

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLU-M® Tetra ST [Vacuna antigripal (virus fraccionados, inactivados)]		
Forma farmacéutica:	Solución para inyección, IM		
Fortaleza:	-		
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 0,5 mL. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 0,5 mL cada uno.		
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ENTIDAD UNITARIA ESTATAL FEDERAL «INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE VACUNAS Y SUEROS Y FÁBRICA DE PRODUCCIÓN DE PREPARADOS BACTERIANOS DE SAN PETERSBURGO» DE LA AGENCIA FEDERAL MÉDICO-BIOLÓGICA (EUEF "IICVSSP" AFMB DE RUSIA), San Petersburgo, Federación de Rusia.		
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	- ENTIDAD UNITARIA ESTATAL FEDERAL "INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE VACUNAS Y SUEROS Y FÁBRICA DE PRODUCCIÓN DE PREPARADOS BACTERIANOS DE SAN PETERSBURGO" DE LA AGENCIA FEDERAL MEDICO-BIOLÓGICA (EUEF «IICVSSP» AFMB DE RUSIA), San Petersburgo, Federación de Rusia. Ingrediente farmacéutico activo Formulación - INSTITUTO LATINOAMERICANO DE BIOTECNOLOGÍA MECHNIKOV, S.A., Managua, Nicaragua. Llenado y envase		
Número de Registro Sanitario:	B-22-073-J07		
Fecha de Inscripción:	21 de noviembre 2022		
Composición:	Cada dosis de 0,5 mL contiene:		
	Hemaglutinina de SAN-013 A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09 - cepa análoga	15 µg	Ph.Eur. 10
	Hemaglutinina de IVR-227 A/Darwin/6/2021 (A/Darwin/9/2021) (H3N2) - cepa análoga	15 µg	Ph.Eur. 10
	Hemaglutinina de BVR-26 B/Austria/1359417/2021 (B/linaje/ Victoria) - cepa análoga	15 µg	Ph.Eur. 10
	Hemaglutinina de B/Phuket/3073/2013 (B/linaje Yamagata)	15 µg	Ph.Eur. 10

Tritón X-100,
Cloruro de sodio,
Fosfato disódico dodecahidrato,
Dihidrogenofosfato de potasio,
Agua para inyección

Plazo de validez: 12 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 a 8°C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

FLU-M® Tetra ST está indicada para la profilaxis de la gripe causada por los virus estacionales incluidos en la formulación de la vacuna.

La vacuna está indicada a partir de 6 los meses de edad.

La vacunación se realiza anualmente. La vacunación también puede ser realizada durante el período en que se incremente la morbilidad por gripe con carácter epidémico.

Contraindicaciones:

No debe realizarse la vacunación cuando la persona presente las siguientes condiciones:

- Antecedentes de reacciones alérgicas agudas a la administración de vacunas contra la gripe.
- Antecedentes de reacciones alérgicas agudas al huevo (ovoalbúmina u otras proteínas del huevo) y otros componentes de la vacuna.
- Antecedentes o reacción adversa previa (temperatura superior a 40 °C, edema e hiperemia en el sitio de inyección mayor de 8 cm de diámetro) o complicaciones desarrolladas luego de administración de alguna vacuna antigripal previamente.
- En caso de enfermedades infecciosas y no infecciosas agudas, exacerbación de enfermedades crónicas, la vacunación se debe realizar 2 - 4 semanas posteriores a la recuperación o durante la remisión.
- En caso de infecciones respiratorias virales agudas (IRVA) y enfermedades intestinales agudas, la vacunación se realizará después de la recuperación (remisión) de la enfermedad.

Precauciones:

Previo a la aplicación de la vacuna el personal médico responsabilizado con la vacunación, debe chequear la temperatura corporal de todas las personas a vacunar, ya que no deben ser vacunadas aquellas con una temperatura corporal superior a 37°C.

En los consultorios o vacunatorios donde se realiza la vacunación deben estar disponibles todos los equipos y medicamentos necesarios para tratar cualquier reacción adversa tras la

administración de la vacuna. La persona vacunada debe ser observada por personal médico durante los 30 minutos posteriores a la vacunación.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después (o incluso antes) de cualquier vacunación como reacción psicósomática al pinchazo con la aguja. En las instituciones hospitalarias donde se realiza la vacunación, debe de disponer de medidas y procedimientos para prevenir los traumas provocados por los desmayos y gestionar las reacciones relacionadas.

Es esencial seguir estas recomendaciones de dosificación y administración para asegurar la efectividad de la vacuna y minimizar los riesgos asociados. Antes de administrar FLU-M® Tetra ST, se debe verificar la idoneidad del paciente para recibir la vacuna, considerando su historial médico, alergias potenciales y posibles contraindicaciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No se debe administrar por vía intravenosa

El nombre y el número de lote de la vacuna que se va a administrar deben ser registrados para la trazabilidad del producto biológico en caso de una reacción adversa grave.

FLU-M® Tetra ST está diseñada para estimular la protección contra las cepas del virus de la gripe incluidas en la formulación de la vacuna.

La experiencia clínica acumulada luego de la aplicación de la vacuna FLU-M® Tetra (con tiomersal) en adultos, respalda el uso de FLU-M® Tetra ST (sin tiomersal), considerando que la eliminación de este excipiente no tiene repercusión clínica.

La vacunación con la vacuna tetravalente contra la gripe (virus fraccionados, inactivados) no garantiza la protección de la totalidad de las personas vacunadas, ya que depende de la respuesta inmune individual.

Debe ser administrada con precaución a personas con trombocitopenia o trastornos de la coagulación, ya que estas personas pueden sangrar tras la administración intramuscular.

Se recomienda inspeccionar visualmente la vacuna antes de su administración.

Efectos indeseables:

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se presenta de acuerdo con la clasificación de RAM de la OMS.

Los efectos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$, incluyendo los casos aislados).

Pacientes en edad pediátrica

En el curso de los ensayos clínicos, se evaluó la seguridad del uso de FLU-M® Tetra ST en 214 voluntarios de 6 a 35 meses, 214 voluntarios de 3 a 9 años y 420 voluntarios de 10 a 17 años inclusive. Durante el estudio, la vacuna FLU-M® Tetra ST fue bien tolerada, todas las reacciones evolucionaron favorablemente y no se registraron reacciones adversas graves. Las tablas 1, 2, 3 presentan todas las reacciones adversas registradas durante los ensayos clínicos.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en niños de 6 a 35 meses.

Las reacciones adversas por clase de sistemas y órganos MedDRA*	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Somnolencia	Frecuentes

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Reacciones en el lugar de la inyección (dolor, prurito, eritema) Malestar	Frecuentes
Reacciones en el lugar de la inyección (edema, extravasación) Llanto	Poco frecuentes
<i>Datos de laboratorio e instrumentales:</i>	
Temperatura corporal elevada	Poco frecuentes

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en niños de 3 a 9 años.

Las reacciones adversas por clase de sistemas y órganos MedDRA*	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Dolor de cabeza	Frecuentes
<i>Trastornos vasculares:</i>	
Hiperemia	Poco frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Diarrea	Poco frecuentes
<i>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Mialgias	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Reacciones en el lugar de la inyección (dolor, eritema)	Muy frecuentes
Reacciones en el lugar de la inyección (prurito, edema, extravasación) Malestar Pirexia	Frecuentes
Reacciones en el lugar de la inyección (induración) Astenia	Poco frecuentes

Tabla 3. Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en niños de 10 a 17 años.

Las reacciones adversas por clase de sistemas y órganos MedDRA*	Frecuencia
--	-------------------

Trastornos del sistema nervioso:	
Dolor de cabeza	Frecuentes
Trastornos oftalmológicos:	
Xeroftalmia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares:	
Hiperemia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Congestión nasal	Poco frecuentes
Disnea	
Eritema faríngeo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Hiperhidrosis	Poco frecuentes
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Mialgias	Frecuentes
Artralgias	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Reacciones en el lugar de la inyección (dolor, edema, eritema)	Frecuentes
Fatiga	
Reacciones en el lugar de la inyección (extravasación, induración)	Poco frecuentes
Sensación de mucho calor	
Pirexia	
Datos de laboratorio e instrumentales:	
Aumento de niveles de inmunoglobulina E (IgE) en la sangre	Frecuentes
Temperatura corporal elevada	Poco frecuentes

Estas reacciones adversas se desarrollan el día de la vacunación, normalmente se resuelven por sí solas en 1-3 días y no requieren tratamiento. El personal médico que realiza la vacunación debe llamar la atención de los pacientes, sus padres o representantes legales sobre el hecho de que si alguna de las reacciones adversas indicadas en las instrucciones se agrava o si ocurren otros efectos secundarios que no están indicados en las instrucciones, se debe informar al médico.

Durante el estudio, en la etapa I se registraron 264 eventos adversos (EA) en el grupo de 10 a 17 años vacunados con FLU-M® Tetra, 122 casos - 46,2%, en la etapa II (de 3 a 9 años) - 184 EA vacunados con FLU-M® Tetra 94 casos - 51,1%) y en la etapa III, 71 EA en el grupo 6 - 35 meses de

edad vacunados con FLU-M® Tetra, 34 casos - 47,9%).

El análisis de los datos mostró para todos los parámetros estudiados, los EA en los grupos de FLU-M® Tetra ST y la vacuna de comparación no diferían significativamente. Los EA se asociaron con cambios en los parámetros de laboratorio y el estado somático de los voluntarios.

Pacientes de edad de 18 a 60 años

Durante los ensayos clínicos, se evaluó la seguridad de FLU-M® Tetra ST en 349 voluntarios de edad de 18 a 60 años. Durante el estudio, se observó una buena tolerabilidad de la vacuna, todas las reacciones tuvieron un resultado favorable, no se registraron reacciones adversas graves ni severas. La tabla 4 muestra todas las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en personas de 18 a 60 años.

Las reacciones adversas por clase de sistemas y órganos MedDRA	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones:</i>	
Rinitis Herpes Simple Infección aguda del tracto respiratorio	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Dolor de cabeza	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</i>	
Inflamación de faringe	Frecuentes
Tos	Poco frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Dolor abdominal Diarrea	Poco frecuentes
<i>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Mialgias Artralgias	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Reacciones en el lugar de la inyección (hiperemia, dolor, induración, prurito, hinchazón) Aumento de la temperatura corporal Fatiga	Frecuentes
Sensación del cambio de la temperatura corporal Escalofríos Aumento de la sudoración Astenia	Poco frecuentes
<i>Datos de laboratorio e instrumentales:</i>	
Aumento de la velocidad de sedimentación globular Aumento de niveles de la proteína C reactiva	Frecuentes
Aumento de niveles de inmunoglobulina E (IgE) en la sangre Aumento de niveles de linfocitos Reducción del porcentaje de neutrófilos segmentados Reducción de niveles de glóbulos blancos Reducción de niveles de proteínas totales	Poco frecuentes

Aumento de niveles de la alanina aminotransferasa	
Aumento de niveles del aspartato aminotransferasa	

Las reacciones adversas se desarrollan el día de vacunación y por lo general desaparecen por sí solas entre 1-3 días después y no requieren tratamiento.

Durante el ensayo no se han registrado muertes, eventos adversos graves ni otros eventos adversos significativos a ser considerados de interés particular debido a su significación clínica.

En total, durante el período del ensayo se han registrado 348 EA en 120 voluntarios (26,7%), de los que 128 EA se registraron en 47 voluntarios (31,3 %) del grupo 1 (FLU-M® Tetra con conservante), 103 EA en 34 voluntarios (22,8 %) del grupo 2 (FLU-M® Tetra sin conservante). A veces un mismo voluntario podía desarrollar varias reacciones al mismo tiempo. En los primeros 7 días posteriores a la vacunación en el grupo de las personas vacunadas con FLU-M® Tetra con conservante se registraron 50 EA en 31 voluntarios (20,6%), en el periodo del día 8 al día 28 se registraron 78 EA en 27 voluntarios (18%) del grupo de los vacunados con la vacuna FLU-M® Tetra sin conservante, 43 EA en 25 voluntarios (16,8 %) y 60 EA en 20 voluntarios (13,4%), respectivamente.

El 91,4% de los EA registrados fueron de carácter leve, el 6,9% fueron de carácter moderado y el 1,7% de carácter grave. 34 casos (9,7 %) requirieron una terapia correctiva. El resultado del 99,4% de los EA fue "recuperación/resolución sin consecuencias". No se dispone de la información sobre el 0,6% restante.

Aunque se carece de datos clínicos, no puede excluirse la posibilidad de que se produzcan trastornos neurológicos y reacciones alérgicas (incluidas las reacciones inmediatas a la proteína de huevo y otros componentes de la vacuna).

El paciente debe ser informado de la necesidad de comunicar al médico cualquier reacción adversa especificada o no en estas instrucciones.

Pacientes de edad avanzada

Durante los ensayos clínicos, se evaluó la seguridad de FLU-M® Tetra STen 422 voluntarios mayores de 60 años. Durante el estudio, se observó una buena tolerabilidad de la vacuna, todas las reacciones tuvieron un resultado favorable, no se registraron reacciones adversas graves ni severas.

La tabla 5 muestra todas las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico.

Tabla 5: Reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos en personas mayores de 60 años.

Las reacciones adversas por clase de sistemas y órganos MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso:	

Dolor de cabeza	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Dolor en el lugar de la inyección	Frecuentes
Prurito, eritema, induración en lugar de la inyección	Poco frecuentes
Hipertermia	
Fatiga	
Astenia	
Escalofríos	
Aumento de sudoración	
Datos de laboratorio e instrumentales:	
Aumento de niveles de inmunoglobulina E (IgE) en la sangre	Poco frecuentes
Aumento de la velocidad de sedimentación globular	
Aumento de niveles de bilirrubina en sangre	

Las reacciones adversas se desarrollan el día de vacunación y por lo general desaparecen por sí solas entre 1-3 días después y no requieren tratamiento.

Aunque se carece de datos clínicos, no puede excluirse la posibilidad de que se produzcan trastornos neurológicos (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones, neuritis, encefalomiелitis) y reacciones alérgicas (incluidas las reacciones inmediatas a la proteína del huevo y otros componentes de la vacuna).

En total, se registraron 58 EA en 46 voluntarios (21,90%) del grupo de los vacunados con FLU-M® Tetra con conservante; 56 EA en 41 voluntarios (19,34%) del grupo de los vacunados con FLU-M® Tetra sin conservante. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la proporción de los voluntarios con EA ($p=0,615$) en ambos grupos.

La mayoría de los EA fueron de grado leve: 45 EA leves se observaron en 36 (17,14%) voluntarios del grupo de FLU-M® Tetra con conservante, 52 EA se observaron en 37 (17,45%) voluntarios del grupo de FLU-M® Tetra ST sin conservante. En consecuencia, 13, 4 y 10 EA fueron considerados de gravedad moderada. Durante el ensayo no se han registrado EA graves.

La mayoría de los EA terminaron en recuperación y no requirieron corrección terapéutica.

Se observaron las siguientes reacciones locales posteriores a la vacunación (independientemente de la evaluación de la relación del EA con el producto farmacéutico):

- Dolor en el sitio de la inyección: 8 voluntarios (3,81%) del grupo FLU-M® Tetra con conservante, 6 voluntarios (2,83%) del grupo FLU-M® Tetra ST sin conservante
- Eritema en el sitio de la inyección: 3 voluntarios (1,43%) del grupo FLU-M® Tetra con conservante, 1 voluntario (0,47%) del grupo FLU-M® Tetra ST sin conservante

- Induración en el sitio de la inyección: 1 voluntario (0,48%) del grupo FLU-M® Tetra con conservante, 1 voluntario (0,47%) del grupo FLU-M® Tetra ST sin conservante
- Picazón en el sitio de la inyección: 2 voluntarios (0,95%) del grupo FLU-M® Tetra con conservante, 2 voluntarios (0,94%) del grupo FLU-M® Tetra ST sin conservante
- Edema en el sitio de la inyección: 1 voluntario (0,48%) del grupo FLU-M® Tetra con conservante, 1 voluntario (0,47%) del grupo FLU-M® Tetra ST sin conservante

No hubo reacciones alérgicas a las vacunas en investigación.

El paciente debe ser informado de la necesidad de comunicar al médico cualquier reacción adversa especificada o no en estas instrucciones.

Posología y modo de administración:

La vacuna FLU-M Tetra se administra por vía intramuscular, y la dosis varía según el grupo de edad del paciente como se describe a continuación:

1. Niños de 6 a 35 meses de edad:
 - Dosis: 0,25 mL.
 - Frecuencia y número de dosis: Se requieren dos inyecciones con un intervalo mínimo de 4 semanas entre cada aplicación.
 - Lugar de administración: Cara anterolateral del muslo.
2. Niños de 3 a 9 años de edad:
 - Dosis: 0,5 mL.
 - Frecuencia y número de dosis: Se administra una o dos veces, dependiendo de la historia previa de vacunación contra la gripe.
 - Los niños que se vacunan contra la gripe por primera vez en este rango de edad deben recibir dos inyecciones, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas.
 - Lugar de administración: Área del músculo deltoides.
3. Niños a partir de 10 años y adultos:
 - Dosis: 0,5 mL.
 - Frecuencia y número de dosis: Administración única.
 - Lugar de administración: Área del músculo deltoides.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En base a la experiencia clínica, la vacuna puede ser administrada al mismo tiempo (el mismo día) con otras vacunas inactivadas y vivas del Programa Nacional de Vacunación (excepto vacunas contra la tuberculosis) y vacunas inactivadas del Calendario de Vacunación por necesidades epidemiológicas (excepto las vacunas antirrábicas). En este caso, se deben tener en cuenta las contraindicaciones de cada una de las vacunas utilizadas; las vacunas deben ser inyectadas en diferentes sitios del cuerpo (miembros diferentes) usando jeringas y agujas diferentes. La vacuna no puede ser mezclada en una misma jeringa con ningún otro producto, incluidas las vacunas.

La eficacia de la vacunación puede verse afectada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora.

Es posible que las pruebas serológicas como el ELISA den un falso positivo para VIH-1, hepatitis C y, especialmente, para virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) tras la administración de la vacuna contra la gripe. Estos resultados de falso positivo transitorio pueden deberse a una reacción cruzada con la IgM inducida por la vacuna.

Por este motivo, para ofrecer un diagnóstico definitivo de VIH-1, hepatitis C o virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) es necesario obtener un resultado positivo al realizar una

prueba confirmatoria específica para los virus mencionados anteriormente (por ejemplo, Western Blot).

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

La OMS ha indicado que las vacunas antigripales inactivadas pueden aplicarse en todas las etapas del embarazo. Las series de datos de seguridad disponibles globalmente son más amplias para el segundo y tercer trimestres de embarazo que para el primer trimestre. Sin embargo, los datos sobre el uso de vacunas antigripales inactivadas a nivel mundial no indican que tengan ningún efecto perjudicial para el feto o la madre embarazada atribuible a la vacuna.

No se han realizado ensayos clínicos para la FLU-M® Tetra ST en mujeres embarazadas, no obstante, las vacunas antigripales pueden usarse en todas las etapas del embarazo.

Lactancia

Las vacunas antigripales inactivadas de virus fraccionados pueden utilizarse durante el período de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han llevado a cabo estudios de los efectos sobre la conducción de vehículos o maquinarias o realización de otras actividades potencialmente peligrosas que requieren una mayor concentración y reacciones psicomotoras rápidas.

Sobredosis:

No hay casos registrados.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J07BB02

Grupo farmacoterapéutico: J - antibacterianos para uso sistémico, J07 - vacunas, J07B - vacunas virales, J07BB - vacunas contra la influenza.

La vacuna estimula la respuesta humoral contra las hemaglutininas de los virus de la gripe en un período de 28 días y desarrolla una inmunidad específica contra las cepas incluidas en la formulación de la vacuna de los virus de la gripe de los tipos A y B. La duración de la inmunidad desarrollada posterior a la vacunación contra las cepas homólogas o análogas puede variar, pero en la mayoría de los casos es de 6 a 12 meses.

Ensayos clínicos

Inmunogenicidad (niños de 6 meses a 17 años)

Los resultados del estudio aleatorizado doble ciego comparativo controlado de la vacuna Flu-M Tetra en niños de 6 meses a 17 años, mostraron la eficacia inmunológica.

Según el análisis, se demostró que la vacuna FLU-M® Tetra ST no tiene menos eficacia inmunológica en comparación con la vacuna Vaxigrip Tetra para la prevención de la gripe en niños en las tres etapas, es decir, en niños de 6 meses a 17 años. El límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95% para la relación de títulos geométricos medios (TGM), GMTA (vacuna de comparación) / GMTB (vacuna estudiada) de todas las cepas de virus (A (H1N1), A (H3N2), B1 (Victoria) y B2 (Yamagata) fue menor que el margen de no inferioridad ($\delta=1,5$) a los 28 días después de la vacunación. La excepción fue la tasa de seroconversión de la cepa A (H1N1), que fue estadísticamente significativamente menor ($p=0,020$) en el estadio I en el grupo de la vacuna del estudio. Tampoco existen diferencias en la eficacia de las vacunas en cuanto al nivel de seroconversión y seroprotección para las cepas del virus de la gripe A (H1N1), A (H3N2), B1 (Victoria) y B2 (Yamagata) y en la magnitud del factor de seroconversión. para estas cepas de virus, con excepción del factor de seroconversión de la cepa A (H1N1), cuyo nivel fue estadísticamente significativamente ($p=0,010$) menor en el grupo de la vacuna del estudio según GMT. Se demostró que la tasa de seroconversión para todas las cepas era superior al 40% y el factor de seroconversión era superior a 2,5 para todos los grupos de edad. Un análisis comparativo de las curvas de distribución acumulativa inversa de los títulos de anticuerpos después de la

vacunación también mostró la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en todas las etapas del estudio.

Inmunogenicidad (adultos 18-60 años)

En el marco del ensayo clínico aleatorizado comparativo doble ciego en voluntarios de 18 a 60 años se analizaron los datos de 450 sujetos participantes del ensayo.

El criterio principal de eficacia de este ensayo clínico fue la tasa de seroconversión.

Al día 28 posterior a la vacunación con dosis única de la vacuna FLU-M® Tetra con conservante se registraron las siguientes tasas de seroconversión en todos los voluntarios aleatorizados: el 84% a la cepa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), el 70,7% a la cepa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), el 76,7 % a la cepa B/Washington/02/2019 y el 75,3 a la cepa B/Phuket/3073/2013. Cabe señalar que las personas seronegativas demostraron el 95,1% a la cepa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), el 95,2% a la cepa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), el 82,9% a la cepa B/Washington/02/2019, el 94% a la cepa B/Phuket/3073/2013.

Los voluntarios del grupo de los vacunados con la dosis única de la vacuna FLU-M® Tetra ST sin conservante, mostraron las siguientes tasas de seroconversión al día 28 posterior a la vacunación: el 76,9 % en cuanto a la cepa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), el 67,3 % a la cepa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), el 75,5 % a la cepa B/Washington/02/2019 y el 78,2 % a la cepa B/Phuket/3073/2013. En las personas seronegativas este indicador fue del 92,3% en cuanto a la cepa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), del 88,7% a la cepa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), 81,2% a la cepa B/Washington/02/2019, 90,2% a la cepa B/Phuket/3073/2013.

Al día 28 después posterior a la vacunación con dosis única en los grupos de los vacunados FLU-M® Tetra con y sin conservante, todos los voluntarios demostraron los siguientes niveles de seroconversión: el 80,5% en cuanto a la cepa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), 69 % a la cepa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), 76,1 % a la cepa B/Washington/02/2019, 76,8 % a la cepa B/Phuket/3073/2013. En caso de las personas seronegativas el indicador fue del 93,9 % a la cepa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), 91,9 % a la cepa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), 82,1 % a la cepa B/Washington/02/2019, 92,1 % a la cepa B/Phuket/3073/2013

Inmunogenicidad (adultos 60 años y mayores)

En el marco del ensayo clínico aleatorizado comparativo doble ciego en voluntarios a partir de los 60 años los indicadores de inmunogenicidad y seguridad fueron estudiados en 633 voluntarios aleatorizados.

El criterio primario de eficacia se basó en los indicadores de la media geométrica de los títulos de anticuerpos (MGT Acs).

Los anticuerpos MGT antes de la vacunación y 28 días después de la vacunación para cada cepa del virus de la influenza fueron los siguientes:

- En el grupo de los vacunados con FLU-M® Tetra con conservante, la MGT Acs contra la cepa A(H1N1) aumentó de 46,7 a 145,3 contra la cepa A(H3N2) de 94,1 a 266,6, contra la cepa B_Victoria de 53,9 a 140,6, contra la cepa B_Yamagata de 49,3 a 95,7. La multiplicidad de aumento de anticuerpos fue de 3,1, 2,8, 2,6 y 1,94, respectivamente.
- En el grupo de los vacunados con la vacuna FLU-M® Tetra ST sin conservante, la MGT Acs contra la cepa A(H1N1) aumentó de 44,0 a 194,7, contra la cepa A (H3N2) de 103,9 a 256,2, contra la cepa B_Victoria de 47,7 a 151,3, contra la cepa B_Yamagata de 51,3 a 118,0. La multiplicidad del aumento de anticuerpos fue de 4,4, 2,5, 3,2, 2,3, respectivamente.

Análisis de la no inferioridad según la MGT de Anticuerpos:

La no inferioridad de la vacuna FLU-M® Tetra con conservante en cuanto a la MGT Acs 28 días posteriores a la vacunación se confirmó para las tres cepas del virus de la influenza: A(H1N1), A(H3N2) y B_Victoria. El indicador "MGT 28 días posteriores a la vacunación" de la vacuna Flu-M® Tetra con conservante en cuanto a la proporción $\frac{\text{MGT vacuna en investigación}}{\text{MGT vacuna de comparación}}$ para los valores logarítmicos fue de: 0,07382 para la cepa A(H1N1), IC 95% [-0,08455; 0,2322], 0,04384 para la cepa A(H3N2), IC 95% [-0,07424; 0,1619], 0,07612 para la cepa B_Victoria, IC 95% [-0,04214; 0,1944]. El límite superior de este ID no excede el límite de la no inferioridad (0,405).

La no inferioridad de la vacuna FLU-M® Tetra ST sin conservante en cuanto a la MGT Acs 28 días posteriores a la vacunación se confirmó para las tres cepas del virus de la influenza: A(H1N1), A(H3N2) y B_Victoria. -El indicador "MGT 28 días posteriores a la vacunación" de la vacuna Flu-M® Tetra ST sin conservante en cuanto a la proporción $\frac{\text{MGT vacuna en investigación}}{\text{MGT vacuna de comparación}}$ para los valores logarítmicos fue de: -0,2342 en cuanto a la cepa A(H1N1), 95% IC [-0,3929; -0,07554], 0,1209 para la cepa A(H3N2), 95% IC [-0,00245; 0,2442], 0,05648 para la cepa Victoria, 95% IC [-0,1736; 0,06068]. El límite superior del IC 95% en cuanto a la proporción $\frac{\text{MGT vacuna de comparación}}{\text{MGT vacuna en investigación}}$ para los valores logarítmicos de MGT no excede el límite de la no inferioridad (0,405).

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

No procede.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Antes de su uso la vacuna debe sacarse del refrigerador y esperar que alcance la temperatura ambiente, debe agitarse el contenido del vial. La tapa del vial se trata con una solución desinfectante. El vial se abre quitando sello de aluminio con tapa plástica. ¡No saque el tapón de goma! Antes de extraer una dosis trate la superficie exterior del tapón del vial con una solución desinfectante.

La extracción de cada dosis se realiza con una jeringa y aguja estériles desechables. Para cada extracción debe utilizarse una jeringa y aguja nueva. Desinfecte el sitio de inyección. Administre la vacuna preparada al paciente inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases de los medicamentos que no necesita en los contenedores para desechos biológicos que hay en los vacunatorios que posteriormente serán tratados para su desinfección y tratamiento por métodos químicos o físicos. En caso de duda pregunte a su especialista cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Está prohibido usar la vacuna que se encuentra contenida en viales con evidencias de violación de su integridad física (del sistema envase – cierre) o en caso de cambios de las propiedades físicas (color, transparencia, aparición de partículas, precipitados), vencimiento de la vacuna y cuando se produzcan afectaciones en la cadena de frío o en las condiciones de almacenamiento.

Fecha de aprobación / revisión del texto: **2024-04-11.**