




**NOVARTIS**


Fuente: sección 5.3.5.2, Tabla 11.4.1-1 CSR V71\_19S; Tabla 11.4.1-1 CSR V71\_10S; Tabla 11.4.1-1 CSR V71P7S; Tabla 1 Secc. 3.2 CSR V71P5S; Tabla 1

Secc 3.2 CSR V71P4S; Tabla 1 Secc. 3.2 CSR V71P3S; Tabla 1 Secc. 3.2 CSR V71P2S; Tabla 1 Secc. 3.2 CSR V71P1S; Tabla 1

Secc. 3.2 CSR V64P1S; Tabla 1 Secc. 3.2 CSR V34P5S; Tabla 1 Secc. 3.2 CSR V34P2S.

(\*) datos de 95%CI no presentados en el CSR Tablas. SP = Seroprotección; CI = Intervalo de confianza; SC/SI = Seroconversión o aumento significativo; GMR = Relación de medias geométricas. Los valores en negritas indican que se cumplen los criterios de ChMP respectivos.

  
Novartis Argentina S.A.  
Victoria Di Gregorio  
Farm. Actiara S. - J. J. S. - J. J. S.  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Asoderada

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Grossi  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Asoderada











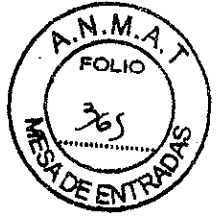
Fuente: sección 5.3.5.2, Tabla 11.4.1-1 CSR V71\_19S; Tabla 11.4.1-1 en CSR para V71\_10S, Tabla 11.4.1-1 en CSR para V71P7S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V71P5S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V71P4S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V71P3S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V71P3; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V71P2S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V71P1S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V64P1S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V34P5S; Tabla 1 en 3.2 en CSR para V34P4S.

(\*) 95%CI datos no presentados en CRS Tablas. SP = Seroprotección; CI = Intervalo de confianza; SC/SI = Seroconversión o aumento significativo; GMR = Relación de medias geométricas. Los valores en negritas indican que se cumplen los criterios de CHMP respectivos.

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elías Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elías Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Adriana G. Jimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada





**Niños y adolescentes**

En ausencia de criterios específicos de CHMP para la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna en sujetos menores de 18 años de edad, se han utilizado los criterios para adultos de 18 - <60 años para la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna en este grupo etario mediante los ensayos de HI y SRH.

**Adolescentes de 9-17 años de edad**

En el estudio V71P5, Agrippal cumplió los tres criterios de CHMP evaluados mediante el ensayo de HI contra las tres cepas virales. Todos los valores de seroprotección y GMR fueron altos contra las tres cepas en los grupos de Agrippal y Fluvirin.

En el estudio V71P2, en el grupo de 6-11 años de edad Agrippal cumplió por lo menos dos de los tres criterios de CHMP evaluados mediante el ensayo de SRH contra las tres cepas virales, y se cumplieron los tres criterios contra la cepa B. Los resultados de inmunogenicidad en general fueron similares para las formulaciones de Agrippal sin tiomersal y con trazas de tiomersal.

**Niños de 3-8 años de edad**

En el estudio V71P5, Agrippal cumplió los tres criterios de CHMP evaluados mediante el ensayo de HI contra las tres cepas virales. Todos los valores de seroprotección y GMR fueron altos contra las tres cepas en los grupos de Agrippal y Fluvirin.

En el estudio V71P2 estudio, en el grupo de 3-5 años de edad Agrippal cumplió al menos un criterio de CHMP evaluado mediante el ensayo de SRH contra las tres cepas virales, y se cumplieron los tres criterios contra la cepa B. Los resultados de inmunogenicidad fueron en general equilibrados entre los dos grupos de vacunas.

**Niños de 6 a <36 meses de edad**

En el estudio M71P1, Agrippal cumplió al menos un criterio de CHMP evaluado mediante el ensayo de HI contra las tres cepas virales, y se cumplieron los tres criterios de CHMP contra la cepa A/H3N2. Como era de esperar, los resultados de inmunogenicidad de las dos vacunas de subunidades Agrippal e Influvac fueron inferiores a los de la vacuna fraccionada (Vaxigrip) utilizada en este estudio.

En el estudio M34P1, Agrippal cumplió al menos un criterio de CHMP evaluado mediante el ensayo de SRH contra las tres cepas virales, se cumplieron dos criterios contra las cepas H1N1 y B y un criterio para la cepa A/H3N2.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 16.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 16.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adrián S. Jiménez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Tabla 2.4.4-6 Resultados del ensayo de HI para inmunogenicidad – Estudios controlados – Niños y adolescentes (Población PP)**

CEPA		Niños y Adolescentes (<18 años)						
		M71P1			V71P5			
		6 a <36 meses			3-8 años		9-17 años	
		Agrippal N=79	Influvac N=95	Vaxigrip N=93	Agrippal N=296	Fluvirin N=149	Agrippal N=393	Fluvirin N=192
AH1N1	% SP (95% CI)	43 (32-55)	63 (53-73)	83 (74-90)	97 (94-99)	99 (95-100)	99 (97-100)	98 (96-100)
	% SC/SI (95% CI)	43 (32-55)	63 (52-73)	83 (74-90)	95 (91-97)	97 (92-99)	92 (88-94)	91 (86-94)
	GMR (95% CI)	4,66 (3,68-5,9)	8 (6,44-9,93)	10 (8,14-13)	20 (18-23)	25 (21-30)	28 (24-32)	37 (30-45)
AH3N2	% SP (95% CI)	76 (65-85)	89 (81-95)	100 (96-100)	100 (99-100)	99 (96-100)	100 (99-100)	100 (98-100)
	% SC/SI (95% CI)	76 (65-85)	89 (81-95)	98 (92-100)	86 (82-90)	95 (90-98)	67 (62-72)	92 (87-95)
	GMR (95% CI)	11 (9,02-14)	16 (13-20)	29 (23-36)	11 (9,55-13)	22 (18-27)	6,25 (5,46-7,15)	20 (17-25)
B	% SP (95% CI)	28 (18-39)	36 (26-46)	65 (54-74)	85 (80-89)	81 (73-87)	93 (90-95)	89 (84-93)
	% SC/SI (95% CI)	28 (18-39)	36 (27-47)	65 (54-74)	83 (78-87)	79 (72-85)	81 (76-84)	73 (67-80)
	GMR (95% CI)	3,05 (2,42-3,84)	3,67 (2,97-4,54)	6,79 (5,49-8,4)	15 (13-18)	13 (10-15)	13 (11-15)	9,65 (7,87-12)

Fuente: sección 5.3.5.1, Tabla 14.2.1.1 CSR M71P1, Tabla 11.4.1.2.2-1 y Tabla 11.4.1.2.3-1 de CSR para V71P5.

SP = Seroprotección; CI = Intervalo de confianza; SC/SI = Seroconversión o aumento significativo; GMR = Relación de medias geométricas.



**Tabla 2.4.4-7 Resultados del ensayo de SRH para inmunogenicidad – Estudios controlados – Niños y Adolescentes**

CEPA		Niños y Adolescentes (<18 años)						
		V71P2						M34P1
		3 – 5 años		6 – 11 años		12- 17 años		6 - <36 meses
		Agrippal* N=9	Agrippal TF N=5	Agrippal* N=20	Agrippal TF N=23	Agrippal* N=19	Agrippal TF N=18	Agrippal N=52
A/H3N1	% SP (95% CI)	67 (30-93)	60 (15-95)	85 (62-97)	65 (43-84)	84 (60-97)	89 (65-99)	65 (51-78)
	% SC/SI (95% CI)	67 (30-93)	60 (15-95)	65 (41-85)	57 (34-77)	68 (43-87)	83 (59-96)	65 (51-78)
	GMR (95% CI)	2,41 (1,31-4,42)	2,46 (0,72-8,45)	3,03 (1,95-4,7)	2,75 (1,84-4,09)	5,13 (2,72-9,67)	7,34 (4,24-13)	4,12 (3,05-5,56)
A/H3N3	% SP (95% CI)	56 (21-86)	40 (5-85)	85 (62-97)	83 (61-95)	89 (67-99)	83 (59-96)	44 (30-59)
	% SC/SI (95% CI)	56 (21-86)	40 (5-85)	65 (41-85)	57 (34-77)	53 (29-76)	50 (26-74)	44 (30-59)
	GMR (95% CI)	2,55 (1,07-6,09)	1,83 (0,47-7,15)	1,57 (1,23-2)	1,73 (1,31-2,27)	2,33 (1,45-3,73)	2,01 (1,23-3,29)	1,76 (1,44-2,16)
B	% SP (95% CI)	78 (40-97)	40 (5-85)	95 (75-100)	96 (78-100)	95 (74-100)	100 (81-100)	52 (38-66)
	% SC/SI (95% CI)	78 (40-97)	40 (5-85)	75 (51-91)	78 (56-93)	84 (60-97)	61 (36-83)	52 (38-66)
	GMR (95% CI)	5,37 (2,19-13)	2,07 (0,37-11)	4,85 (2,68-8,78)	4,4 (2,57-7,54)	11 (6,11-20)	4,69 (2,26-9,77)	2,74 (2,06-3,63)

Fuente: sección 5.3.5.1, Tablas 11.2.1.1-1/-2/-3/-4/-5/-6/-7/-8/-9 CSR V71P2; Tabla 1 Secc. 11.2.1.1 CSR M34P1.

\*Agrippal con trazas de timerosal; TF = Agrippal sin timerosal; SP = Seroprotección; CI = Intervalo de confianza; SC/SI = Seroconversión o aumento significativo; GMR = Relación de medias geométricas.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orsaa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orsaa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

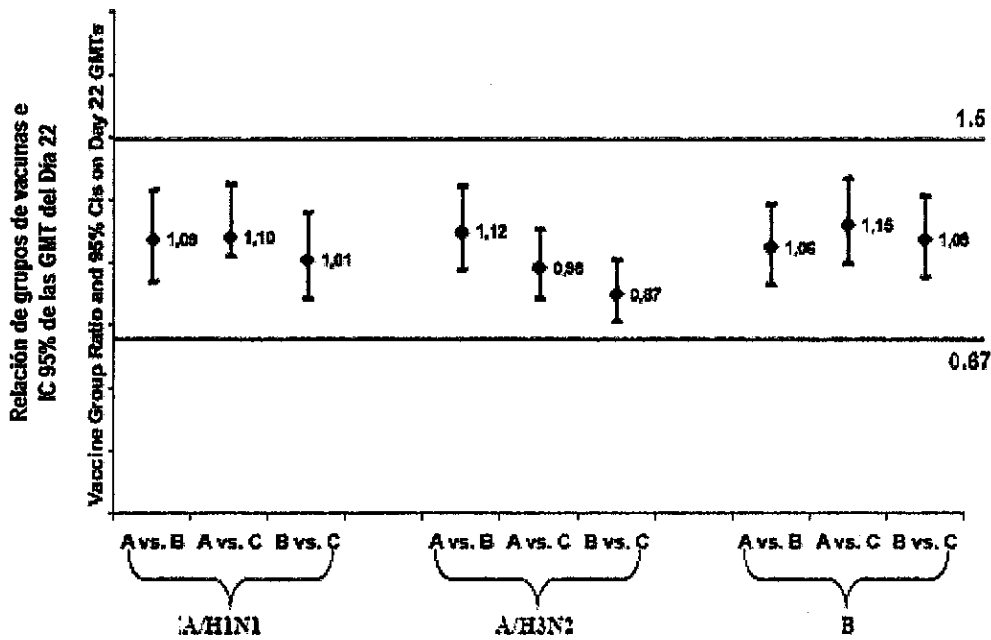
Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gta. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Consistencia entre lotes**

El estudio V71P6 evaluó la inmunogenicidad de tres lotes de producción consecutivos de Agrippal medida por el ensayo de HI. El estudio fue diseñado para demostrar que los IC 95% bilaterales alrededor de la relación de GMTs post-vacunación para todas las comparaciones pareadas entre los tres lotes estaban incluidos íntegramente en el rango de 0,67 a 1,5. Como se muestra en la Figura 2.5.4.4-1, los IC 95% para las comparaciones de GMT pareadas abarcaban de 0,76 a 1,33, con lo que establece la consistencia entre lotes. Además, los tres criterios de CHMP fueron cumplidos por los tres lotes (Tabla 2.5.4.4-7).

**Figura 2.4.4-1 Evaluación de la consistencia de lotes para los tres lotes de Agrippal**



Fuente: CSR V71P6

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Tabla 2.4.4-3 Resultados de inmunogenicidad de tres lotes de vacunas Agrippal - Estudio V71P6**  
(Población PP)

CEPA	Día 22	Lotes de Vacuna Agrippal		
		Agrippal (Lot A) N=393	Agrippal (Lot B) N=396	Agrippal (Lot C) N=393
A/H1N1	% Seroprotección <sup>a</sup> (95% CI)	98 (96-99)	99 (97-100)	98 (96-99)
	% Seroconversión/Aumento significativo <sup>b</sup> (95% CI)	95 (92-97)	94 (92-96)	93 (90-95)
	GMR <sup>c</sup> (95% CI)	37 (32-42)	34 (30-39)	30 (26-35)
A/H3N3	% Seroprotección <sup>a</sup> (95% CI)	99 (98-100)	98 (97-99)	99 (98-100)
	% Seroconversión/Aumento significativo <sup>b</sup> (95% CI)	70 (65-74)	64 (59-69)	68 (63-72)
	GMR <sup>c</sup> (95% CI)	7,97 (6,89-9,21)	6,62 (5,74-7,63)	7,4 (6,39-8,56)
B	% Seroprotección <sup>a</sup> (95% CI)	88 (85-91)	88 (85-91)	84 (80-87)
	% Seroconversión/Aumento significativo <sup>b</sup> (95% CI)	85 (81-88)	86 (82-89)	81 (76-84)
	GMR <sup>c</sup> (95% CI)	14 (13-16)	14 (13-16)	13 (12-15)

Fuente: Sección 5.3.5.1, CSR V71P6; <sup>a</sup>Seroprotección = título de HI  $\geq$  40; <sup>b</sup>Seroconversión/Aumento significativo = título de HI  $<$  10 al inicio y título post-vacunación  $\geq$  40, o título de HI  $\geq$  10 al inicio y aumento  $\geq$  4 veces en el título de HI post-vacunación; <sup>c</sup>GMR = relación de medias geométricas de los títulos (GMT) post-vacunación/pre-vacunación; Nota: Los valores en **negrita** indican que se cumplieron los criterios de CHMP respectivos.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## 2.5 Resumen de seguridad

### 2.5.1 Plan de evaluación general de seguridad y extensión global de la exposición

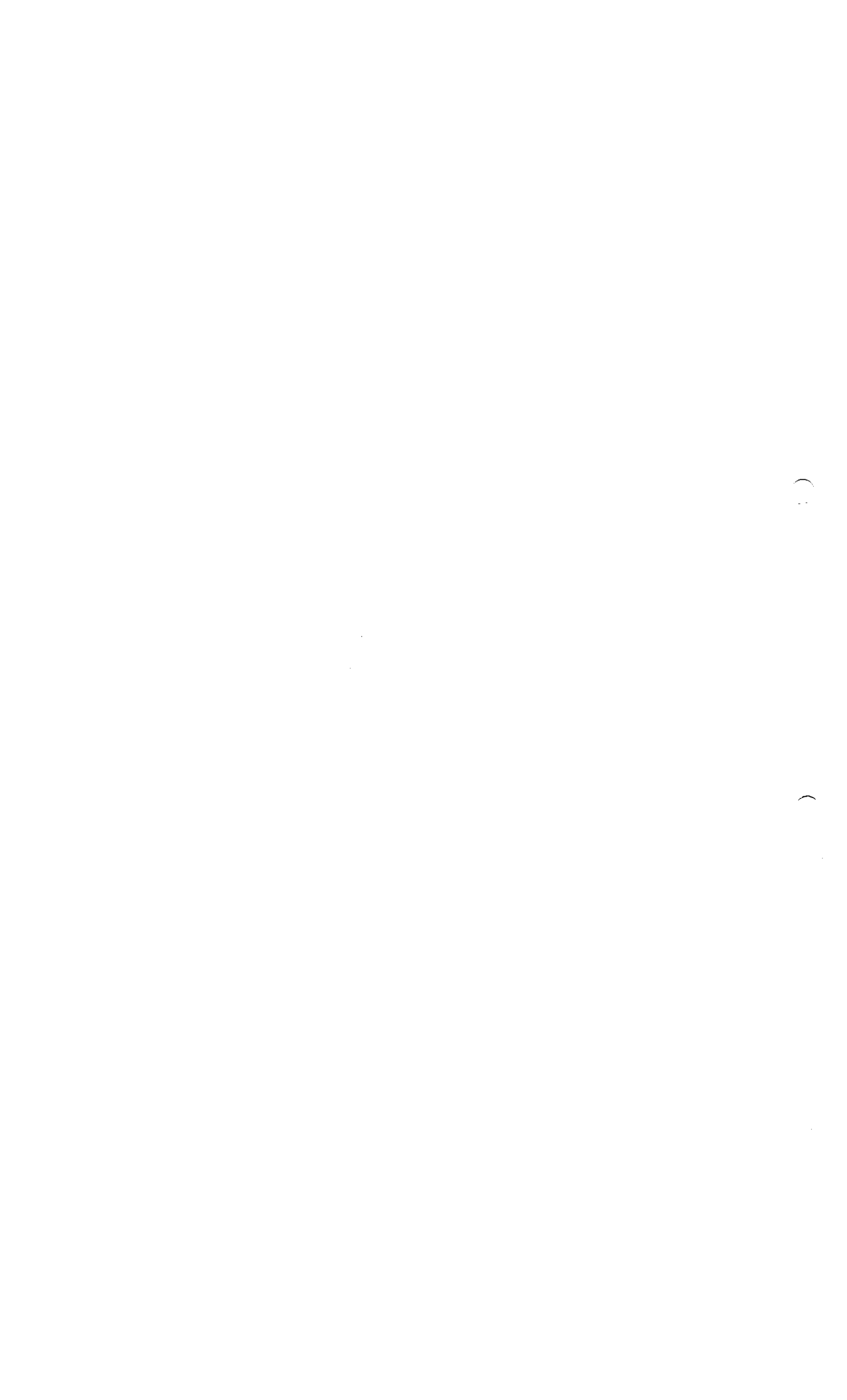
El perfil de seguridad de Agrippal en adultos, adolescentes y niños presentado en esta solicitud se basa en datos de 26 estudios (10 estudios controlados, 14 estudios no controlados estacionales y 2 estudios de fase 4 en niños de 6 a  $\leq$  36 meses) realizados entre 1998/99 y 2010/11. Los estudios más antiguos de 1993/94 a 1997/98 utilizaron la formulación completa de Agrippal con timerosal, los estudios de 2001 a 2003 incluyeron la formulación con trazas de timerosal y finalmente a partir de 2003 se empleó la formulación actual de Agrippal sin timerosal. Los estudios de no inferioridad en los que se compararon resultados de inmunogenicidad y seguridad de las diferentes formulaciones mostraron que todas las formulaciones de Agrippal fueron capaces de inducir respuestas inmunes similares y tuvieron un perfil de seguridad similar. Por lo tanto, sobre la base de estos resultados los datos de Agrippal independientemente del contenido de timerosal se incluyeron en el análisis conjunto de seguridad.

La población de seguridad agrupada (excluyendo los sujetos del estudio de extensión V58P4E1) que se presenta en todo el resumen de seguridad incluye 3576 y 2403 adultos de 18 a 60 años de edad para Agrippal (independientemente del contenido de timerosal) y los comparadores (Optafu, vacunas contra la influenza con adyuvante MF59 incluyendo Fluad, Fluvirin); 2181 y 834 ancianos > 60 años de edad para Agrippal (independientemente del contenido de timerosal) y los comparadores (Optafu, vacunas contra la influenza con adyuvante MF59 incluyendo Fluad, Fluvirin) (Tabla 2.5.5.1-1). Los sujetos que se incluyeron en el estudio de extensión V58P4E1 fueron excluidos del análisis conjunto ya que estos individuos participaron en el estudio V58P4 y por lo tanto ya estaban incluidos en la base de datos. Los datos de seguridad para este estudio, sin embargo, han sido incluidos en la presentación por estudio.

Se presentan datos de seguridad para 243 y 260 niños de 6 a <36 meses para Agrippal (independientemente del contenido de timerosal) y los comparadores (vacunas contra la influenza fraccionadas y de subunidades), y para 1175 y 398 niños y adolescentes de 3 a 17 años (todos por estudio) (Tabla 2.5.5.1-2).

Los datos de seguridad para la población pediátrica provienen de cuatro estudios (Tabla 2.5.5.1-2). El estudio V71P5 enroló niños no vacunados previamente de 3 a 8 años de edad que recibieron dos dosis de vacuna completa (es decir, 15 ug de HA/cepa) con una diferencia de 4 semanas, y adolescentes de 9 a 17 años de edad a quienes se administró una sola dosis de vacuna. El estudio V72P2 enroló sujetos de 3 a 17 años de edad estratificados en 3-5, 6-11 y 12-17 años que recibieron una dosis única de la formulación de Agrippal con trazas de timerosal o sin timerosal. El estudio M71P1, un estudio de fase 4 realizado en Finlandia, enroló niños no vacunados previamente de 6 a <36 meses que recibieron dos medias dosis de vacuna mitad (es decir, 7,5 ug de HA/cepa) con una diferencia de 4 semanas de las vacunas de subunidad Agrippal e Influvac o de la vacuna de virión fraccionado Vaxigrip. Por último, el estudio M34P1 fue un estudio de fase 4 que incluyó niños de 6 a <36 meses que recibieron dos medias dosis de vacuna (es decir, 7,5 ug de HA/cepa) con 4 semanas de diferencia de Agrippal o Influvac. En general, 1419 sujetos (244 niños de 3 a <36 meses, 1175 niños de 3 a 17 años de edad) fueron vacunados con Agrippal (independientemente del contenido de timerosal) y 261 sujetos y 398, respectivamente, recibieron una vacuna de comparación.

A pesar de las particularidades del diseño y el objetivo de cada estudio, en general hubo homogeneidad entre los estudios en lo que respecta a la metodología, como el tipo de eventos adversos (EA) solicitados recolectados la diferencia principal es la duración del período de monitoreo. Los EA solicitados fueron registrados diariamente por el sujeto o los padres/tutores legales de los niños (en formularios estandarizados devueltos al investigador en las visitas post-vacunación. En todos los estudios la aparición de reacciones locales, reacciones sistémicas y otros indicadores de reactividad (es decir, quedarse en casa debido a la reacción y medicación analgésica/antipirética) fueron solicitados por el investigador a los sujetos o los



padres/tutores legales de los sujetos para los niños. Todos los EA solicitados y no solicitados se recolectaron por lo menos durante los 4 días siguientes a la vacunación en todos los estudios.

En todos los estudios, se monitorearon EAS durante todo el estudio, incluyendo una evaluación de seguimiento 6 meses post-vacunación para los estudios V58P4, V58P4E1, V58P9, V71P5 y V71P6.

Todos los sujetos enrolados que recibieron vacunación con Agrippal y proporcionaron algún dato de seguridad post-vacunación fueron incluidos en los análisis de seguridad presentados en esta solicitud.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana B. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Tabla 2.5.5.1-1 Números de sujetos expuestos y número de sujetos en la Población de Seguridad -  
Adultos y Ancianos**

Sujetos expuestos en el programa de desarrollo de Agrippal (Número de sujetos incluidos en la población de seguridad)						
Estudio Fase; Lugar	Adultos 18 - 60 años			Ancianos >60 años		
	Agrippal	Comparador	Total	Agrippal	Comparador	Total
V71P38 2; Italia	65 (65)	256 (256) a1	321 (321)	33 (33)	133 (133) a1	166 (166)
V71P39 2; Alemania	43 (43)	45 (45) a	88 (88)	12 (12)	13 (13) a	25 (25)
V58P4e 2; Polonia	648 (648)	652 (652) b	1300 (1300)	676 (676)	678 (678) b	1354 (1354)
V58P4E1 3; Polonia	534 (534)	533 (533) b	1067 (1067)	597 (597)	571 (571) b	1168 (1168)
V58P9 3; Lituania	171 (171)	1028 (1028) b	1199 (1199)	0	0	0
V64P1 2; Italia	0	0	0	147 (147) h	147 (147) c	294 (294)
V71P1 2; Italia	2 (2)	5 (5)c	7 (7)	145 (144)	143 (143)c	288 (287)
V71P2 2; Italia	63 (63)	62 (62)c	125 (125)	0	0	0
V71P5 3; Argentina	436 (426)	223 (220) d	659 (646)	24 (21)	10 (10)d	34 (31)
V71P6 3; Rep. Dominicana	1277 (1208)	215 (202)d	1492 (1410)	0	0	0
V34P2S 2; Italia	52 (52)	0	52 (52)	56 (56)	0	56 (56)
V34P4S 2; Italia	56 (56)	0	56 (56)	53 (53)	0	53 (53)
V34P5S 2; Italia	67 (67)	0	67 (67)	63 (63)	0	63 (63)
V34P6S 2; Italia	71 (71)	0	71 (71)	59 (59)	0	59 (59)
V64P1S 2; Italia	72 (72)	0	72 (72)	75 (75)	0	75 (75)
V71P1S 2; Italia	58 (58)	0	58 (58)	54 (54)	0	54 (54)
V71P2S 2; Italia	56 (56)	0	56 (56)	63 (63)	0	63 (63)

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

NOVARTIS ARGENTINA S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana E. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



Sujetos expuestos en el programa de desarrollo de Agrippal (Número de sujetos incluidos en la población de seguridad)						
Estudio Fase; Lugar	Adultos 18 – 60 años			Ancianos >60 años		
	Agrippal	Comparador	Total	Agrippal	Comparador	Total
V71P3 2; Lituania	65 (64)	0	65 (64)	65 (65)	0	65 (65)
V71P3S 2; Italia	52 (52)	0	52 (52)	59 (58)	0	59 (58)
V71P4S 2; Italia	66 (66)	0	66 (66)	58 (58)	0	58 (58)
V7P5S 2; Italia	63 (63)	0	63 (63)	62 (62)	0	62 (62)
V7P7S 2; Italia	67 (66)	0	67 (66)	66 (65)	0	66 (65)
V710S 2; Italia	65 (64)	0	65 (64)	65 (65)	0	65 (65)
V719S 2; Italia	76 (76)	0	76 (76)	62 (62)	0	62 (62)
<b>Dosis administradas</b>	<b>4125</b>	<b>3019</b>	<b>7144</b>	<b>2494</b>	<b>1695</b>	<b>4189</b>
Agrippal como Comparador		67			290	
Dosis administradas para Agrippal combinado f	4192	2952	7144	2784	1405	4189
N° total de sujetos expuestos en estudios combinados g	3658	2419	6077	2187	834	3021
N° total de sujetos en la población de seguridad para el análisis combinado g	3576	2403	5979	2181	834	3015

a Fluad, a1 Fluad y otras formulaciones con adyuvante MF59; b Optafu; c Agrippal con trazas de timerosal; d Fluvirin; e algunos de estos sujetos fueron enrolados y recibieron una segunda vacunación en el estudio de extensión V58P4E1; f incluye todas las formulaciones de Agrippal (es decir, independientemente del contenido de timerosal), g excluye sujetos del estudio V58P4E1; h Agrippal con timerosal completo

Fuente: Tabla 5.3.5.3.1.2.1.1, Tabla 5.3.5.3.1.2.1.2, sección 5.3.5.1, CSR V64P1 Tabla 14.1, CSR V71P1 Tabla 14.1.1.1, Apéndice 16.2.6, CSR V71P2 Tabla 14.1.1.1

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gta. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Tabla 2.5.5.1-2 Números de sujetos expuestos y número de sujetos en la Población de Seguridad Niños y adolescentes (Población de Seguridad)**

Estudio Fase, Lugar		Niños y Adolescentes 6 meses – 17 años expuestos (e incluidos en la Población de Seguridad)				
		Agrippal		Comparador		Total
V71P2 2; Italia	3-5 años	57 (57)		58 (58)a		115 (115)
	6-11 años	73 (73)		73 (73)a		146 (146)
	12-17 años	56 (56)		56 (56)a		112 (112)
V71P5 3; Argentina	3-8 años 1° vacunación	402 (402)		199 (199)b		601 (601)
	3-8 años 2° vacunación	396 (396)		196 (196)b		592 (592)
	9-17 años	400 (400)		199 (199) b		599 (599)
M34P1 4, Italia	6 - <36 meses	Parte 1	Parte 2	Parte 1	Parte 2	
	1° vacunación	53 (53)	98 (98)	.	50 (49) c	201 (200)
	2° vacunación	53 (52)	97 (97)	.	48 (48) c	198 (197)
M71P1 4, Finlandia	6- <36 meses					
	1° vacunación	93 (93)	110 (110)c	101 (101)d	304 (304)	
	2° vacunación	89 (89)	104 (104)c	97 (97)d	290 (290)	
						3-17 años Agrippale 1175 (1175)
						Comparador 398 (398)
						6 - <36 meses Agrippal 244 (244)
						Comparador: 261 (260)

a El comparador fue Agrippal con trazas de timerosal; b El comparador fue Fluvirin; c El comparador fue Influvac; d El comparador fue Vaxigrip, e Formulaciones con trazas de timerosal y sin timerosal combinadas  
Los sujetos individuales <18 años en el estudio V71P6 no serán tratados en la presentación del estudio.

Fuente: sección 5.3.5.1, CSR V71P2, Tabla 14.1.1.1, CSR V71P5, Tabla 14.1.1.1 and Tabla 14.1.1.5; CSR M34P1, Tabla 14.1.1 and Tabla 14.1.2, CSR M71P1, Tablas 14.1.1.1 and 14.3.1.1.2.2

### 2.5.5.2 Resumen de los EA solicitados

Los EA solicitados se recolectaron durante 7 días después de cada vacunación, excepto para los estudios de tipo estacional y los estudios M34P1, V64P1, V71P1 y V71P2 en los que fueron recolectados solamente durante los primeros cuatro días después de la vacunación. Por lo tanto, puede hacerse una comparación



cruzada entre todos los estudios sólo para las tasas de incidencia de EA solicitados en los primeros 4 días de la vacunación.

En todos los grupos etarios las reacciones sistémicas solicitadas fueron reportadas generalmente con más frecuencia que las reacciones locales solicitadas después de cualquiera de las vacunaciones (Tabla 2.5.5.2-1 y Tabla 2.5.5.2-2). En los niños que recibieron dos vacunaciones (6 a <36 meses en M34P1 y M71P1 y 3 a 8 años de edad en V71P5) las reacciones locales y sistémicas solicitadas fueron en general menos comunes después de la segunda vacunación que después de la primera.

En adultos de 18 a 60 años de edad, el porcentaje de receptores de Agrippal que informaron cualquiera de los EA solicitados dentro de los primeros 4 días de la vacunación varió para Agrippal del 23% al 60% en todos los estudios controlados con Agrippal. En los grupos de comparador 27% a 76% de los sujetos informaron cualquiera de los EA solicitados. En los estudios se observaron reacciones locales en un 14% a 40% de los sujetos vacunados con Agrippal y en 21% a 62% de las vacunaciones con una vacuna comparadora. Se observaron reacciones sistémicas en 15% a 51% de los sujetos en los grupos de Agrippal y en 14% a 43% de los sujetos en los grupos de comparador.

En la población de seguridad agrupada de adultos, las tasas de incidencia de sujetos que comunicaron cualquier EA solicitado, cualquier reacción local y cualquier reacción sistémica, respectivamente, fueron similares para el grupo de Agrippal (37%, 22% y 26%, respectivamente) y para el grupo de comparador (39%, 24% y 27%, respectivamente, Tabla 2.5.5.2-1).

Como se observó extensamente en los recuentos de estudios de influenza publicados, un menor porcentaje de adultos mayores de 60 años reportaron haber experimentado al menos un EA solicitado en comparación con los de 18-60 años (8% vs 22% para reacciones locales, 16% vs 26% para reacciones sistémicas en la población de seguridad agrupada). En los estudios controlados con Agrippal el porcentaje de sujetos que informaron cualquier evento adverso solicitado abarcaba de 14% a 42%. En los grupos de comparador 19% a 62% de los sujetos informaron cualquier EA solicitado. En los estudios se observaron reacciones locales en 6% a 29% de los sujetos vacunados con Agrippal y en 10% a 33% de los vacunados con una vacuna de comparación. Se observaron reacciones sistémicas en 11% a 33% de los sujetos en los grupos de Agrippal y en 10% a 46% de los sujetos en los grupos de comparador.

En la población de seguridad agrupada, las tasas de incidencia de sujetos que informan cualquier EA solicitado, cualquier reacción local y cualquier reacción sistémica, respectivamente, fueron menores para el grupo de Agrippal (19%, 8% y 16%, respectivamente) que para el grupo de comparador (30%, 14% y 24%, respectivamente)

**Tabla 2.5.5.2-1 Resumen de EA solicitados (Días 1-4) en la población de seguridad agrupada de adultos de 18-60 años y ancianos > 60 años**

Tipo de Reacción	Porcentajes de Sujetos (%)	
	Población de Seguridad expuesta agrupada	
Adultos 18-60 años	Agrippal N=3576	Comparadorb N=2403
Cualquiera	37	39
Local	22	24
Sistémico	26	27
Adultos > 60 años	Agrippal N=2181	Comparadorb N=834
Cualquiera	19	30



<b>Local</b>	8	14
<b>Sistémico</b>	16	24

<sup>a</sup> excluyendo el estudio V58P4E1; <sup>b</sup> El comparador fue Optaflu, Fluad u otras formulaciones con MF59 o Fluvirin;

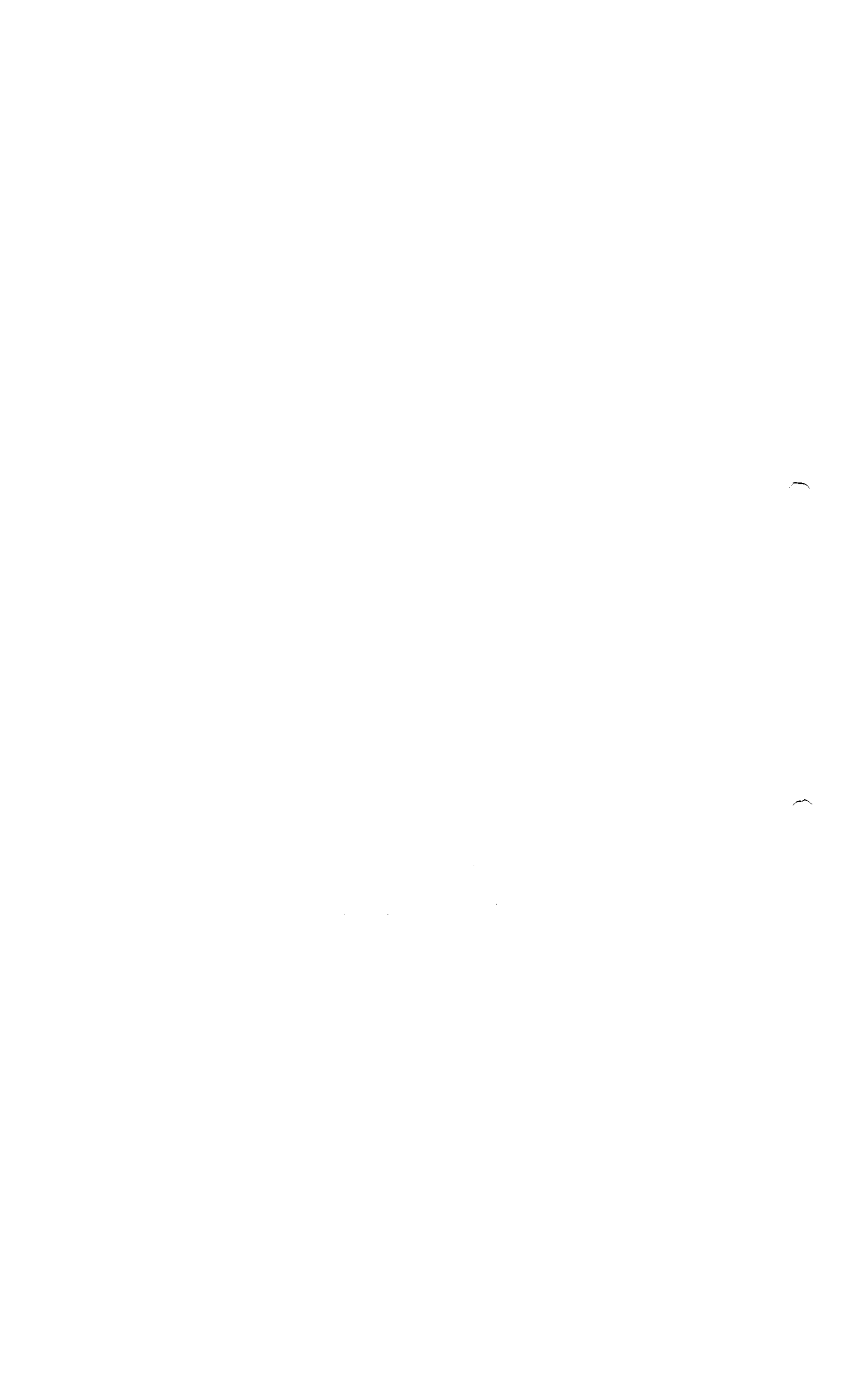
Fuente: Tabla 5.3.5.3.1.2.7.1

En los cuatro estudios en niños y adolescentes, el porcentaje de sujetos que comunicaron cualquier EA solicitado dentro de 4/7 días después de cada vacunación fue similar entre los grupos de vacunas (M34P1, niños de 6 a <36 mes dentro de los 4 días de la vacunación: 29% para receptores de Agrippal e Inluvac; M71P1, niños de 6 a <36 meses dentro de los 7 días de la vacunación: 48%-55% Agrippal, 50%-53% Inluvac, 46%-53% Vaxigrip, en las dos inyecciones; V71P5 dentro de los 7 días de la vacunación: 3-8 años: Agrippal 22%-32%, Fluvirin 23%-37% en las dos inyecciones; 9-17 años: Agrippal 42%, Fluvirin 41%; V71P2, dentro de los 7 días de la vacunación: 3-5 años: Agrippal 37%, Agrippal con trazas de tiomersal 33%; 6-11 años: Agrippal 55%, Agrippal con trazas de tiomersal 59%; 12-17 años: Agrippal 48%, Agrippal con trazas de tiomersal 46%, Tabla 2.5.5.2-2)

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orsá  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orsá  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Adriana G. Jiménez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



**Tabla 2.5.5.2-2 Resumen de EA solicitados en la población de seguridad de niños y adolescentes (Estudios M34P1, M71P1, V71P5 y V71P2)**

Tipo de reacción	Porcentaje de Sujetos (%)									
	6 a < 36 meses									
	Días 1-4 después de cualquier vacunación				Días 1-7 después de cualquier vacunación					
	M34P1*		M71P1*		M71P1					
	Agrippal	Influvac	Agrippal	Comparrador	Agrippal		Influvac		Vaxigrip	
	(1° y 2° vac.)	(1° y 2° vac.)	(1° y 2° vac.)	(1° y 2° vac.)	1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.
	N=151	N=49	N=93	N=211	N=93	N=89	N=110	N=104	N=101	N=97
<b>Cualquiera</b>	29	29	55	60	55	48	53	50	53	46
<b>Local</b>	8	4	23	31	27	20	27	22	26	22
<b>Sistémica</b>	26	29	45	46	39	34	39	36	41	34

Tipo de reacción	Porcentaje de Sujetos (%)											
	V71P5						V71P2					
	Días 1 - 7 después de cualquier vacunación						Días 1 - 7 después de la vacunación					
	3 a 8 años				9 a 17 años		3 a 5 años		6 a 11 años		12 a 17 años	
	1° vacunación		2° vacunación		Vacunación única		Vacunación única		Vacunación única		Vacunación única	
	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Agrippal Trazas tiomersa	Agrippal	Agrippal Trazas tiomersa	Agrippal	Agrippal Trazas de tiomersal
	N=402	N=199	N=396	N=197	N=400	N=199	N=57	N=58	N=73	N=73	N=56	N=56
<b>Cualquiera</b>	32	37	22	23	42	41	37	33	55	59	48	46
<b>Local</b>	23	28	17	20	34	31	28	31	49	49	41	39
<b>Sistémica</b>	16	19	10	11	23	25	14	5	22	21	21	30

Fuente: sección 5.3.5.1, CRS M71P1, Tabla 14.3.1.1.2.1 and Tabla 14.3.1.1.2.2, CSR V71P5, Tabla 14.3.1.1.2 y Tabla 14.3.1.1.2.1, CSR V71P2, Tabla 14.3.2.1

En todos los grupos de edad, las reacciones locales más solicitadas fueron causadas por respuestas inflamatorias agudas en el sitio de inyección siendo el dolor (sensibilidad para 6 a <36 meses de edad) la más común (Tabla 2.5.5.2-3, Tabla 2.5.5.2-4 y Tabla 2.5.5.2-5). Otras reacciones locales informadas frecuentemente en los estudios fueron eritema e induración. Las reacciones locales solicitadas fueron de corta duración y de gravedad generalmente leve o moderada. Las tasas de incidencia de reacciones sistémicas solicitadas también fueron similares a las observadas para otras vacunas de subunidad del virus de la influenza, inactivadas. Fatiga, dolor de cabeza, mialgia y malestar general fueron las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en adultos de 18 a 60 y en ancianos mayores de 60 años, y en niños y adolescentes (3-17 años), mientras que en niños de 6 a <36 meses la reacción sistémica informada más frecuentemente fue irritabilidad, seguida por cambio en los hábitos alimenticios y del sueño (Tabla 2.5.5.2-3, Tabla 2.5.5.2-4 y Tabla 2.5.5.2-5).



**Tabla 2.5.5.2-3 Resumen de reacciones locales y sistémicas solicitadas (Días 1-4) población de seguridad agrupada de adultos de 18-60 años y ancianos > 60 años**

Tipo de Reacción		Porcentaje de Sujetos (%)			
		Adultos 18 – 60 Años		Adultos >60 Años	
		Población de Seguridad expuesta agrupada <sup>a</sup>		Población de Seguridad expuesta agrupada <sup>a</sup>	
		Agrippal N=3576	Comparador N=2403	Agrippal N=2181	Comparador N=834
Dolor en sitio de inyección	Cualquiera	21	20	7	13
	Grave	<1	<1	<1	0
Eritema	Cualquiera	2	4	1	2
	> 100 mm	<1	0	0	0
Induración	Cualquiera	1	3	1	3
	> 100 mm	0	0	0	0
Edema	Cualquiera	1	2	1	1
	> 100 mm	0	0	0	0
Equimosis	Cualquiera	<1	1	1	<1
	> 100 mm	0	0	0	0
Cefalea	Cualquiera	15	14	6	11
	Grave	1	1	<1	<1
Malestar	Cualquiera	9	11	6	10
	Grave	1	1	<1	<1
Fatiga	Cualquiera	9	11	7	10
	Grave	<1	1	<1	<1
Mialgia	Cualquiera	11	9	6	9
	Grave	<1	<1	<1	0
Escalofríos	Cualquiera	4	6	2	4
	Grave	<1	<1	0	0
Artralgia	Cualquiera	5	5	4	7
	Grave	<1	<1	<1	<1
Sudoración	Cualquiera	4	4	4	6
	Grave	<1	<1	<1	<1
Fiebre (≥ 38°C)	Cualquiera	2	1	<1	1
	Grave	<1	<1	0	0

Fuente: Tabla 5.3.5.3.1.2.8.1; <sup>a</sup> excluye Estudio V58P4E1

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gta. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Tabla 2.5.5.2-4 Resumen de reacciones locales y sistémicas solicitadas (Días 1-4) en niños de 6 a <36 meses (Estudios M34P1 y M71P1)**

Tipo de Reacción	Porcentajes de Sujetos									
	M34P1*				M71P1					
	Agrippal		Influvac		Agrippal		Influvac		Vaxigrip	
	1° vac	2° vac	1° vac	2° vac	1° vac	2° vac	1° vac	2° vac	1° vac	2° vac
	N=151	N=149	N=49	N=48	N=93	N=89	N=110	N=104	N=101	N=97
Equimosis	0	0	0	2	2	0	3	1	1	3
Cualquiera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eritema	0	0	0	0	9	4	1	4	3	3
Cualquiera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Induración	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1
Cualquiera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sudoración	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1
Cualquiera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sensibilidad	7	3	4	2	19	17	25	19	25	19
Cualquiera	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Cambio en hábitos	6	3	4	4	10	9	5	7	4	6
Somnolencia a	11	3	12	4	10	9	11	6	9	8
Irritabilidad a	16	8	0	6	25	15	17	13	18	19
Llanto inusual a	N,A, b	N,A, b	N,A b	N,A, b	4	3	3	3	1	3
Vómitos a	3	0	6	2	1	0	0	1	0	0
Diarrea a	1	3	2	4	2	6	2	6	5	4
Fiebre a	5	2	4	2	2	2	5	5	3	0

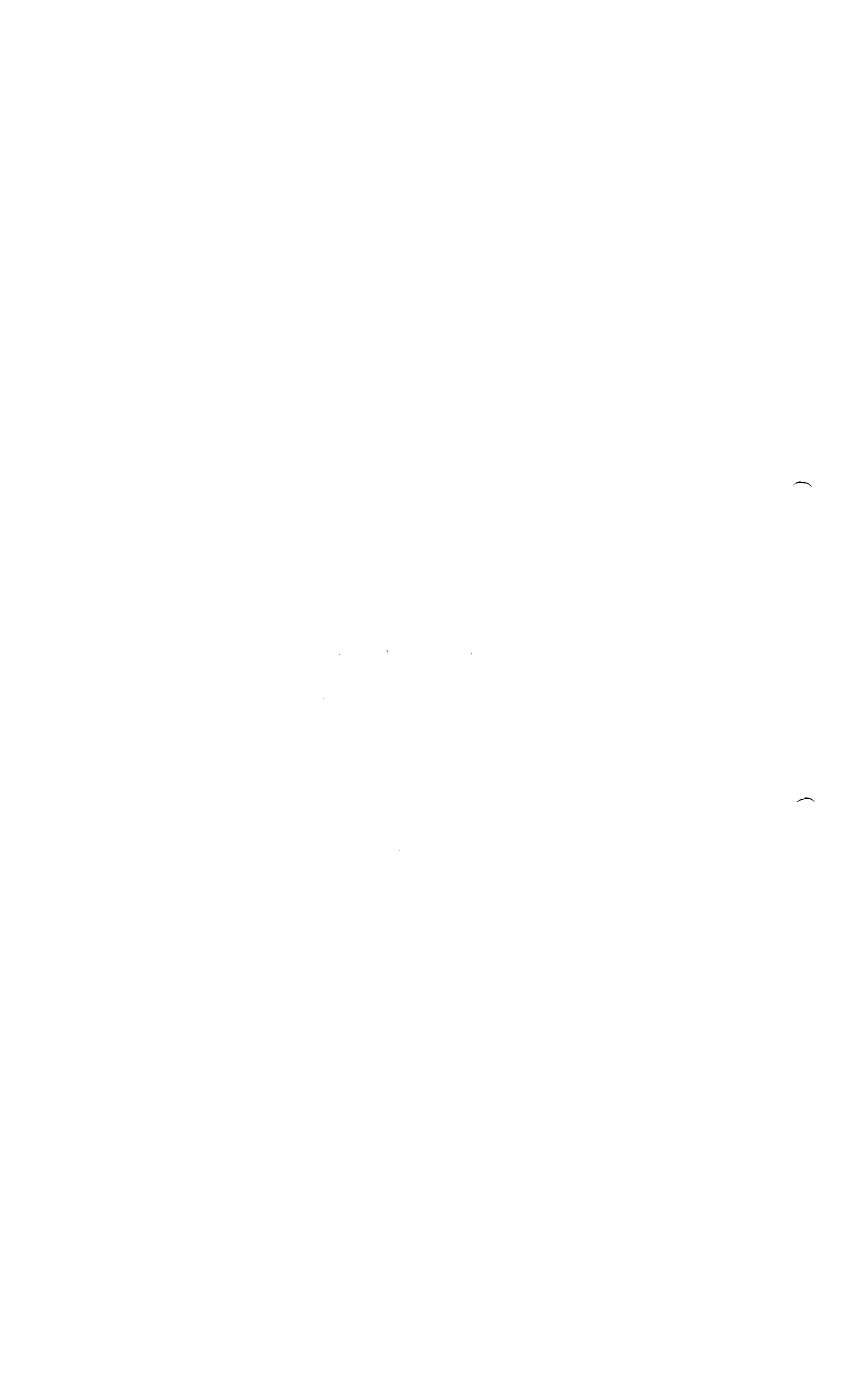
a Recolectado como presente/no presente; b No recolectado

Fuente: sección 5.3.5.1, CRS M34P1, Tabla 14.4.2.1.3, Tabla 14.4.2.4.3; CRS M71P1, Tablas 14.3.1.1.3.2 and 14.3.1.1.3.3

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Adriana G. Jimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



**Tabla 2.5.5.2-5 Resumen de reacciones locales y sistémicas solicitadas (Días 1-4) en niños y adolescentes de 3 a <17 años (Estudios VP71P5 y VP71P2)**

Tipo de reacción	Porcentaje de Sujetos											
	V71P5 (Días 1-4)						V71P2 (Días 1-4)					
	3 a 8 años				9 a 17 años		3 a 5 años		6 a 11 años		12 a 17 años	
	1° vac.		2° vac.									
	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Agrippal con trazas de tiomersal	Agrippal	Agrippal con trazas de tiomersal	Agrippal	Agrippal con trazas de tiomersal
N=402	N=199	N=396	N=197	N=400	N=199	N=57	N=58	N=73	N=73	N=56	N=56	
<b>Dolor</b>												
Cualquiera a	17	20	14	17	29	29	21	21	38	34	36	38
Grave b	1	1	0	1	1	0	2	0	3	1	4	0
<b>Eritema</b>												
Cualquiera a	2	3	1	2c	2	2	7	4	8	7	2	4
Grave b	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
<b>Induración</b>												
Cualquiera a	2	5	3	4c	7	7	9	7	14	10	11	4
Grave b	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
<b>Edema</b>												
Cualquiera a	5	8	3	4c	7	7	4	5	11	14	9	5
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<b>Equimosis</b>												
Cualquiera a	4	5	3	3c	2	1	0	2	5	0	2	2
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Cefalea</b>												
Cualquiera a	6	8	3	3	13	11	4	0	12	7	14	14
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2
<b>Malestar</b>												
Cualquiera a	3	6	4	3	4	4	9	0	8	7	9	4
Grave b	0	1	0	0	<1	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fatiga</b>												
Cualquiera a	3	5	2	1	6	4	5	3	10	11	9	9
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	4	2
<b>Mialgia</b>												



Cualquiera a	4	5	5	5	8	13	5	0	5	5	11	11
Grave b	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
<b>Escalofríos</b>												
Cualquiera a	2	4	1	2	4	6	5	2	5	3	0	2
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<b>Artralgia</b>												
Cualquiera a	1	1	1	0	2	3	4	0	5	3	5	9
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<b>Sudoración</b>												
Cualquiera a	1	1	1	0	1	1	0	3	3	5	7	4
Grave b	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
<b>Fiebre</b>												
≥ 38°C	2	2	1	1	<1	2	2	2	0	0	0	0
≥ 40°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a Cualquiera se definió como  $\geq 1$  mm en el estudio V71P5 y  $\geq 10$  mm en el estudio V71P2; b Grave se definió como  $>50$  mm en el estudio V71P2 y  $> 100$  mm en el estudio V71P5; c N=196

Fuente: sección 5.3.5.1, CSR V71P5, Tabla 14.3.1.1.3.1, Tabla 14.3.1.1.3.4.1, CSR V71P2, Tabla 14.3.1.1

### 2.5.5.3 Eventos adversos no solicitados

Se recolectaron todos los EA no solicitados para diferentes períodos de tiempo en los diferentes estudios:

#### Niños y adolescentes:

- En niños no vacunados previamente de 6 a <36 meses, se recolectaron todos los EA solicitados recolectados durante todo el estudio, es decir, hasta 3 semanas y 4 semanas después de la segunda vacunación en los estudios M71P1 y M34P1, respectivamente.
- En la población pediátrica del estudio V71P5, se recolectaron los EA solicitados hasta 3 semanas después de la segunda vacunación en niños de 3 a 8 años de edad y hasta 3 semanas después de la vacunación única en adolescentes de 9 a 17 años de edad. Se recolectaron EA no solicitados seleccionados en el periodo de seguimiento de 6 meses. En niños de 3 a 17 años del estudio V71P2, se recolectaron todos los EA solicitados en la totalidad del estudio, es decir, tres semanas después de la vacunación única.

#### Adultos y Ancianos:

- Se recolectaron todos los EA solicitados durante las 3 semanas posteriores a la vacunación en los estudios V58P4, V58P4E1, V58P9, V64P1, V71P1, V71P2, V71P5, V71P6, V7P38 y V7P39. Además, se incluyó un periodo de seguimiento de 6 meses para EA no solicitados seleccionados en el diseño del estudio de V58P4, V58P4E1, V58P9, V71P5 y V71P6 (Tabla 2.7.4.1.1-2).
- En los estudios con diseño abierto se recolectaron EA no solicitados durante todo el estudio (3 semanas, V34P2S, V34P4S, V34P5S, V34P6S) o sólo para los primeros 4 días después de la vacunación (V64P1S, V71P1S, V71P3, V71P2S, V71P3S, V71P4S, V71P5S, V71P7S, V71\_10S y V71\_P19S). En los últimos estudios, se recolectaron los EA que requieren una visita/consulta al



médico y/o que conducen a la interrupción, reacciones locales y sistémicas que se extienden más allá del día 4 y todos los EA que requieren de una visita o consulta al médico y/o conducen a la discontinuación prematura del estudio, y todos los EAS a lo largo de las 3 semanas de duración del estudio.

La frecuencia de EA no solicitados juzgados por el investigador como posiblemente o probablemente relacionados con la vacunación fue baja en todos los grupos etarios (Tabla 2.5.5.3-1, Tabla 2.5.5.3-2 y Tabla 2.5.5.3-4). Los EA no solicitados juzgados como al menos posiblemente relacionados con Agrippal fueron causados por efectos secundarios conocidos de la vacunación contra la influenza, fueron transitorios, y relacionados temporalmente con el momento de la vacunación.

En la población de seguridad agrupada de adultos de 18 a 60 años, 4% de receptores de Agrippal y del comparador reportaron un AE posiblemente/probablemente relacionado dentro de los 4 días de la vacunación (Tabla 2.5.5.3-1). La mayoría de estos fueron de intensidad leve o moderada, y sólo menos del 1% de los sujetos informaron un EA posiblemente/probablemente relacionado de intensidad grave (en los grupos de Agrippal y del comparador). No más del 1% de los sujetos en la población de seguridad expuesta agrupada de Agrippal reportó cada EA individual posiblemente o probablemente relacionado (Tabla 2.5.5.3-2). Estos EA fueron reacciones locales o sistémicas o enfermedades generales (dolor de cabeza, rinitis, dolor orofaríngeo) esperados en la población adulta. En los estudios controlados en adultos (V7P38, V7P39, V58P4, V58P4E1, V58P9, V71P2, V71P5 y V71P6), donde todos los EA solicitados se recolectaron durante las 3 semanas posteriores a la vacunación, los EA considerados como posiblemente o probablemente relacionados con la vacunación dentro de las 3 semanas de la misma fueron reportados por un porcentaje similar de sujetos en los grupos de Agrippal y del comparador (6% y 5% de los sujetos, respectivamente, para la base de datos agrupada de estudios controlados con exclusión de V58P4E1, Tabla 2.5.5.3-1). Los EA posiblemente o probablemente relacionados fueron en su mayoría leves o moderados, y sólo menos del 1% de los sujetos en los grupos de Agrippal y del comparador informaron EA de intensidad grave. En general, cada EA posiblemente o probablemente relacionado fue reportado por no más del 1% de los receptores de Agrippal en la población agrupada (todos los estudios controlados) y fueron reacciones conocidas a las vacunas contra la influenza o EAS solicitados que continuaban más allá de la ventana de observación de 7 días (Tabla 2.5.5.3-2). En los cinco estudios controlados en adultos con un periodo de seguimiento de seguridad de 6 meses, del 1% al 8% de los sujetos para Agrippal y del 1% al 11% de los sujetos para el comparador informaron algún EA a partir de 3 semanas a 6 meses después de la vacunación. Todos estos EA se consideraron no relacionados con la vacuna, con la excepción de dos sujetos que reportaron EA posiblemente o probablemente relacionados con la vacuna en el periodo de seguimiento (aborto que ocurrió en el estudio V71P5 y V71P6 en un sujeto de cada uno) (ver Sección 2.5.5.4).

En la población de seguridad agrupada de sujetos ancianos mayores de 60 años el 2% de los receptores de Agrippal y del comparador informaron un EA posiblemente o probablemente relacionado dentro de los 4 días de la vacunación (Tabla 2.5.5.3-1). La mayoría de estos fueron de intensidad leve o moderada, con sólo 2 pacientes (<1%) que informaron de EA posiblemente o probablemente relacionados de intensidad grave después de Agrippal. Cada EA individual posiblemente o probablemente relacionados fue reportado por menos del 1% de los sujetos en la población la seguridad agrupada de Agrippal. En los estudios controlados en ancianos (V7P38, V7P39, V58P4, V58P4E1, V64P1, V71P1 y V71P5), donde todos los EA no solicitados fueron recolectados durante las 3 semanas posteriores a la vacunación, los EA considerados como posiblemente o probablemente relacionados con la vacunación dentro de las 3 semanas de la misma fueron informados por un porcentaje similar de sujetos ancianos en los grupos de Agrippal y del comparador (3% y 2% de los sujetos, respectivamente, para la base de datos agrupada de estudios controlados con exclusión de



V58P4E1, Tabla 2.5.5.3-1). Los EA posiblemente o probablemente relacionados fueron leves o moderados, con sólo 3 sujetos tratados con Agrippal (<1%) en la base de datos agrupada que informaron un EA posiblemente o probablemente relacionado de intensidad severa después de la vacunación con Agrippal. En general, cada EA posiblemente o probablemente relacionado fue reportado por no más del 1% de los receptores de Agrippal en la población agrupada (todos los estudios controlados) y fueron reacciones conocidas a las vacunas contra la influenza o EAS solicitados que continuaban más allá de la ventana de observación de 7 días (Tabla 2.5.5.3-2). En los tres estudios controlados en sujetos ancianos con un periodo de seguimiento de seguridad de 6 meses, porcentajes similares de sujetos notificaron EA de 3 semanas a 6 meses después de la vacunación (3% para Agrippal y el comparador en V58P4, 17% con Agrippal, 21% con el comparador en V58P4E1; no se informaron EA en el estudio V71P5 durante este periodo). Ninguno de estos EA se consideró relacionado con la vacuna (ver Sección 2.5.5.4).

**Tabla 2.5.5.3-1 Resumen de EA no solicitados de la población total agrupada de Seguridad de Adultos 18-60 y Personas Mayores de 60 Años**

	Número de Sujetos (%)			
	Adultos 18 - 60 Años			
	Población de Seguridad expuesta agrupada a		Población de Seguridad expuesta agrupada b	
	Días 1-4		Días 1-22	
	Agrippal N=3576	Comparador N=2403	Agrippal N=2693	Comparador N=2403
Cualquier EA	225 (6)	152 (6)	401 (15)	327 (14)
EA posiblemente/ probablemente relacionado	152 (4%)	97 (4%)	159 (6%)	123 (5%)
	Adultos >60 Años			
	Días 1-4 a		Días 1-22 b	
	Agrippal N=2181	Comparador N=834	Agrippal N=1323	Comparador N=834
	Cualquier EA	74 (3)	43 (5)	109 (8)
EA posiblemente/ probablemente relacionado	46 (2)	18 (2)	34 (3)	20 (2)

a Excluye sujetos del estudio V58P4E1; b Solamente estudios V58P4, V58P9, V64P1, V71P1, V71P2, V71P5, V71P6, V7P38 y V7P39

Fuente: Tabla 5.3.5.3.1.2.9.1, Tabla 5.3.5.3.1.2.9.3, Tabla 5.3.5.3.1.2.12.1, Tabla 5.3.5.3.1.2.12.3



**Tabla 2.5.5.3-2 EA no solicitados posiblemente/probablemente relacionados en  $\geq 1\%$  de la población de seguridad agrupada de adultos de 18-60 años y ancianos > 60 años**

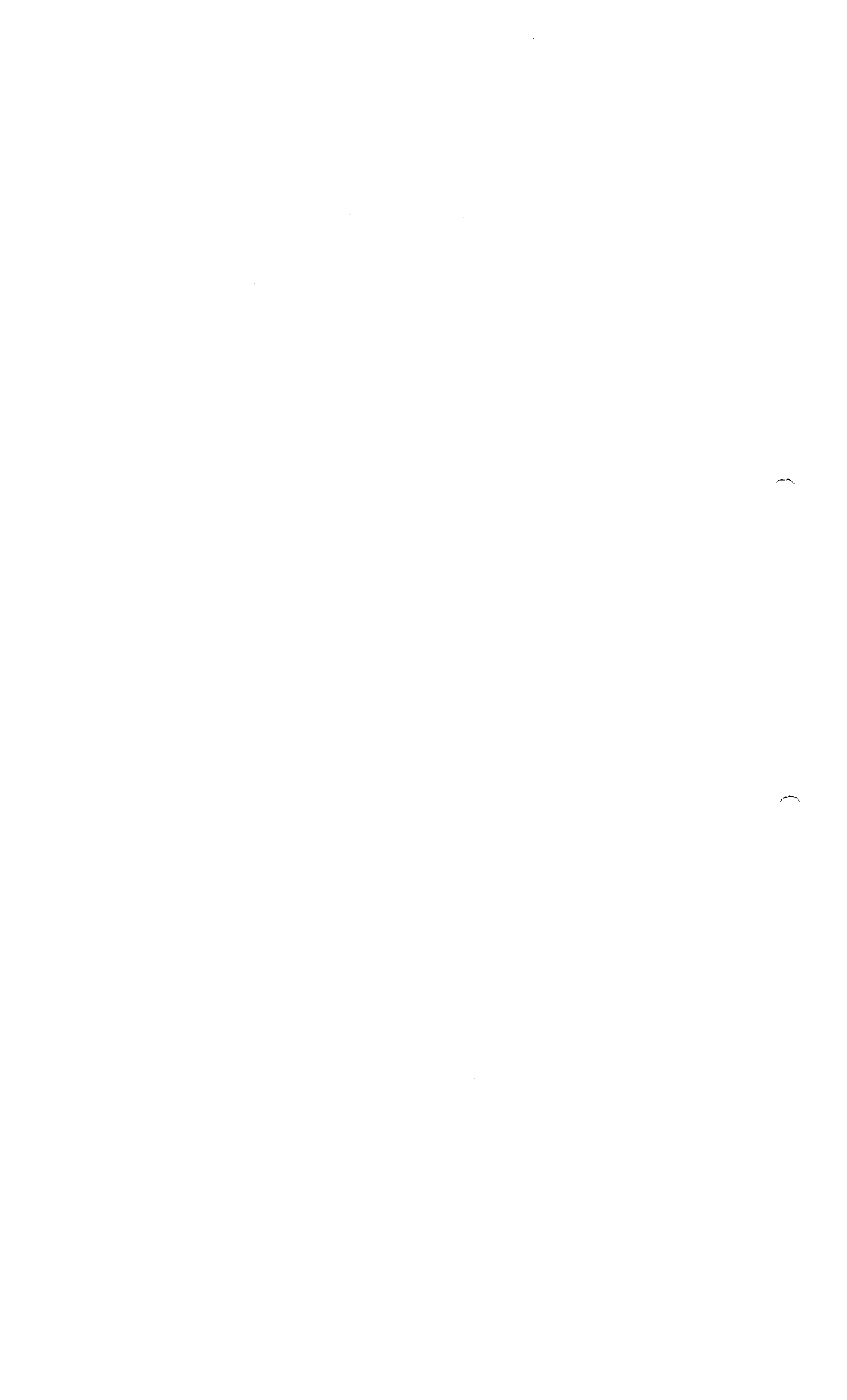
Eventos Adversos por Término Preferido, clasificados por frecuencia	Número de Sujetos (%)			
	Población de Seguridad expuesta agrupada			
	Adultos 18-60 años			
	Días 1-4		Días 1-22 b	
	Agrippal N=3576	Comparador N=2403	Agrippal N=2693	Comparador N=2403
Cualquier EA	152 (4)	97 (4)	159 (6)	123 (5%)
Síndrome simil Influenza	21 (1)	3 (<1)	27 (7)	7 (<1)
Cefalea	17 (<1)	6 (<1)	25 (1)	9 (<1)
Eritema	7 (<1)	19 (1)	6 (<1)	19 (1)
Rinitis	11 (<1)	13 (1)	12 (<1)	19 (1)
Dolor orofaríngeo	12 (<1)	12 (<1)	19 (1)	14 (1)
	Sujetos ancianos >60 años			
	Días 1-4		Días 1-22 b	
	Agrippal N=2181	Comparador N=834	Agrippal N=1323	Comparador N=834
Cualquier EA	46 (2)	18 (2)	34 (3)	20 (2)
	No AE considered possibly/probably drug related with incidence 1%			

a Excluye estudio V58P4E1; b Solamente estudios controlados V58P4, V58P9, V64P1, V71P1, V71P2, V71P5, V71P6, V7P38 y V7P39, (para V64P1, V71P1 y V71P2: los datos de las dos ramas de Agrippal se presentan combinados en el análisis agrupado)

Fuente: Tabla 5.3.5.3.1.2.12.1, Tabla 5.3.5.3.1.2.12.3, Tabla 5.3.5.3.1.2.13.1, Tabla 5.3.5.3.1.2.13.3

En niños de 6 a <36 meses, no hubo EA no solicitados juzgados como posiblemente o probablemente relacionados con la administración de la vacuna en el estudio M34P1 y fueron informados por 5% y 10% de los receptores de Agrippal después de la primera y la segunda vacunación, respectivamente, en el estudio M71P1 (Tabla 2.5.5.3-3). En general, se registraron porcentajes similares en los grupos de vacuna comparadora. Los EA más comunes no solicitados posiblemente o probablemente relacionados en los grupos de vacunas fueron rinitis, fiebre e infecciones del tracto respiratorio. Todos los EA posiblemente/probablemente relacionados informados después de cualquier vacunación fueron de intensidad leve a moderada y ninguno fue grave en cualquiera de los tres grupos de vacunas.

En el estudio V71P5 los EA en niños de 3 a 8 años considerados como posiblemente o probablemente relacionados con las vacunas del estudio fueron reportados por muy pocos sujetos, menos del 1% de los sujetos después de Agrippal (cada uno después de la primera y segunda vacunación) y 1% y 0% de los sujetos en los grupos de Fluvirin después de la primera y segunda vacunación, respectivamente, y fueron efectos secundarios conocidos de la vacunación contra la influenza (Tabla 2.5.5.3-3). Todos los EA fueron de intensidad leve o moderada. No se informaron EA posiblemente o probablemente relacionados en el periodo de seguimiento de seguridad de 6 meses (Tabla 2.5.5.3-3). En el grupo de adolescentes de 9 a 17 años, los EA juzgados como posiblemente o probablemente relacionados con la vacuna del estudio fueron informados por muy pocos sujetos, 1% de los sujetos en los grupos de Agrippal y Fluvirin y fueron efectos secundarios conocidos de la vacunación contra la influenza (Tabla 2.5.5.3-3). Todos los EA fueron de intensidad leve o



moderada. No se informaron EA posiblemente/probablemente relacionados en el periodo de seguimiento de seguridad de 6 meses (Tabla 2.5.5.3-3).

En el estudio V71P2 todos los EA reportados en las 3 semanas después de la vacunación se consideraron posiblemente o probablemente relacionados con la misma con la excepción de un AE informado en el grupo de 6 a 11 años de edad (Tabla 2.5.5.3-3). En total, 9%, 4% y 4% de los sujetos de 3 a 5 años, de 6 a 11 años y de 12 a 17 años experimentaron EA que se consideraron al menos posiblemente relacionados con la vacuna del estudio luego de la administración de Agrippal sin tiomersal; se informaron porcentajes similares dentro de cada grupo etario después de la administración de la formulación con trazas de tiomersal (7%, 8% y 2%, respectivamente). Todos fueron de gravedad leve o moderada. La mayoría de los EA posiblemente/probablemente relacionados correspondió a reacciones locales y sistémicas en curso más allá del periodo de observación de 4 días.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.676  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

  
Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



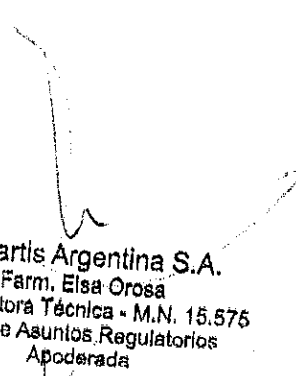
**Tabla 2.5.5.3-3 Resumen de EA no solicitados - Niños y adolescentes (Estudios M34P1, M71P1, V71P5 y V71P2)**

Estudios M43P1 y M71P1											
Número de Sujetos (%) con Eventos Adversos											
Niños 6 - <36 meses											
M34P1					M71P1						
Día 1- 56					Día 1 -50						
Agrippal		Influvac		Agrippal		Influvac		Vaxigrip			
1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.		
N=151	N=149	N=49	N=48	N=93	N=89	N=110	N=104	N=101	N=97		
Cualquier EA		1 (1)	0	1 (2)	0	52 (56)	47 (53)	79 (72)	58 (56)	64 (63)	54 (56)
EA posiblemente/ probablemente relacionado		0	0	0	0	5 (5)	9 (10)	18 (16)	11 (11)	12 (12)	4 (4)
Cualquier EAS		0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Estudio V71P5											
Número de Sujetos (%) con Eventos Adversos (Estudio V71P5)											
Niños 3-8 años											
Días 1-50					Días 51 -209						
Agrippal		Fluvirin		Agrippal		Fluvirin					
1° vac.	2° vac.	1° vac.	2° vac.	N=392		N=195					
N=402	N=401	N=199	N=199								
Cualquier EA		59 (15)	29 (7)	22 (11)	11 (6)	1 (<1)		3 (2)			
EA posiblemente/ probablemente relacionado		2 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	0		0			
Cualquier EAS		2 (<1)	0	0	0	1 (<1)		3 (2)			
Adolescentes 9-17 años											
Días 1-22					Días 23 -181						
Agrippal		Fluvirin		Agrippal		Fluvirin					
N=400		N=199		N=400		N=198					
Cualquier EA		24 (6)		19 (10)		3 (1)		1 (1)			
EA posiblemente/ probablemente relacionado		2 (1)		2 (1)		0		0			
Cualquier EAS		1 (<1)		0		3 (<1)		0			
Número de Sujetos (%) con Eventos Adversos (Estudio V71P2)											
Niños y Adolescentes 3-17 años (Días 1-22)											
3-5 años			6 a 11 años				12 a 17 años				



	Agrippal	Agrippal con trazas de tiomersal	Agrippal	Agrippal con trazas de tiomersal	Agrippal	Agrippal con trazas de tiomersal
	N=57	N=58	N=73	N=73	N=56	N=56
Cualquier EA	5 (9)	4 (7)	3 (4)	7 (10)	2 (4)	1 (2)
EA posiblemente/probablemente relacionado	5 (9)	4 (7)	3 (4)	6 (8)	2 (4)	1 (2)
Cualquier EAS	0	0	0	0	0	0

Fuente: sección 5.3.5.1, CSR M34P1 Tablas 14.4.3, y Tabla 14.4.5; CSR M71P1, Tabla 14.3.1.1.11.3, y Tabla 14.3.1.1.14.3, 14.3.2.2, CSR V71P5, Tabla 14.3.1.1.11, Tabla 14.3.1.1.11.1, Tabla 14.3.1.1.11.2, Tabla 14.3.1.1.14, Tabla 14.3.1.1.14.1, Tabla 14.3.1.1.14.2, Tabla 14.3.1.1.7.1, Tabla 14.3.1.1.7.2, Tabla 14.3.1.1.7.3; CSR V71P2, Tabla 14.3.3.1, Tabla 14.3.6, Apéndice 16.2.13.1

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.576  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Adriana G. Jimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



#### 2.5.5.4 Eventos Adversos Serios

En todos los estudios, se monitorearon los EAS durante todo el período del estudio, es decir, en los 6 meses de duración total del estudio en los estudios V58P4, V58P4E1, V58P9, V71P5 y V71P6, y durante 3 semanas en los estudios V7P38, V7P39, V64P1, V71P1, V71P2, V34P2S, V34P4S, V34P5S, V34P6S, V64P1S, V71P1S, V71P2S, V71P3, V71P3S, V71P4S, V71P5S, V71P7S, V71\_10S, V71\_19S. Todos los EAS, a excepción de cuatro EAS (dos EAS en un sujeto tema en el estudio V71P6 que ocurrió dentro de las 3 semanas después de la vacunación, y dos EAS en dos sujetos que ocurrieron en el seguimiento de 6 meses en los estudios V71P5 y V71P6), fueron considerados no relacionados con las vacunas por los investigadores.

En total, se informaron 11 muertes (5 sujetos con Agrippal y 6 sujetos con el comparador): 3 para adultos de 18 a 60 años (comparador) y 8 para ancianos >60 años (5 con Agrippal y 3 con el comparador). Todos los EAS con resultado de muerte se consideraron no relacionados con la vacunación.

No hubo muertes registradas en los cuatro estudios en niños o adolescentes de 3 a 36 meses o 3 a 17 años. Se informaron EAS durante las 3 semanas después de la vacunación en 2 y 8 adultos de 18 a 60 años y en 8 y 6 sujetos ancianos mayores de 60 años para los grupos Agrippal y el comparador, respectivamente. Todos los EAS fueron juzgados como no relacionados con la vacunación del estudio. En el período de seguimiento, es decir, de 3 semanas a 6 meses después de la vacunación, 28 receptores de Agrippal y 35 receptores del comparador de 18 a 60 años y 44 receptores de Agrippal y 39 receptores del comparador mayores de 60 años informaron al menos un EAS. Todos los EAS reportados en estos estudios se consideraron no relacionados con la vacunación del estudio.

Dos sujetos de 6 a <36 meses (uno tratado con Influvac y el otro con Vaxigrip) informaron un EAS en el estudio M71P1. Ambos fueron considerados no relacionados con la vacunación del estudio. En el estudio V71P5, se informaron dos EAS en sujetos de 3 a 8 años de edad y un EAS en un sujeto de 9 a 17 años dentro de los 50 días y 3 semanas de la vacunación, respectivamente. En el período de seguimiento para niños de 3 a 8 años (es decir, entre el día 50 y el final del estudio en el día 209), se informaron EAS para un sujeto con Agrippal y para tres sujetos con Fluvirin. Los cuatro EAS fueron evaluados por el investigador como no relacionados con la vacuna del estudio. En el período de seguimiento de adolescentes de 9 a 17 años (es decir, entre el día 22 y el final del estudio en el día 181), se informaron EAS para 3 sujetos en el grupo de Agrippal solamente, y todos fueron evaluados por el investigador como no relacionados con la vacuna del estudio.

El único EAS juzgado por el investigador como relacionado con la vacunación en el programa general de Agrippal, fue informado para el sujeto 10/0133 en el estudio V71P6, quien reportó dolor de cabeza y fiebre en el día 1 de la vacunación con Agrippal, que se resolvió cuatro días más tarde, para el sujeto 21/3457 en el estudio V71P5 y para el sujeto 10/0259 en el estudio V71P6 (ambos con Agrippal, población adulta). Ambos EAS fueron abortos espontáneos en sujetos de 26 y 20 años de edad, respectivamente, que ocurrieron en el día 60 y 58, respectivamente, después de la vacunación. Los mismos fueron juzgados por los investigadores y el monitor médico como posiblemente relacionados con la vacunación. Sobre la base de la última menstruación se estimó que ambas mujeres presentaban 14 semanas de embarazo. Sin embargo, el médico responsable de Novartis evaluó estos eventos como no relacionados, ya que no hay evidencia de ensayos preclínicos y clínicos y del uso actual de vacunas contra la influenza en el mercado de que las vacunas contra la influenza, trivalentes, inactivadas puedan causar daño fetal o aborto espontáneo.



### 2.5.5.6 Experiencia post-comercialización

Agrippal ha estado en el mercado por cerca de 25 años, por lo tanto, la experiencia post-comercialización es muy amplia. Desde 1986 (fecha del primer lanzamiento) se han distribuido alrededor de 98 millones de dosis. Durante el transcurso de los años, la relación beneficio/riesgo siempre ha sido favorable.

Está implementado un plan de gestión de riesgos (RMP) para Agrippal y su objetivo es abordar las áreas de relevancia clínica en las que la información es limitada con especial atención a los eventos adversos de interés especial, identificados sobre la base de la experiencia previa con las vacunas estacional y pandémica. Como se detalla en el RMP, Agrippal ha sido estudiado en varias poblaciones. Si bien la experiencia en adultos es extensa (aproximadamente 2/3 de los sujetos enrolados en ensayos clínicos), se dispone de datos limitados en relación con ancianos, adolescentes/niños, y pacientes con enfermedades crónicas subyacentes. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas. Las reacciones adversas informadas de la vigilancia post-comercialización son, junto con las reacciones que se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes:

#### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas, que en raras ocasiones han conducido a shock, angioedema

#### Trastornos del sistema nervioso:

Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos, como ericefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré

#### Trastornos vasculares:

Vasculitis asociada en casos muy raros con afectación renal transitoria.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones cutáneas generalizadas incluyendo prurito, urticaria o erupciones no específicas.

### 2.5.6 Conclusiones sobre beneficios y riesgos

Agrippal es una vacuna de subunidad, inactivada, sin timerosal autorizada en más de 50 países en todo el mundo. La vacunación con virus de influenza inactivado representa en la actualidad la forma más eficaz de reducir el impacto de la influenza y sus complicaciones asociadas, especialmente en grupos de alto riesgo.

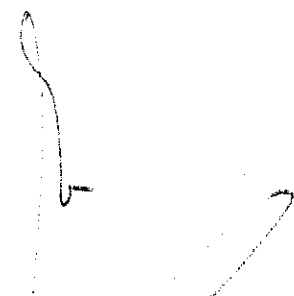
- Agrippal ha sido autorizado desde 2003 en Europa y varios otros países como vacuna contra la influenza sin mercurio. En 2009 Agrippal fue autorizado bajo el nombre comercial de Agrifu en sujetos mayores de 18 años en los EE.UU. y luego en 2010 en Canadá en individuos de 6 meses de edad. Aunque no hay evidencia clínica o epidemiológica de que el mercurio que contienen las vacunas aumente el riesgo de efectos adversos, se desconoce el efecto a largo plazo de una pequeña cantidad de mercurio (Pichichero et al., 2002). Además, como ha mostrado la controversia de la vacuna contra sarampión, paperas y rubéola con respecto al timerosal y el autismo en el Reino Unido, la reducción en la cobertura con vacunas resultante del temor puede haber influido en las tasas de incidencia de la enfermedad en niños (Smith et al, 2007; Goldacre B, 2007). Por esta razón, después de la eliminación del timerosal en el 2003, Agrippal responde a la necesidad de la salud pública en Europa.
- El perfil de seguridad de Agrippal informado en esta solicitud se basa en 26 ensayos clínicos, incluyendo dos grandes estudios realizados en virtud de IND, y 98 millones de dosis de Agrippal vendidas. Agrippal fue bien tolerado en todos los grupos etarios, desde niños de 6 a <36 meses de edad a sujetos ancianos. En general, la reactogenicidad fue baja y en consonancia con lo esperado dentro de cada grupo de edad. La incidencia de EA solicitados estuvo en el rango de la observada



en otras vacunas de subunidad inactivadas (Spila Alegiani-S et al., 1999) y a la reportada previamente para Agrippal y, en particular, desde la última renovación de la solicitud. En todos los estudios, se monitorearon los EAS durante todo el período de estudio, es decir, durante la totalidad de los 6 meses de duración en algunos estudios. Todos los EAS, a excepción de cuatro (dos EAS en un sujeto tema en el estudio V71P6 que ocurrieron dentro de las 3 semanas después de la vacunación, y dos EAS en dos sujetos que ocurrieron en el seguimiento de 6 meses en los estudios V71P5 y V71P6), fueron considerados no relacionados con las vacunaciones por los investigadores. Los EAS con resultado de muerte se consideraron no relacionados con la vacunación. Ningún niño o adolescente de 3 a 36 meses o de 3 a 17 años murió en ninguno de los tres estudios en estos grupos etarios.

- Agrippal ha estado en el mercado por cerca de 25 años, por lo tanto, la experiencia post-comercialización es muy amplia. Desde 1986 (fecha del primer lanzamiento) se han distribuido alrededor de 98 millones de dosis. Durante el transcurso de los años, la relación beneficio/riesgo siempre ha sido favorable. No han sido identificados riesgos importantes hasta la fecha, ni durante las investigaciones clínicas, ni durante la vigilancia post-comercialización. A partir de la vigilancia post-comercialización, los informes de casos de enfermedades potencialmente importantes relacionadas con la vacunación contra la influenza, como síndrome de Guillain-Barré, anafilaxia, neuritis, encefalitis y trombocitopenia recolectados en los últimos diez años se encontraban dentro del rango esperado. No hubo patrones de reacciones adversas relacionadas con la vacuna que indiquen un riesgo específico relacionado con el uso de Agrippal en niños y adolescentes, ancianos, mujeres embarazadas, o en otras poblaciones específicas.
- Agrippal indujo buenas respuestas inmunes según la evaluación mediante pruebas de HI y SRH en todas las edades. Se alcanzó por lo menos un criterio de CHMP con Agrippal en todas las edades comenzando desde los 6 meses de edad, y se cumplieron los tres criterios en los estudios de fase 3 en niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad, adultos y ancianos. Además, tres lotes de formulación de granel final de Agrippal elaborados en forma consecutiva provocaron respuestas inmunitarias equivalentes en adultos de 18 a 49 años de edad en el estudio entre-lotes V71P6 realizado para el programa de desarrollo de Agrippal en los EE.UU.

En conclusión, podemos confirmar que las autoridades han sido informados de cualquier dato adicional significativo de importancia para la evaluación de la relación beneficio/riesgo de Agrippal. No ha habido ningún cambio en el perfil riesgo-beneficio de Agrippal desde la última renovación de la autorización concedida en 2008, con base en datos de estudios preclínicos o clínicos, en particular después de la eliminación total de timerosal de la formulación de la vacuna (en 2003). Los resultados de los ensayos clínicos y los datos de vigilancia post-comercialización confirman el beneficio clínico de Agrippal sin timerosal, como lo demuestra la respuesta inmune muy buena y excelente perfil de reactogenicidad.



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Grösa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adrián S. Jiménez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderado





## MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *NOVARTIS ARGENTINA S.A.*

en relación al expediente 1-0047-0000-014180-11-3

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: VIRAFLU

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

### DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

De las Composiciones

A/CALIFORNIA/7/2009(H1N1) CEPA ANALOGA. 15,00000 MCG HA

: Aportar test de reactividad biológica de material elastomérico s/usp. De realizarlo en un tercero, convenio con el mismo.

### DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Forma Farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Condiciones a las que fue sometido el producto: Presentar estudio de estabilidad completo para el granel final.

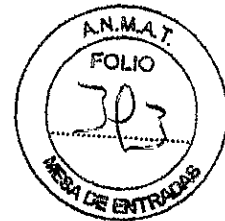
Frecuencia de valoración: Presentar estudio de estabilidad completo para el granel final.

Número de lotes estudiados: Presentar estudio de estabilidad completo para el granel final.

Productos biológicos: Corregir ítem 3.2 del form 1.2. vac. Presentar: sist. de agua, aire, drenaje y evac de efluentes, doc y mant de registro y proc. de limpieza, retiro de prod del mercado, cad de frío, cert analíticos, Consistencia de lote de graneles monovalentes

Forma Farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2)





Condiciones a las que fue sometido el producto: Presentar estudio de estabilidad completo para el granel final

Frecuencia de valoración: Presentar estudio de estabilidad completo para el granel final

Número de lotes estudiados: Presentar estudio de estabilidad completo para el granel final

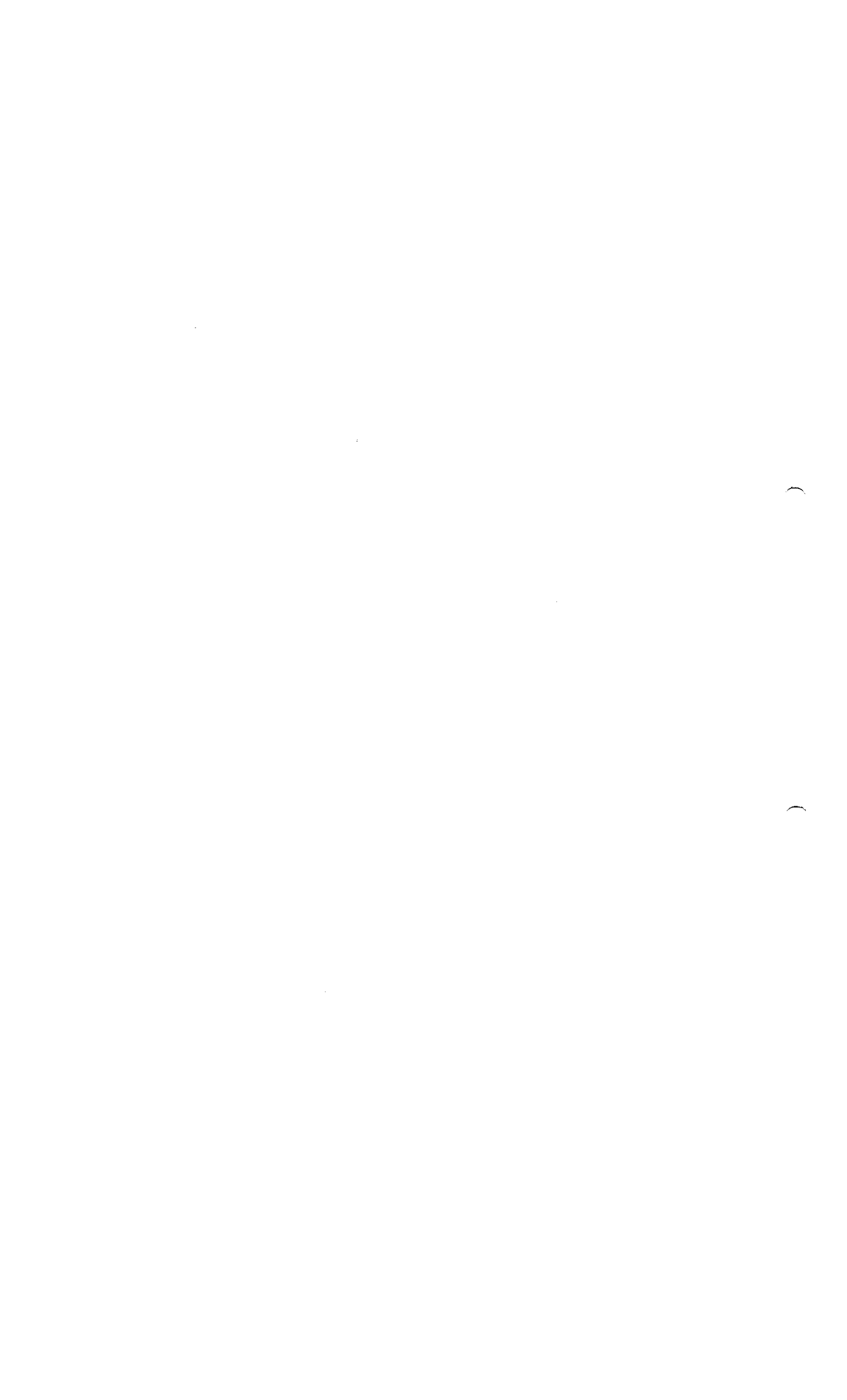
Productos biológicos: Corregir ítem 3.2 del form 1.2. vac. Presentar: sist. de agua, aire, drenaje y evac de efluentes, doc y mant de registro y proc. de limpieza, retiro de prod del mercado, cad de frío, cert analíticos, Consistencia de lote de graneles monovalentes

21 SET 2011

Firma y Sello  
Lic. MARTA E. SPINETTO  
DIRECTORA  
Instituto Nacional de Medicamentos

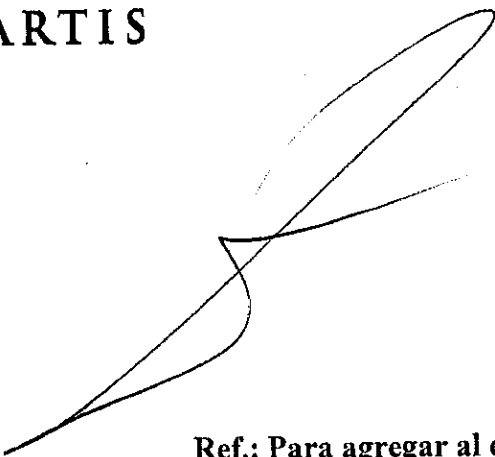
DIRECCION INAME

Buenos Aires, 21 de Septiembre de 2011



Octubre de 2011

**ANMAT**  
**Sr. Director**  
**Dr. Carlos Chiale**  
S / D




**Ref.: Para agregar al expte. N° 1-47-14.180/11-3**  
**VIRAFLU® / VIRAFLU® PEDIÁTRICA**

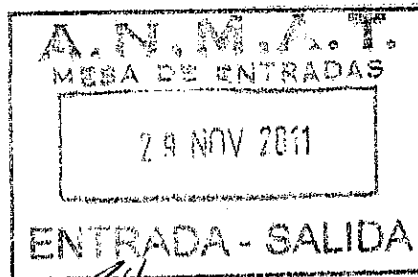
Novartis Argentina S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851 (C1429DUC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires y laboratorio en Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, inscripta bajo Legajo N° 677, se dirige al Sr. Director a fin de responder la requisitoria al expediente de la referencia.

Con tal motivo se adjunta la documentación detallada a continuación:

- Declaración jurada de Novartis con el certificado de conformidad de test de reactividad biológica de material elastomérico y certificado de biocompatibilidad/toxicología.
- Estudio de estabilidad completo para el granel final de VIRAFLU® y VIRAFLU® PEDIÁTRICA
- Item 3.2 del formulario REM corregido
- Sistema de agua, aire, drenaje y evacuación de efluentes. Disponibilidad de especificaciones y procedimientos escritos para la limpieza de las áreas y equipo de elaboración. Retiro de producto del mercado.
- SOP de Drenaje y evacuación de efluentes (Rosia y Siena).
- SOP Cadena de frío.
- Certificados analíticos de VIRAFLU® y VIRAFLU® PEDIÁTRICA
- Consistencia de graneles monovalentes para de VIRAFLU® y VIRAFLU® PEDIÁTRICA. Hacemos notar que esta información fue aportada a Fj. 184. Volvemos a adjuntar la información impresa de forma más legible.

Sin otro particular, saludamos al Sr. Director muy atte

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



  
Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gta. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## A QUIEN PUEDA INTERESAR

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina, 1, 53100 Siena, Italia, declara que las jeringas usadas para el llenado del producto Virafly y Virafly Pediátrica son suministradas por Becton Dickinson (BD), Francia.

BD es un proveedor calificado.

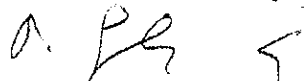
Cada lote del émbolo (componente de la jeringa) se acompaña de un certificado de conformidad expedido por BD que indica todas las pruebas que le realizaron.


En cuanto a la prueba de reactividad biológica, BD certifica que esta prueba se realiza de acuerdo a los requisitos de USP <87>, <88> y <151>.

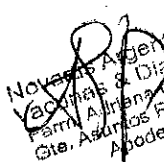
Novartis Vaccines no repite estas pruebas.

Se adjunta a la presente un ejemplo de certificado de conformidad junto con un ejemplo de resumen de biocompatibilidad / toxicología.

ELISEO DI GIOSAFFATE  
SUPPLIER QUALITY UNIT MANAGER

  
Siena, Noviembre 21, 2011

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Croza  
Co-Directora Técnica - M.N. 75.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

  
Novartis Argentina S.A.  
Vaccines & Diagnóstico  
Farm. Adriana S. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada

