edad escolar, puede reducir la diseminación de la enfermedad y proveer protección indirecta (inmunidad de grupo o de rebaño) a los individuos que no hayan sido inmunizados.<sup>9,10</sup> Para proveer un alto grado de protección de manera constante, es necesario contar con una vacuna de alta calidad probada.

FLUAZUR<sup>®</sup> es una vacuna inactivada contra la influenza, de tercera generación, con antígeno de superficie (vacuna de subunidad), altamente purificada.<sup>3</sup> La pureza de una vacuna es importante, dado que las sustancias extrañas pueden provocar reacciones locales y sistémicas luego de la inmunización anual. Los estudios relacionados con los análisis de proteínas confirmaron de manera constante la existencia de una vacuna FLUAZUR<sup>®</sup> de alta pureza en comparación a otras vacunas contra la influenza.<sup>11,12</sup> Desde el año 2003, FLUAZUR<sup>®</sup> ha estado libre de Tiomersal, sin que esto comprometiera de modo alguno la tolerabilidad o la inmunogenicidad.<sup>13</sup>

La pureza de FLUAZUR<sup>®</sup> puede contribuir a su alto nivel de tolerabilidad comparada con las vacunas de virus fraccionado y las vacunas a virus completos. En numerosos estudios clínicos, FLUAZUR<sup>®</sup> demostró poseer un perfil de tolerabilidad constante en infantes, niños, adolescentes y adultos.<sup>2,4,5,14</sup> FLUAZUR<sup>®</sup> también puede administrarse a los ancianos y en otros grupos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la influenza.<sup>6,14</sup> Además, FLUAZUR<sup>®</sup> demostró un perfil de inmunogenicidad constante por más de 20 años.<sup>1</sup>

La combinación de inmunogenicidad, tolerabilidad y trayectoria hacen de FLUAZUR<sup>®</sup> una excelente elección para la vacunación contra la influenza.

## 2. RESUMEN

- La pureza de las vacunas es un tema muy importante a tener en cuenta. Todas las vacunas contra la influenza contienen cantidades variables de material foráneo como por ejemplo el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células huésped, las endotoxinas o las proteínas de huevo residuales. Para más información, por favor referirse a la sección 4.3.
- FLUAZUR® es una vacuna inactivada contra la influenza, de tercera generación, con antígeno de superficie (de subunidad), altamente purificada. Los ingredientes activos son los antígenos HA (hemaglutinina) y NA (neuraminidasa) altamente purificados que derivan de las cepas de influenza recomendadas anualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para incluir en las vacunas, que se propagan en huevos de gallina embrionados y se inactivan posteriormente con formaldehído. Para más información, por favor referirse a la sección 4.2.
- Un estudio que investigaba la calidad y la pureza de varias de las vacunas contra la influenza disponibles actualmente en el mercado, confirmaron la alta pureza de FLUAZUR® como un rasgo constante. Para mayor información, por favor referirse a la sección 4.3.
- El componente de mercurio orgánico llamado Tiomersal fue completamente removido de FLUAZUR® en el año 2003, sin que esto tuviera efectos en la inmunogenicidad o la seguridad. Para más información, por favor referirse a la sección 4.2.
- FLUAZUR® demostró tener tolerabilidad e inmunogenicidad constantes en infantes (6-18 meses), niños y adolescentes y proveer además una respuesta inmune que no es inferior a la de la vacuna contra el virus de la influenza a virus fraccionado e inactivada. En niños de entre 6-12 años de edad, FLUAZUR® otorgó un nivel de seroprotección frente a la influenza similar al que se observaba con una vacuna a virus fraccionado, pero la reactogenicidad era menor, lo que significó una reducción significativa de los episodios febriles. La inmunización con FLUAZUR® redujo la duración promedio del ausentismo en las guarderías en niños entre 1-6 años, comparándolos con los niños que no habían sido vacunados. Para más información, por favor referirse a las secciones 4.6 a 4.8.
- La vacunación de los adultos con FLUAZUR® puede reducir el ausentismo laboral debido a infecciones agudas del tracto respiratorio superior (ITRS). Evidencia de protección frente a las ITRS se observó en todos los individuos vacunados durante la temporada de influenza, sugiriendo que FLUAZUR® provee una duración efectiva de la protección. Para más información, por favor referirse a la sección 4.7.3.

### 3. INTRODUCCIÓN A LA INFLUENZA

La influenza es una enfermedad viral aguda, altamente infecciosa que compromete el tracto respiratorio superior, afecta a todos los grupos etarios y a un 5%-15% de la población mundial anualmente.<sup>8</sup> Causa mortalidad importante y puede llegar a ser fatal en los muy jóvenes, los ancianos y todos aquellos individuos que tengan enfermedades crónicas subyacentes.<sup>8</sup>

#### **INFLUENZA CAUSA MORBILIDAD Y MORTALIDAD SIGNIFICATIVAS**

A pesar de que existen complicaciones potenciales de esta enfermedad, existe una creencia popular, errónea, que considera que la influenza es similar a un simple resfrío severo. Dado que existen síntomas compartidos con esta enfermedad, puede ser difícil para los pacientes distinguir entre un resfrío común y la influenza. A diferencia de lo que ocurre con la influenza, los resfríos comunes están causados por una variedad de virus que se diferencian por la localización de la infección, el tipo y la duración de la misma.

Un aumento en la cantidad de virus de influenza que están circulando en la comunidad puede asociarse con un mayor número de casos de enfermedad respiratoria aguda, de visitas a los médicos, internaciones y muertes. Por ende, la influenza tiene importante impacto médico, económico y social en términos de ausentismo laboral y escolar, pérdida de productividad y costos financieros directos e indirectos relacionados.<sup>7,8</sup> El gran número de visitas al médico debidas a la influenza puede llegar a sobrepasar los sistemas de salud, requiriendo que tanto los hospitales como los servicios de emergencia tengan que empezar a derivar pacientes.<sup>15</sup> Por ejemplo, en un estudio clínico que se llevó a cabo en EEUU en niños menores de 5 años de edad, se estimó que la carga de las visitas de los pacientes ambulatorios asociados con la influenza fue de 50 visitas a los consultorios externos y de 6 visitas a guardias por cada 1000 niños durante la temporada 2002-2003. Estos números aumentaron a 95 visitas a consultorios externos y 27 visitas a guardias por cada 1000 niños durante la temporada 2003-2004. Las consultas de pacientes ambulatorios (externos) que se asociaban con la influenza eran entre 10-250 veces más comunes que las internaciones.<sup>16</sup>

Un estudio prospectivo, de varios centros, que evaluaba la carga de la influenza confirmada en el laboratorio en los niños sanos y en sus contactos hogareños, encontró que aquellos niños que habían contraído influenza tenían fiebre por más tiempo y mayor ausentismo escolar al compararlos con los niños que no tenían influenza.<sup>17</sup> Más aún, los contactos en el hogar de los niños que se habían contagiado la influenza necesitaban más consultas médicas, tenían mayor ausentismo laboral o escolar y necesitaban además de ayuda en las casas para cuidar a los niños enfermos por un período de tiempo más prolongado, cuando se hacía la comparación con aquellas familias cuyos niños no padecían influenza.<sup>17</sup>

#### **LA INFLUENZA SE ASOCIA CON UNA CARGA MÉDICA (SOCIAL) MÁS ALTA Y CON COSTOS RELACIONADOS MÁS ELEVADOS**

Durante las epidemias anuales de influenza, entre un 5%-15% de la población puede verse afectada con infecciones del tracto respiratorio superior, que necesiten internación y que eventualmente provoquen la muerte principalmente en los grupos de alto riesgo (niños, ancianos y los individuos con enfermedades crónicas).<sup>7,8</sup> Si bien es difícil de estimar, de las epidemias de influenza se generan en promedio 294.000 internaciones y 36.000 muertes cada año en EEUU solamente.<sup>18,19</sup> La mayor parte de las muertes relacionadas con la influenza en los países desarrollados ocurren entre los ancianos ( $\geq 65$  años de edad).<sup>18</sup>

La vacunación es una de las intervenciones en Salud Pública más significativa que se haya implementado jamás, protegiendo a millones de personas de contraer enfermedades infecciosas. Se estima que la utilización de las vacunas disponibles en la actualidad salva  $> 8$  millones de vidas por año, y eso se traduce en una persona salvada cada 5 segundos.<sup>20</sup> Con la excepción del agua potable, no existe otra modalidad, incluyendo el desarrollo de antibióticos, que haya tenido un efecto tan grande en la reducción de la mortalidad y en el crecimiento de la población, como la vacunación.<sup>21</sup>

## **LA VACUNACIÓN SALVA UNA VIDA CADA 5 SEGUNDOS<sup>20</sup>**

Las vacunas contra la influenza se introdujeron en la década de los 1930s y han tenido un impacto positivo en la Salud Pública. La inmunización contra la influenza puede reducir las internaciones y la muerte entre los grupos de alto riesgo, la otitis media (infección del oído medio) entre niños y las enfermedades respiratorias relacionadas con la influenza así como las visitas al médico en todos los ámbitos.<sup>7</sup> A pesar de estos beneficios, menos de la mitad de los individuos pertenecientes al grupo de alto riesgo se vacunan cada año.<sup>22</sup> Además, la vacunación anual contra la influenza en los individuos sanos podría ser una intervención protectora adecuada que actúa disminuyendo la diseminación de la influenza y contribuye con la inmunidad de grupo (inmunidad de rebaño).

## **LA VACUNACIÓN CONTRA LA INFLUENZA ES APROPIADA PARA LOS INDIVIDUOS SANOS Y LOS QUE PERTENECEN AL GRUPO DE ALTO RIESGO**

Las razones por las cuales existen cifras de vacunación pobres o deficientes pueden ser diversas, e incluyen la falta de educación en relación a la severidad de la enfermedad (i.e. confundir a la influenza con un resfrío común), el escepticismo con respecto a la efectividad de la vacuna, el concepto erróneo que la inmunización podría llegar a causar influenza y la preocupación existente acerca de las reacciones adversas que puede generar la inmunización. La existencia y la disponibilidad de una vacuna efectiva y bien tolerada podría ayudar a sobrepasar estos obstáculos. Las vacunas de subunidad tienen un buen perfil de tolerabilidad,<sup>4-6</sup> y proveen además inmunogenicidad comparable a las vacunas de tipo virus fraccionado (split virion).<sup>5</sup> Por lo tanto representan una excelente elección para la profilaxis activa contra la influenza en todos los grupos etarios a partir de los 6 meses de edad.

## 4. INTRODUCCIÓN A FLUAZUR®

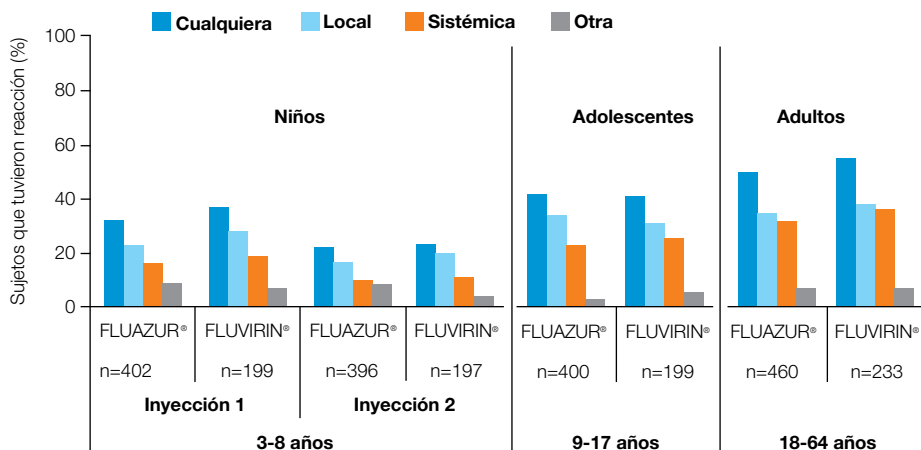
### 4.1. FLUAZUR®: PERFIL DEL PRODUCTO

FLUAZUR® es una vacuna inactivada contra la influenza, de tercera generación, altamente purificada,<sup>11,12</sup> que contiene antígeno de superficie (subunidad) y que posee una trayectoria demostrada.<sup>1</sup> Los ingredientes activos son los antígenos de superficie (HA y NA ) altamente purificados a partir de las cepas de los virus de la influenza que son anualmente recomendadas por la OMS. El virus se propaga en huevos de gallina con embrión y es después inactivado con formaldehído, siendo el paso siguiente la purificación de los antígenos. FLUAZUR® está indicada en la profilaxis de la influenza en niños y adultos a partir de los 6 meses de edad, especialmente en aquellos individuos que tienen mayor riesgo de tener complicaciones asociadas.<sup>3</sup>

FLUAZUR® se presenta como una suspensión estéril, de 0.5 ml, que viene en una jeringa pre-llenada (con vidrio tipo I), lista para inyectar, con o sin aguja en paquetes de 1 ó 10 unidades. Esta formulación contiene antígeno de HA (15 µg de HA para cada una de las tres cepas recomendadas por la OMS) y antígeno de NA.<sup>3</sup>

Estudios clínicos han demostrado que FLUAZUR® es bien tolerada cuando se la compara con otras vacunas contra la influenza de subunidad, con vacunas a virus fraccionado y con vacunas a virus completo, y además mantiene la inmunogenicidad constante.<sup>1,6</sup> FLUAZUR® fue autorizada por primera vez en Italia (1986) para ser utilizada en individuos de  $\geq 6$  meses de edad. Esta autorización se extendió después a otros países y en la actualidad FLUAZUR® está patentada en 18 países de la UE y (en total) en más de 50 países alrededor del mundo. Desde 1986, se han distribuido más de 97 millones de dosis con un perfil de tolerabilidad muy favorable de acuerdo con los datos de vigilancia de postmarketing.<sup>1</sup> Un estudio reciente de fase 3 , controlado y multicéntrico, con observador ciego, randomizado, que se llevó a cabo en participantes sanos entre 3 -64 años (n=1893) demostró la baja tasa de eventos adversos para los individuos que recibían FLUAZUR® (n=1262), confirmando de este modo los hallazgos de reactogenicidad previos (figura 1).<sup>23</sup>

**FIGURA 1: RECOPIACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS LUEGO DE DOS DOSIS (3-8 AÑOS) O DE UNA DOSIS ÚNICA (9-64 AÑOS) DE LA VACUNA<sup>23</sup>**



## 4.2. FLUAZUR®: PROCESO DE PRODUCCIÓN

FLUAZUR® se fabrica de acuerdo con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura y cumpliendo con las guías de la Farmacopea Europea para este tipo de vacuna. La fabricación se realiza a partir de un ensamblaje aséptico, donde tanto el equipamiento como las soluciones que están en contacto con el producto final están esterilizados. Los niveles de carga biológica (una medida de estabilidad) son monitoreados durante todo el proceso de producción.<sup>1</sup>

El proceso de producción de antígenos consta de los siguientes pasos (figura 2):

1. Producción del master y de las semillas de trabajo 2
2. Producción del virus completo
3. Purificación del virus completo
4. Solubilización de HA y de NA
5. Preparación de las cosechas del pool monovalente

FIGURA 2: PROCESO DE PRODUCCIÓN DE ANTÍGENOS<sup>1</sup>



Los antígenos de las tres cepas diferentes de las vacunas se formulan después a modo de una suspensión estéril para inyección. Los antibióticos (kanamicina y sulfato de neomicina), el polisorbato 80, el bromuro de cetiltrimetilamonio (CTMA) y el formaldehído se utilizan también durante el proceso de fabricación y algunas trazas pueden llegar e estar presentes en el producto final.

### **FLUAZUR® NO CONTIENE TIOMERSAL O PRESERVATIVO ALGUNO**

De acuerdo con la guía de la Agencia de Medicinas Europea (EMA, según las siglas en inglés) en relación al uso de Tiomersal (un compuesto de mercurio) y siendo extremadamente cauteloso a pesar de la falta de evidencia científica que apoye esta preocupación relacionada con la seguridad pública,<sup>24</sup> se desarrolló una vacuna FLUAZUR® libre de tiomersal en el año 2003.<sup>13</sup> Esta vacuna de FLUAZUR® libre de Tiomersal demostró tener perfiles de tolerabilidad e inmunogenicidad similares a los de la vacuna de FLUAZUR® patentada anteriormente.<sup>13</sup>

### 4.3. FLUAZUR®: PUREZA

Las vacunas de subunidad como FLUAZUR® representan el tipo más puro de vacuna inactivada en relación al contenido de proteínas extrañas y de ADN residual.<sup>11</sup>

Estudios clínicos han confirmado la alta pureza constante de FLUAZUR® al compararla con otras vacunas de subunidad o a virus fraccionado (split-virion).<sup>11,12</sup> En un estudio que evaluaba tres vacunas de subunidad y dos vacunas a virus fraccionado en relación a varios criterios de pureza (tabla 1), FLUAZUR® alcanzó el puntaje más alto en los últimos tres de los cinco años que duró el estudio (2001-2006; figura 3).<sup>11</sup> De manera adicional, los componentes virales de las nucleoproteínas y de las proteínas de la matriz viral no se detectaron mediante el método de electroforesis en el gel de sulfato de dodecil poliacrilamida sódico (SDSPAGE, según las siglas en inglés) para la vacuna de FLUAZUR® fabricada para la temporada de influenza 2005-2006 (tabla 2).<sup>11</sup> La vacuna de FLUAZUR® fabricada entre 2 001-2006 contenía antígenos de HA para las tres cepas de la vacuna en cantidades que alcanzaban los criterios requeridos.<sup>11</sup>

**TABLA 1: CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA PUREZA DE UNA VACUNA Y PUNTAJE ASIGNADO<sup>11</sup>**

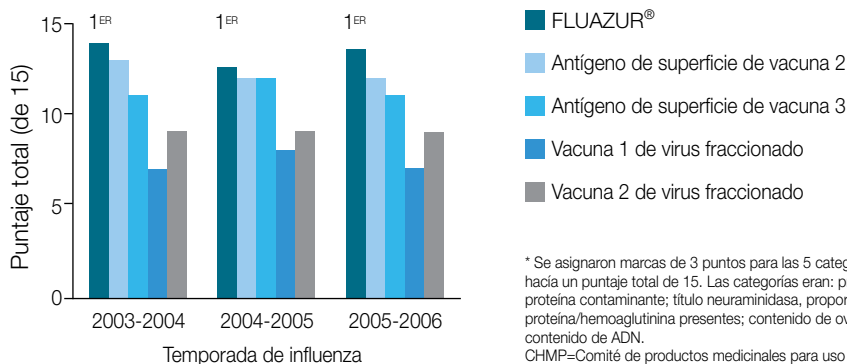
Criterios serológicos	Criterios de evaluación	Puntaje
Pureza analizada según SDS-PAGE	Presencia de nucleoproteínas y bandas en la matriz	1
	Presencia de nucleoproteínas o bandas en la matriz	2
	Ausencia de nucleoproteínas y bandas en la matriz	3
Título de neuraminidasa	0-100 MIU/ml	1
	101-200 MIU/ml	2
	>200 MIU/ml	3
Porcentaje de proteínas totales: hemaglutinina presente	>40 µg/dosis	1
	20-40 µg/dosis	2
	0-20 µg/dosis	3
Contenido de ovalbúmina	>270 ng/ml	1
	136-270 ng/ml	2
	0-135 ng/ml	3
Contenido de ADN	>0.1 µg/ml	1
	0.01-0.1 µg/ml	2
	<0.01 µg/ml	3

Puntaje=1, baja calidad; 2, calidad media; 3, alta calidad.

SDS-PAGE, gel de electroforesis de sulfato de dodecil poliacrilamida sódico. Los puntajes se asignaron basándose en el rango de valores del desempeño de la vacuna contra la influenza de la temporada 2005-2006.

## FLUAZUR® DEMUESTRA ALTO NIVEL DE PUREZA DE MANERA CONSTANTE COMPARADA CON OTRAS VACUNAS A VIRUS FRACCIONADO Y DE ANTÍGENO DE SUPERFICIE

FIGURA 3: EVALUACIÓN DE LOS PUNTAJES DE PUREZA PARA VACUNAS CONTRA LA INFLUENZA, TRES DE SUBUNIDAD Y DOS A VIRUS FRACCIONADO PARA LA TEMPORADA DE INFLUENZA 2003-2006. <sup>11</sup>



Se otorgaron hasta un máximo de tres puntos en cada una de las cinco categorías, dando un puntaje total de 15 (ver tabla 8). Los datos corresponden a la formulación de FLUAZUR® actual que no contiene Tiomersal.

TABLA 2: EVALUACIÓN DE PUREZA DE LAS VACUNAS CONTRA LA INFLUENZA FABRICADAS PARA LA TEMPORADA DE INFLUENZA 2005-2006. <sup>11</sup>

Vacuna	Pureza analizada por SDS-PAGE		Título de NA MUI/mL	HA (µg/dose)			Ovoalbúmina ng/mL	Endotoxinas UI/mL	Proporción proteínas: HA µg/dose	Contenido de ADN µg/mL	Tiomersal µg/mL (ppm)
	NP	MP		H3N2	B	H1N1					
FLUAZUR®	X	X	106,4	17	16	16	103,2	< 1	18,3	0,0017	ND
Subunidad vacuna 2	✓	X	165,2	16	17	15	10,0	< 1	22	0,007	ND
Subunidad vacuna 3	X	X	327,8	16	15	16	401,7	1.590	47	0,0014	ND
Virus fraccionado vacuna 2	✓	✓	54,6	17	15	16	42,3	< 1	57,5	0,2135	0,647
Virus fraccionado vacuna 3	✓	X	73,1	16	16	17	127,7	1.060	44	0,0623	ND

HA, Hemaglutinina; MP, matriz proteica; NA, neuraminidasa; ND, no detectada; NP, nucleoproteína; SDS-PAGE, gel de electroforesis de sulfato de dodecil poliacrilamida sódico; ✓=presente; X=ausente

Todos los materiales que se utilizan en la fabricación de FLUAZUR® están libres de cualquier material contaminado que pueda transmitir agentes de la encefalopatía transmisible espongi-forme (ETE). Los huevos son los únicos materiales derivados de animales utilizados desde el primer momento de la fabricación y no existe evidencia alguna que estos posean algún riesgo de contaminación.<sup>25,26</sup>

#### **4.4. FLUAZUR®: DOSIS Y ADMINISTRACIÓN<sup>3</sup>**

FLUAZUR® está indicada para la profilaxis de la influenza en individuos mayores de 6 meses de edad, en especial en aquellos que tienen riesgo aumentado de padecer complicaciones asociadas. En adultos y niños  $\geq$  36 meses de edad se debe administrar una dosis de 0.5 ml. A los niños que estén entre los 6-35 meses de edad, se les puede administrar una dosis de 0.25 ml ó una dosis de 0.50 ml, no obstante los datos clínicos para este grupo son limitados. Los niños que no hayan sido vacunados previamente (vírgenes de inmunizaciones) deberán recibir una segunda dosis a las 4 semanas de haber recibido la primera para lograr una mayor respuesta inmunológica. Se debe administrar FLUAZUR® por medio de una inyección subcutánea profunda o intramuscular. Nunca debe administrarse esta vacuna de manera endovascular.<sup>3</sup>

#### **4.5. FLUAZUR®: EXPERIENCIA CLÍNICA**

FLUAZUR® se patentó por primera vez en Italia en 1986. A la fecha, se realizaron 47 estudios clínicos que fueron patrocinados en los cuales aproximadamente 6.500 sujetos recibieron la vacuna.

Sumado a esto, un total de 2.630 individuos ancianos recibieron FLUAZUR® como parte de la Fase IV del ensayo clínico llamado: Studio per la Valutazione degli Eventi avversi della Vaccinazione Antinfluenzale (SVEVA).<sup>1,6</sup> Por lo tanto, más de 10,000 individuos recibieron FLUAZUR® en estudios clínicos durante los años 2005-2006.

#### **4.6. FLUAZUR®: SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD**

FLUAZUR® demostró poseer un perfil de tolerabilidad constante por más de 20 años.<sup>1</sup> Las reacciones adversas locales más comunes, que ocurren en 1/100 a 1/10 de los individuos que reciben FLUAZUR®, incluyen induración, eritema, dolor y edema del sitio de inyección, los cuales son todos de características leves y transitorias. Las posibles reacciones sistémicas incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, fatiga, dolor de cabeza, sudoración y artralgias. Las reacciones sistémicas generalmente ceden dentro de 1-2 días sin que sea necesario instalar tratamiento. En el Resumen de las Características del Producto FLUAZUR® se incluye una lista con las posibles reacciones adversas.<sup>3</sup>

Los eventos adversos (AEs) que se recibieron a modo de informe espontáneo en el período de vigilancia postmarketing también indican que la vacuna posee un perfil de seguridad aceptable. Estos informes demostraron que los rashs cutáneos generalizados son poco comunes (1/100-1/1000), y que la neuralgia, las parestesias, las convulsiones febriles, la

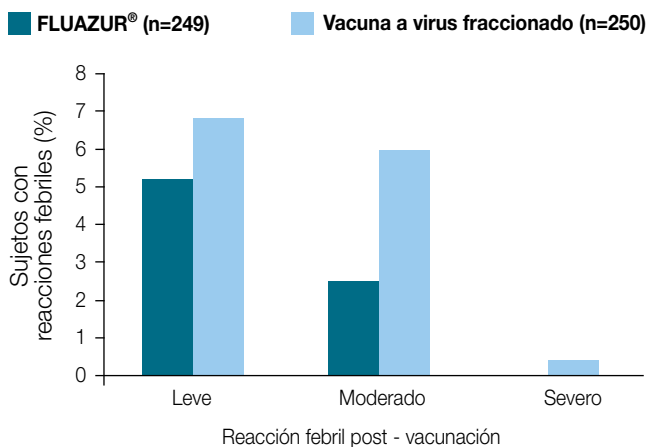
trombocitopenia transitoria y las reacciones alérgicas son raras (1/1.100-1/10 000). Por último, las vasculitis con compromiso renal transitorio y los trastornos neurológicos (como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré) son muy raros (1/1.100 – 1/100.000).<sup>3</sup>

Desde 1997 hasta mediados de 2007, las ventas mundiales de FLUAZUR® alcanzaron las casi 73 millones de dosis. Los datos de vigilancia de postmarketing encontraron que la frecuencia de AEs únicos informados era compatible con la esperada de los informes espontáneos.<sup>1</sup> Durante este período de evaluación, el Departamento de Vacunas y Diagnóstico de Novartis, recibió un total de 229 informes espontáneos (977 reacciones adversas únicas a las drogas, en total), lo que arrojaba un promedio de 3.3 síntomas por caso. Durante la temporada de influenza entre Septiembre de 2006 y Abril de 2007, Novartis recibió 87 informes espontáneos en relación a los 10 millones de dosis de FLUAZUR® distribuidas.<sup>1</sup>

#### 4.6.1. FLUAZUR® TOLERABILIDAD EN NIÑOS

Los diferentes estudios clínicos han establecido un perfil favorable de tolerabilidad de FLUAZUR® en niños.<sup>2,14</sup> Un estudio randomizado, de doble ciego, que se llevó a cabo en niños (n=4 99; edades 6-12 años) demostró la mejor tolerabilidad de FLUAZUR® al compararla con las vacunas a virus fraccionado (figura 4).<sup>2</sup> FLUAZUR® se asoció con muchos menos casos de fiebre (n=19) que la vacuna comparativa utilizada de tipo virus fraccionado (n=33; P < 0.05).<sup>2</sup>

**FIGURA 4: TASA DE REACCIÓN DE FIEBRE POSTVACUNACIÓN EN NIÑOS ENTRE 6-12 AÑOS DE EDAD<sup>2</sup>**

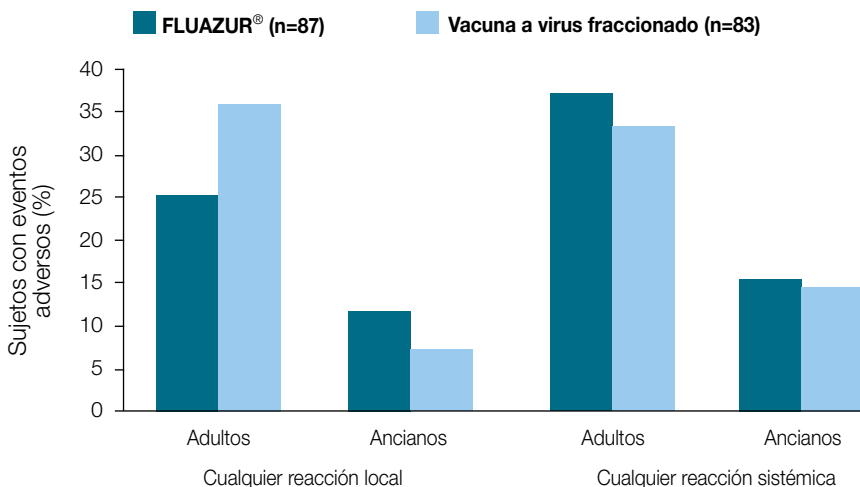


FLUAZUR® fue bien tolerado en niños de riesgo con asma.<sup>14</sup> De los 95 niños con asma moderado o severo, sólo tres de ellos informaron movimientos de miembros restringido, posiblemente debido dolor en el sitio de aplicación, luego de la vacunación con FLUAZUR®. Todos los niños afectados tenían  $\leq 30$  meses de edad, y la movilidad se recuperó dentro de las 12 horas. No se informó ningún otro tipo de evento adverso y ninguno de los niños presentó fiebre dentro de las 48 horas post vacunación. Más importante aún, la inmunización con FLUAZUR® no exacerbó el asma en los niños.<sup>14</sup>

#### 4.6.2. FLUAZUR® TOLERABILIDAD EN ADULTOS Y ANCIANOS

En un estudio clínico comparativo realizado en dos centros, los adultos entre 18-60 años de edad fueron asignados de manera randomizada para recibir una única dosis de FLUAZUR® o una vacuna a virus fraccionado (split-virion), con formulaciones de 1999-2000.<sup>5</sup> Un porcentaje bajo de los individuos tuvo reacciones locales al vacunarse con FLUAZUR® comparado con el grupo que utilizó la vacuna a virus fraccionado, mientras que las reacciones sistémicas fueron similares (figura 5).<sup>5</sup>

FIGURA 5: FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS EN ADULTOS (ENTRE 18-60 AÑOS)<sup>5</sup>



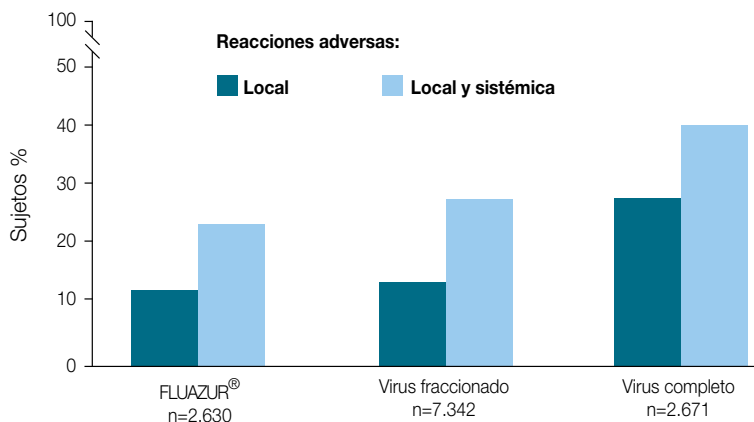
Un incremento de hasta 10 veces en los informes de los eventos adversos durante la temporada de influenza de 1995-1996 que estaba aparentemente asociada a dos lotes específicos de la vacuna a virus fraccionado que se había fabricado recientemente, hizo que el ensayo clínico de origen italiano denominado SVEVA evaluara la seguridad de la inmunización contra la influenza en los ancianos.<sup>6</sup>

El estudio SVEVA tenía como objetivo comparar los perfiles de seguridad de todas las vacunas contra la influenza que estaban disponibles en el mercado italiano en ese momento (virus completo, a virus fraccionado y vacunas de subunidad). El estudio incluyó un monitoreo cercano de los eventos adversos que seguían a la administración de la vacuna. El tipo de vacuna que cada individuo recibía quedaba a consideración de las autoridades locales de salud, las que podían elegir cualquiera de las vacunas aprobadas disponibles en el mercado en ese momento. El número de individuos que recibía cada una de las preparaciones únicas reflejaba de este modo la distribución normal de las vacunas en Italia.<sup>6</sup>

Este gran estudio que se llevó a cabo durante la temporada 1996-1997 evaluó un total de 16.714 individuos. Las edades estaban entre los 65-101 años (promedio 73 años). La mayoría (83 %) habían sido vacunados contra la influenza durante la temporada anterior. Se tomó FLUAZUR® como la vacuna de referencia para realizar el análisis de datos dado que era la vacuna que se utilizaba con mayor frecuencia entre aquellos individuos que presentaban la tasa más baja de eventos adversos.<sup>6</sup>

Los datos de seguridad se recolectaron de 16.637 sujetos. De estos, 6.624 recibieron una vacuna de subunidad, 7.342 recibieron una vacuna a virus fraccionado y 2.671 recibieron una a virus completo. FLUAZUR® se utilizó en 2.630 individuos.<sup>1,6</sup> Los eventos adversos totales (locales y sistémicos) y los eventos adversos locales fueron menores para FLUAZUR® que para el resto de las vacunas contra la influenza de subunidad, a virus completo y de tipo virus fraccionado (figura 6).<sup>1,6</sup>

**FIGURA 6: FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS (LOCALES Y SISTEMICOS) EN LOS ANCIANOS (≥ 65 AÑOS DE EDAD)<sup>6</sup>**

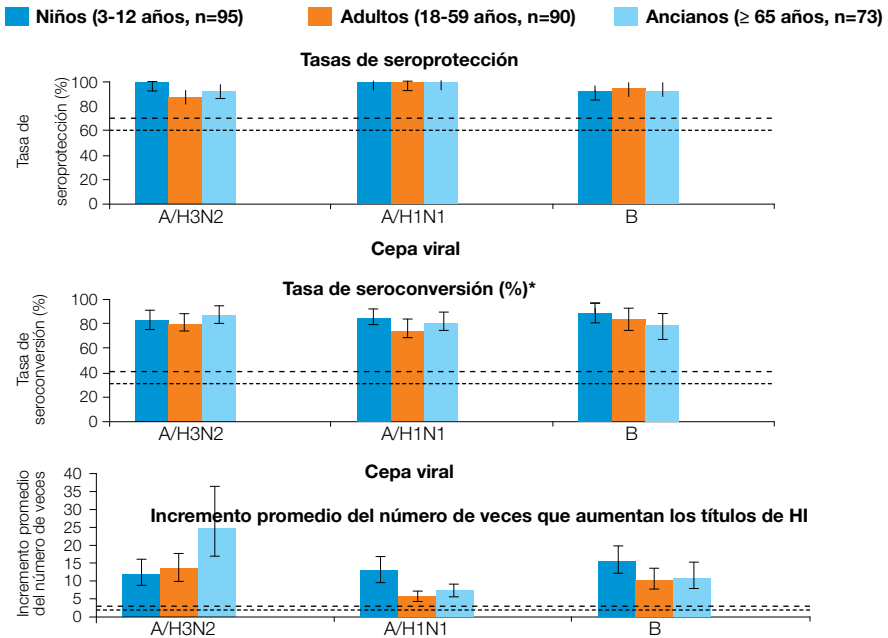


**FLUAZUR® TIENE UN PERFIL DE TOLERABILIDAD FAVORABLE COMPARADA CON LAS VACUNAS DE SUBUNIDAD Y A VIRUS COMPLETO**

## 4.7. FLUAZUR®: INMUNOGENICIDAD

### 4.7.1. DATOS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE INMUNOGENICIDAD

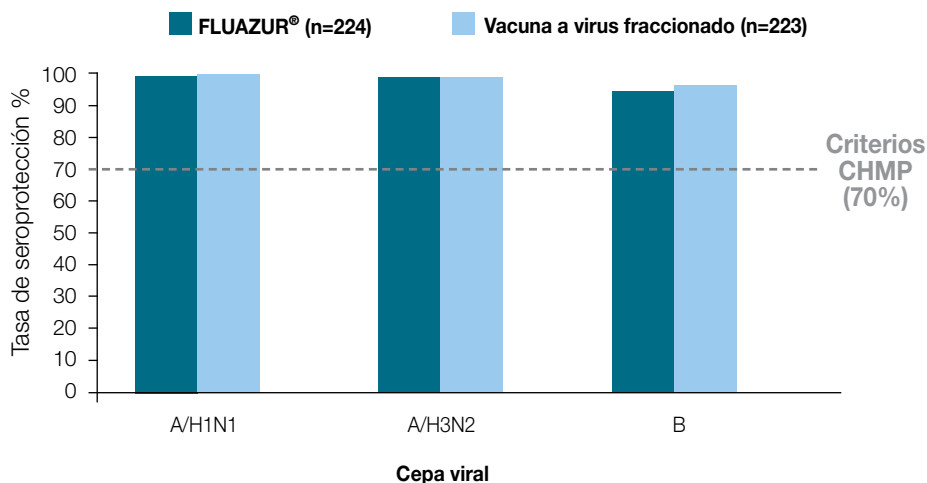
Numerosos estudios clínicos han demostrado que FLUAZUR® satisface de manera constante los criterios de inmunogenicidad de las vacunas contra la influenza del CHMP.<sup>1,27</sup> La seroprotección inducida por FLUAZUR® se evalúa por lo general a las 2-3 semanas después de la vacunación. La duración de la inmunidad postvacunación a las cepas homólogas o a aquellas cepas relacionadas de manera cercana con las cepas de las vacunas es por lo general de 6-12 meses.<sup>3</sup> Los resultados de un ensayo clínico reciente que se condujo en niños (3-12 años de edad; n=95), adultos (18-59 años de edad; n=90) y ancianos (≥ 60 años de edad; n=73) durante la temporada de influenza 2005-2006 se reflejan en la figura 7.<sup>2,8</sup> FLUAZUR® alcanzó los criterios de CHMP para los tres subtipos virales.



## 4.7.2. INMUNOGENICIDAD DE FLUAZUR® EN NIÑOS

Un estudio randomizado, doble ciego, que se llevó a cabo entre niños (entre 6-12 años de edad) durante la temporada de influenza 2001-2002, demostró que FLUAZUR® indujo tasas de seroprotección similares para todas las cepas de las vacunas al compararla con una vacuna a virus fraccionado. (figura 8).<sup>2</sup>

**FIGURA 8: FLUAZUR® PROVEE TASAS DE SEROPROTECCIÓN SIMILARES A LAS DE UNA VACUNA A VIRUS FRACCIONADO<sup>2</sup>**

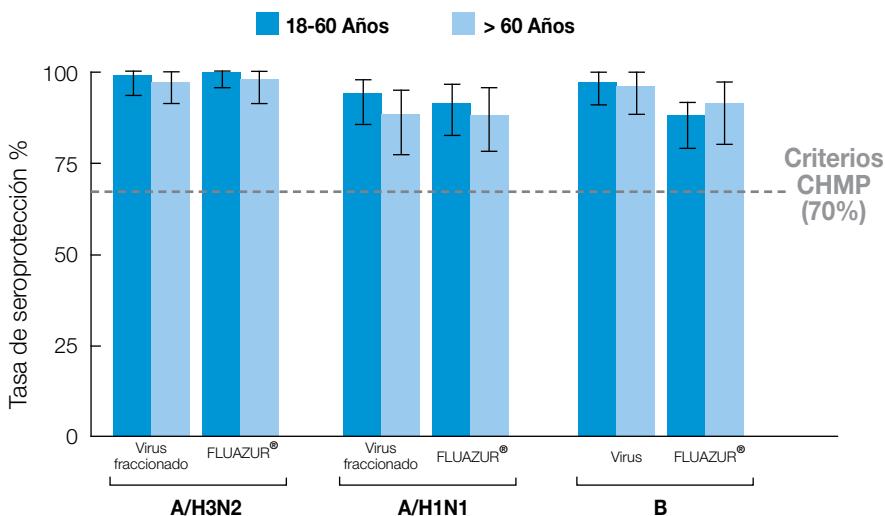


En un estudio pequeño con una cohorte de 29 infantes inmunológicamente vírgenes (edades entre 6-18 meses), FLUAZUR® generó una mejor respuesta de anticuerpos al compararla con una vacuna inactivada contra la influenza de tipo virus fraccionado.<sup>29</sup> Con dos dosis de FLUAZUR® o un esquema de vacunación con una vacuna de virus fraccionado se alcanzaban tasas de seroprotección estimadas de entre un 57% y un 68%, dependiendo de la cepa viral.<sup>29</sup>

## 4.7.3. INMUNOGENICIDAD DE FLUAZUR® EN ADULTOS Y ANCIANOS

En un estudio comparativo de dos centros, se asignaron de manera randomizada 344 adultos para recibir una dosis única de FLUAZUR® o una vacuna contra la influenza a virus fraccionados (split-virion) con formulaciones del 1999-2000. Los grupos de estudio se subdividieron en adultos con edades entre 18-60 años y ancianos (>60 años de edad). Tanto FLUAZUR® como la vacuna utilizada como comparativa generaron tasas de seroprotección similares en adultos y ancianos (figura 9).<sup>5</sup>

**FIGURA 9: TASA DE SEROPROTECCIÓN PARA FLUAZUR® Y UN COMPARADOR A VIRUS FRACCIONADO EN ADULTOS (ENTRE 18-60 AÑOS) Y ANCIANOS (> 60 AÑOS)<sup>5</sup>**



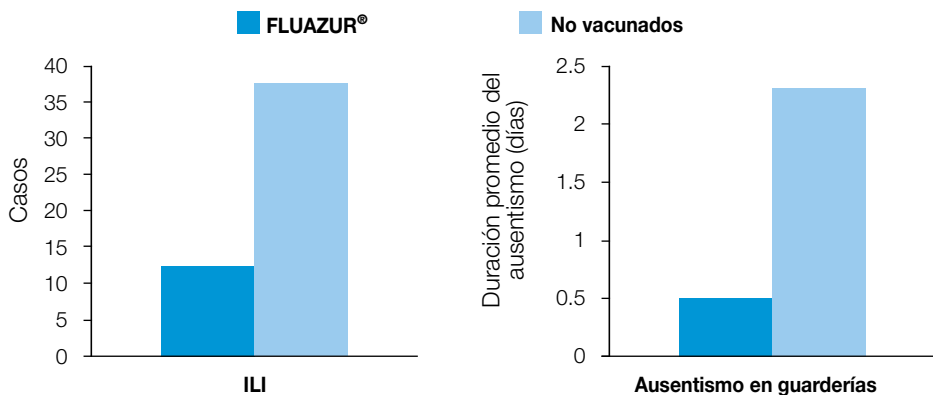
#### 4.8. EFECTIVIDAD DE FLUAZUR® EN NIÑOS Y ADULTOS

Un estudio randomizado de FLUAZUR® en 344 niños (1-6 años de edad) demostró la efectividad de FLUAZUR® para prevenir las infecciones respiratorias.<sup>4</sup> Entre Octubre de 1995 a Abril de 1996, 177 niños recibieron dos dosis de FLUAZUR® mientras que 167 no recibieron inmunización. La vacuna contenía antígenos de superficie con alto grado de purificación pertenecientes a las cepas símil A/Johannesburg/33/94 (H3 N2), símil A/ Singapore/6/86 (H1N1) y símil B/Beijing/184/93 de acuerdo con las recomendaciones de la OMS para esa temporada de influenza. Los síntomas que eran consistentes con infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior y con enfermedad alérgica se presentaron en 16 y en 12 niños respectivamente, con igualdad de frecuencias en las cohortes vacunadas y las no vacunadas en el momento de la inmunización. Este fue el informe del estudio:

- Seroconversión ( $\geq 4$  veces de incremento en el título de anticuerpos) en los 17 niños vacunados que fueron testeados.<sup>4</sup>
- Sólo un 12.4% de los niños pertenecientes al grupo vacunados experimentaron una ILI (Influenza Like Illness), mientras que el porcentaje de niños dentro del grupo no inmunizado que informó una ILI fue del 37.7% (figura 10).<sup>4</sup>
- La efectividad de la vacuna (reducción en la incidencia de ILI) fue del 67% (95% intervalo de confianza [CI] 0.59-0.74) (figura 10).<sup>4</sup>
- No se observaron episodios de otitis media en los niños vacunados vs. 3 episodios en el grupo que no estaba inmunizado.<sup>4</sup>

- La duración promedio del ausentismo en las guarderías fue inferior en aquellos niños que se habían vacunado (0.5 días vs. 2.3 días,  $P < 0.001$ ) (figura 10).<sup>4</sup>
- 62 de 63 niños que no habían recibido inmunización (98.4 %) contra la influenza estuvieron ausentes de las guarderías por más de 4 días, comparado con sólo 9 de 22 (40.9%) de los niños vacunados contra la influenza.<sup>4</sup>

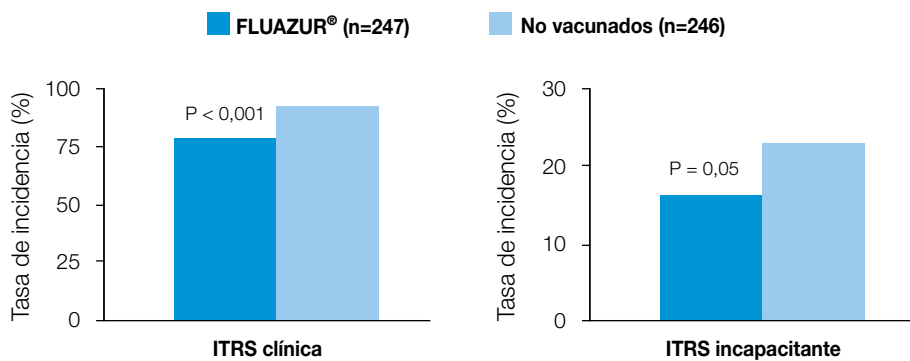
**FIGURA 10: FLUAZUR® DISMINUYÓ LA INCIDENCIA DE ILI Y AUSENTISMO DE LAS GUARDERÍAS EN NIÑOS (EIDADES ENTRE 1-6 AÑOS)<sup>4</sup>**



Reducir las tasas de ILI y sus complicaciones asociadas a través de la vacunación puede redundar en beneficios tanto de salud como económicos importantes. Esto incluye la disminución en los días de ausentismo laboral, la utilización de los sistemas de salud y el costo que esto implica.<sup>30</sup>

Los resultados de un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado, demostraron que la vacunación con FLUAZUR® en empleados adultos sanos puede reducir el ausentismo laboral a causa de infecciones en el tracto respiratorio superior (ITRSs) (definidas como dolor de garganta, fiebre y tos que duraban >24 horas).<sup>31</sup> El estudio incluyó 493 empleados que trabajaban en un Banco de la ciudad de Medellín, en Colombia, y que fueron randomizados para recibir FLUAZUR® o placebo entre Febrero y Marzo de 1997. La incidencia anual acumulativa de los episodios de ITRS se redujo de manera significativa en el grupo de los individuos vacunados (78.5% vs. 91.5% en el grupo de los no vacunados: 14 % reducción; riesgo relativo [RR]=0.86, 95 % CI=0.80-0.93). Los episodios de ITRS que causaban algún tipo de incapacidad, que llevaban al ausentismo laboral, también fueron reducidos de manera significativa en el grupo vacunado (15.8% vs. 22.8% para los sujetos no vacunados, RR=0.69, 95% CI=0.48-1.0) (figura 11).<sup>31</sup> La evidencia de protección frente a los ITRS estaba aumentada en los individuos vacunados durante las épocas actividad de influenza estacional confirmada (Mayo a Octubre).<sup>31</sup>

**FIGURA 11: FLUAZUR® REDUJO LA INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN AGUDA DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR (ITRS) EN ADULTOS.<sup>31</sup>**



**FLUAZUR® PUEDE REDUCIR EL AUSENTISMO LABORAL PROVOCADO POR LAS ITRS**

## 5. FLUAZUR®: CONCLUSIONES

- FLUAZUR® es una vacuna inactivada contra la influenza, de tercera generación, altamente purificada, con presencia de antígeno de superficie (subunidad), y con trayectoria probada.<sup>1,3</sup>
- FLUAZUR® provee inmunidad consistente y tasas de seroprotección comparables a las que presentan las vacunas a virus fraccionado.<sup>2,4,5,29</sup>
- FLUAZUR® demostró poseer un perfil de seguridad e inmunogenicidad constante por más de 20 años.<sup>3</sup>
- FLUAZUR® no contiene Tiomersal ni conservantes (preservantes).<sup>13</sup>
- FLUAZUR® muestra un perfil de tolerabilidad favorable cuando se la compara con las demás vacunas de subunidad, las de virus fraccionado y las vacunas a virus completos y es adecuada para proteger tanto a niños como a adultos sanos.<sup>4,6,14</sup>
- FLUAZUR® puede utilizarse también en ancianos y otros individuos dentro del grupo de alto riesgo.<sup>6,14</sup>

## REFERENCIAS

1. Novartis Vaccines. Data on file, 2008.
2. Dong PM, Li YQ, Zheng TZ, et al. Comparative study on safety and immunogenicity between influenza subunit vaccine and split vaccine. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2003; 24 (7):570-573.
3. Novartis Vaccines. Agrippal summary of product characteristics, 2008.
4. Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(2):157-162.
5. Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y, et al. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B Aires)*. 2003;63(3):197-204.
6. Spila-Alegiani S, Salmasso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. *Vaccine*. 1999;17(15-16):1898-1904.
7. Fiore AE, Shay DK, Broder K. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59 (RR-8):1-62.
8. Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
9. Oshitani H, Saito R, Seki N, et al. Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term-care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A (H3 N2 ) epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(11):728-730.
10. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12): 889-896.
11. Ginanneschi L, Bardell F, Becherucci C, Brugnotti M, Battisti E, Mattii D. Comparative studies of the purity of AGRIPPAL with four other influenza vaccines. Poster presented at International Vaccines for the World Congress. 18-20-OCT-06.
12. Chaloupka I, Schuler A, Marschall M, Meier-Ewert H. Comparative analysis of six European influenza vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(2):121-127.
13. Toneatto D, Bugarini R, Corbellini B, Penlington M, Vaccina D, Minutello A. Thiomersal removal: effects on the safety and immunogenicity of the Chiron influenza vaccines AGRIP-PAL and FLUAD. *Intl cong ser* 2004;1263:457-460.

14. Ghirga G, Ghirga P, Rodino P, Presti A. Safety of the subunit influenza vaccine in asthmatic children. *Vaccine*. 1991;9(12):913-914.
15. Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW, et al. Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(6):569-574.
16. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355(1):31-40.
17. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(S10):S207-S210.
18. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-186.
19. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-1340.
20. Lattanzi M, Rappuoli R. Novel vaccination strategies. In: Kaufmann SHE, Lambert P-, eds. *The Grand Challenge for the Future. Vaccines for Poverty-Related Diseases from Bench to Field*. Basel: Birkhauser; 2005:77-98.
21. Plotkin SA, Plotkin SL. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
22. Centers for Disease Control (CDC). Estimates of influenza vaccination target population sizes in 2006 and recent vaccine uptake levels. Available at: [www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/pdf/targetpopchart.pdf](http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/pdf/targetpopchart.pdf). Accessed on 29-AUG-08.
23. Fragapane E, Groth N, Hilbert Anke HA, Casula D, Tregnahi M. Safety, tolerability and immunogenicity of two trivalent subunit inactivated influenza vaccines: a phase 3, observer-blind, randomized, controlled multicenter study. poster to be presented at the 3rd European Conference for Influenza. Villamoura, Portugal. 14-17-SEP-08.
24. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). EMA public statement on thiomersal in vaccines for human use - recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines. Doc ref: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted. Available at: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf). Accessed on 25-JUL-08.

25. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Estimating risks for vCJD in vaccines using bovine-derived materials. Available at: [www.fda.gov/cber/bse/risk.htm](http://www.fda.gov/cber/bse/risk.htm). Accessed on 19-AUG-08.
26. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Questions and answers on bovine spongiform encephalopathies (BSE) and vaccines. EMA/CPMP/BWP/819/01. 24-APR-01. Available at: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/081901en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/081901en.pdf). Accessed on 19-AUG-08.
27. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. 12-MAR-97. Available at: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf). Accessed on 13-JUN-08.
28. Zhu FC, Zhou W, Pan H, et al. Safety and immunogenicity of two subunit influenza vaccines in healthy children, adults and the elderly: a randomized controlled trial in China. *Vaccine*. 2008;26(35):4579-4584.
29. Donatelli I, Zannolli R, Fuiano L, Biasio LR. Influenza vaccine in immunogenically naive healthy infants. *Eur J Pediatr*. 1998;157(11):949-950.
30. Dille JH. A worksite influenza immunization program. impact on lost work days, health care utilization, and health care spending. *AAOHN J*. 1999;47(7):301-309.
31. Mesa Duque SS, Perez Moreno A, Hurtado G, Arbelaez Montoya MP. Effectiveness of an influenza vaccine in a working population in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;10(4):232-239.

## INFORMACIÓN SUCINTA

### FLUAZUR®

Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada  
Vacuna antigripal inactivada, antígeno de superficie

**Composición:** Una dosis (0,5 mL) de FLUAZUR® contiene: Ingredientes activos: antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivados con formaldehído a partir de las siguientes cepas: A/California/07/2009, NYMCX-181 (cepa análoga: A/California/07/2009 [H1N1]) 15 microgramos HA; A/Victoria/210/2009, NYMCX-187 (cepa análoga: A/Perth/16/2009 [H3N2]) 15 microgramos HA; B/Brisbane/60/2008, NYMC BX-35 (cepa análoga: B/Brisbane/60/2008) 15 microgramos HA. **Excipientes:** Cloruro de sodio; cloruro de potasio; potasio fosfato monobásico; sodio fosfato dibásico dihidratado; cloruro de magnesio; cloruro de calcio y agua para inyección. Esta vacuna cumple con los requisitos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (hemisferio sur) para la temporada 2011. **Forma farmacéutica y contenido:** Suspensión inyectable en jeringa pre-llenada. La vacuna se presenta en forma de líquido transparente. 1 jeringa pre-llenada de una dosis (0,5 mL). **Categoría farmacoterapéutica:** Vacuna antigripal. **Indicaciones:** Profilaxis de la gripe, particularmente en sujetos que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas. El uso de FLUAZUR® debe estar basado en recomendaciones oficiales. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes o a los residuos (por ejemplo huevos, proteínas de pollo, sulfato de neomicina y kanamicina, formaldehído, bromuro de cetrimetilammonio (CTAB) y polisorbato 80). Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda. **Precauciones en el modo de empleo:** Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso raro de que se produjesen reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna. En ningún caso FLUAZUR® deberá administrarse por vía intravascular. **Información importante sobre algunos de los componentes de FLUAZUR®:** FLUAZUR® no contiene más de 0,2 µg de ovalbúmina por cada dosis de 0,5 mL y 0,1 µg de ovoalbúmina por cada dosis de 0,25 mL. **Interacciones:** FLUAZUR® puede administrarse junto con otras vacunas. La vacunación se deberá llevar a cabo en diferentes extremidades del cuerpo. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse. Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores. Se han observado resultados positivos tras la vacunación antigripal en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA. La técnica del Western Blot permite identificar los falsos positivos de los resultados del método ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna. **Advertencias especiales:** La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos). **Embarazo y lactancia:** Los datos disponibles sobre la vacunación de mujeres embarazadas, sin bien son limitados, no indican efectos adversos sobre el feto o la madre atribuibles a la vacuna. El uso de esta vacuna puede ser tomado en consideración a partir del segundo trimestre de embarazo. En mujeres embarazadas con problemas clínicos que ven aumentando el riesgo por complicaciones debidas a la gripe, se aconseja la administración de la vacuna independientemente del período de embarazo. FLUAZUR® se puede usar durante la lactancia. **Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas:** No es probable que FLUAZUR® tenga algún efecto en la capacidad de conducir y usar máquinas. **Dosis, método y tiempo de administración:** - Adultos y niños de más de 36 meses de edad: 0,5 mL - Niños entre 6 y 35 meses de edad: los datos clínicos son limitados. Se han utilizado dosis de 0,25 mL o 0,5 mL. A los niños que no han sido previamente vacunados se les deberá administrar una segunda dosis después de transcurrido un intervalo mínimo de 4 semanas. Si va a administrarse media dosis (0,25 mL), deseche la otra mitad del volumen (hasta la marca indicada en el cilindro de la jeringa) antes de la inyección. La vacuna se deberá administrar por vía intramuscular o subcutánea profunda. FLUAZUR® deberá estar a temperatura ambiente antes de ser inyectada. Agite antes de usar. **Sobredosis:** Es poco probable que una sobredosis tuviese algún efecto indeseable. **Efectos indeseables:** Como todos los medicamentos, FLUAZUR® puede tener efectos indeseables. **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos:** Los efectos indeseables han sido observados en los ensayos clínicos con la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000, <1/100); raras (≥ 1/10000, <1/1000); muy raras (< 1/10000), incluyendo informes aislados. **Alteraciones del sistema nervioso:** Frecuentes (≥ 1/100, <1/10); Cefalea\*. **Alteraciones dérmicas y del tejido subcutáneo:** Frecuentes (≥ 1/100, <1/10); Sudoración\* **Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo:** Frecuentes (≥ 1/100, <1/10); Dolor muscular (mialgia) y dolor de las articulaciones (artralgia)\* **Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración:** Frecuentes (≥ 1/100, <1/10); Fiebre, malestar, escalofríos, fatiga. Reacciones locales: enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis (moretones), induración\*. \*Estas reacciones habitualmente desaparecen tras 1-2 días sin necesidad de tratamiento. **Reacciones adversas notificadas durante la vigilancia postcomercialización:** Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia postcomercialización son, junto a las reacciones que también se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes: **Alteraciones de la sangre y del sistema linfático:** Trombocitopenia transitoria (reducción en las plaquetas de la sangre), linfadenopatía transitoria. **Alteraciones del sistema inmune:** Reacciones alérgicas, que raramente desencadenan en shock anafiláctico [los síntomas de la reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) son: hipotensión grave y repentina, aceleración o moderación del ritmo cardíaco, cansancio o debilidad insólitos, ansiedad, inquietud, pérdida de conciencia, dificultad de la respiración o de la deglución, prurito (especialmente de las plantas de los pies y de las palmas de las manos), urticaria con o sin angioedema (zonas cutáneas hinchadas y pruriginosas localizadas más frecuentemente en las extremidades, en los genitales externos y en la cara, sobre todo en la región de los ojos y de los labios), enrojecimiento del cutis (especialmente alrededor de las orejas), náusea, vómito, dolores abdominales como calambres, diarrea], angioedema. **Alteraciones del sistema nervioso:** Neuralgia (dolor en la zona en la que hay un nervio sensitivo), parestesia (sensación anormal como de quemadura, cosquilleo, ardor, etc.), convulsiones febriles, trastornos neurológicos como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré [inflamación aguda del sistema nervioso periférico (polineuropatía) resultante principalmente en problemas motores (parálisis)]. **Alteraciones vasculares:** Vasculitis raramente asociadas a implicación renal transitoria. **Alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo:** Reacciones generalizadas de la piel incluido prurito, urticaria o rash específico. Estos efectos indeseables usualmente son transitorios. Se recomienda consultar a un médico cuando aparezcan esos síntomas. Es importante informar al médico si se observa algún efecto indeseable que no se describe en el prospecto. **Validez y conservación:** No use el producto después de la fecha de vencimiento indicada en la caja. La información sobre el medicamento siempre se deberá mantener a disposición; por lo tanto, conserve la caja y el prospecto. FLUAZUR® se debe conservar en el refrigerador entre 2°C y 8°C. No congelar. Mantener la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. Conservar los medicamentos fuera del alcance y de la vista de los niños. Rev. 08/2008



Para mayor información contactar al  
Departamento Médico de Novartis Chile.  
Rosario Norte 615 - Piso 9, Las Condes.  
Fono 3500 200 Fax 220 6591.

**FLUAZUR®**  
VACUNA CONTRA LA INFLUENZA (ANTÍGENO DE SUPERFICIE INACTIVADO)