

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE, CON SOLVENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Arexvy liofilizado para suspensión inyectable, con solvente (vacuna virus respiratorio sincicial recombinante, adyuvada)

FORMULACIÓN Y POTENCIA

liofilizado y suspensión para suspensión inyectable.

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 120 microgramos de antígeno RSVPreF3¹ adyuvado con AS01E².

¹ Glicoproteína F del virus respiratorio sincicial (VRS) estabilizada en la conformación de pre-fusión (RSVPreF3) producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO).

² El sistema adyuvante AS01E, propiedad de GlaxoSmithKline, está compuesto por el extracto vegetal *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) (25 microgramos) y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella* Minnesota (25 microgramos).

El **liofilizado** es blanco.

La suspensión es un líquido opalescente, incoloro a marrón pálido.

Excipientes

Liofilizado (antígeno RSVPreF3):

Trehalosa dihidrato

Polisorbato 80

Fosfato monobásico de potasio

Fosfato dibásico de potasio

Suspensión (sistema adyuvante AS01E):

Dióleoil fosfatidilcolina

Colesterol

Cloruro **de sodio**

Fosfato dibásico de sodio anhidro

Fosfato monobásico de potasio

Agua para inyectables

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicación

Arexvy está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores ("LRTD" por su sigla en inglés) causada por los subtipos VRS-A y VRS-B del virus respiratorio sincicial en adultos a partir de 60 años de edad.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de las vacunas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE, CON SOLVENTE**

Dosis y Administración

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de las vacunas.

Posología

Arexvy se administra en una dosis única de 0,5 mL.

No se ha establecido la necesidad de revacunación.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arexvy en niños. No se dispone de datos.

Método de Administración

Arexvy es sólo para inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides.

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto antes de su administración, véase Uso y Manejo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier componente de la vacuna (ver Formulación y Potencia, y Excipientes).

Advertencias y Precauciones

Antes de la vacunación

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar disponible el tratamiento médico y la supervisión adecuada, en caso de que se produzca un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Arexvy debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Puede producirse un síncope (desmayo) después de una vacunación, o incluso antes, como respuesta psicógena a la aguja de la inyección. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Precauciones de uso

No administrar la vacuna por vía intravascular o intradérmica. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Arexvy.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE, CON SOLVENTE**

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Arexvy debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que pueden producirse hemorragias tras una administración intramuscular a estos individuos.

Medicamentos inmunosupresores sistémicos e inmunodeficiencia

No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Arexvy en individuos inmunodeprimidos. Pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o pacientes con inmunodeficiencia pueden tener una respuesta inmunitaria reducida a Arexvy.

Interacciones

Uso con otras vacunas

Arexvy puede administrarse concomitantemente con la vacuna inactivada influenza estacional (ver efectos farmacodinámicos).

Si Arexvy debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas deben administrarse siempre en puntos de inyección diferentes.

No se ha estudiado la administración concomitante de Arexvy con otras vacunas distintas a las indicadas anteriormente.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Arexvy en la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales.

Embarazo

No hay datos del uso de AREXVY en mujeres embarazadas. AREXVY no está recomendado durante el embarazo.

Después de la administración de vacuna RSVPreF3 sin adyuvante a 3.557 mujeres embarazadas, en estudio clínico en fase de investigación, se observó un aumento de los partos prematuros en comparación con el placebo.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de Arexvy en la leche humana o animal. Arexvy no está recomendado en mujeres en periodo de lactancia.

Capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas.

No se han realizado estudios sobre los efectos de Arexvy en la capacidad para conducir y usar maquinaria.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECCIONABLE, CON SOLVENTE**

Arexvy tiene una pequeña influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas de las reacciones mencionadas en la sección “Reacciones adversas” (p. ej., fatiga) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones Adversas

El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en un estudio clínico de fase III controlado con placebo (realizado en Europa, Norteamérica, Asia y hemisferio sur) en adultos ≥ 60 años de edad en el que 12.467 adultos recibieron una dosis de Arexvy y 12.499 recibieron placebo.

Entre los participantes del estudio con 60 años de edad o más, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: dolor en el lugar de la inyección (61 %), fatiga (34 %), mialgia (29 %), cefalea (28 %) y artralgia (18 %). Estas reacciones adversas fueron, normalmente, de intensidad leve o moderada y desaparecieron unos días después de la vacunación. La mayoría de las otras reacciones adversas fueron poco frecuentes y se notificaron de forma similar entre los grupos de estudio

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema MedDRA y por frecuencia.

Muy común	$\geq 1/10$		
Común	$\geq 1/100$	a	$< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1.000$	a	$< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$	a	$< 1/1.000$
Muy raro	$< 1/10.000$		

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Poco común	Linfoadenopatías
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Reacciones de hipersensibilidad (como <u>erupción</u>).
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy común	Cefalea
Trastornos respiratorios, Torácicos y del mediastino	Común	Rinorrea

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECCIONABLE, CON SOLVENTE**

Trastornos Gastrointestinales	Poco común	Nausea, dolor abdominal, <u>vómitos</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y del sitio de administración	Muy común	Dolor en el sitio de inyección, fatiga
	Común	Eritema en el sitio de inyección, inflamación <u>en el lugar de inyección</u> , fiebre, escalofríos
	Poco común	Prurito en la zona de inyección Dolor, malestar general

Sobredosis

Data disponible insuficiente.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

FarmacodinamiaCódigo ATC

No asignado aún

Grupo farmacoterapéutico: no asignado aúnMecanismo de acción

El riesgo de desarrollar LRTD asociada al VRS aumenta con la edad y con la presencia de comorbilidades subyacentes. Arexvy induce las respuestas inmunitarias humorales funcionales contra los subtipos VRS-A y VRS-B y las respuestas inmunitarias celulares antígeno-específicas que contribuyen a proteger frente a la LRTD asociada al VRS (ver Inmunogenicidad de Arexvy).

En un ensayo clínico de fase I/II, la formulación adyuvada con AS01E demostró la capacidad de restaurar las células T CD4+ específicas de RSVPreF3 en adultos de 60 a 80 años hasta niveles similares a los observados en adultos jóvenes, a pesar de que los niveles basales eran inferiores en los adultos mayores.

Los datos no clínicos muestran que AS01E induce una activación local y transitoria del sistema inmunitario innato a través de vías moleculares específicas. El efecto adyuvante de AS01E es el resultado de las interacciones entre MPL y QS-21 formulados en liposomas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECCABLE, CON SOLVENTE**

Esto facilita el reclutamiento y la activación de células presentadoras de antígenos portadoras de antígenos derivados de la vacuna en el ganglio linfático drenante, lo que a su vez conduce a la generación de linfocitos T CD4+ específicos de RSVPreF3 y a la inducción de respuestas de anticuerpos neutralizantes frente a VRS-A y VRS-B. Adicionalmente, RSVPreF3 formulado con AS01E puede provocar anticuerpos de unión específica dirigidos al sitio Ø, un epítipo altamente sensible a la neutralización, expuesto sólo en la conformación de pre-fusión de la proteína F.

Efectos farmacodinámicos

1. Eficacia de Arexvy

La eficacia de Arexvy contra la LRTD asociada al VRS en adultos de 60 años o más se evaluó en el RSV OA=ADJ-006, un estudio clínico de fase III en curso, aleatorizado, controlado con placebo y ciego a los observadores, realizado en 17 países de los hemisferios norte y sur. El seguimiento de los participantes está previsto que dure hasta 36 meses.

La población primaria para el análisis de eficacia (denominada Conjunto Expuesto modificado, incluyó a adultos de 60 años o más que recibieron 1 dosis de Arexvy o placebo y que no notificaron una infección respiratoria aguda (IRA) confirmada por VRS antes del día 15 después de la vacunación) incluyó a 24.960 participantes aleatorizados por igual para recibir 1 dosis de Arexvy (N = 12.466) o placebo (N = 12.494). En el momento del análisis primario de eficacia, se había seguido a los participantes hasta 10 meses (mediana de 6,7 meses) para detectar la aparición de LRTD asociada al VRS.

Al inicio del estudio, el 39,3% de los participantes tenía al menos una comorbilidad de interés; el 19,7% de los participantes tenía una afección cardiorrespiratoria subyacente (EPOC, asma, cualquier enfermedad respiratoria/pulmonar crónica o insuficiencia cardíaca crónica) y el 25,8% de los participantes tenía afecciones endocrino-metabólicas (diabetes, enfermedad hepática o renal avanzada).

Mediante la prueba de velocidad de la marcha, el 38,3% de los participantes fueron clasificados como prefrágiles (0,4-0,99 m/s de velocidad de la marcha) y el 1,5% como frágiles (<0,4 m/s de velocidad de la marcha o que no fueron capaces de realizar la prueba).

Eficacia contra la LRTD asociada al VRS:

El objetivo primario era demostrar la eficacia de Arexvy en la prevención de un primer episodio de LRTD asociado a VRS-A y/o B confirmado durante la primera temporada.

Los casos confirmados de VRS se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) en frotis nasofaríngeo. La LRTD se definió en base a los siguientes criterios: el participante debe haber experimentado al menos 2 síntomas/signos respiratorios inferiores, incluyendo al menos 1 signo respiratorio inferior durante al menos 24 horas, o haber experimentado al menos 3 síntomas respiratorios inferiores durante al menos 24 horas. Los síntomas de las vías respiratorias inferiores incluyen: expectoración nueva o aumentada, tos nueva o aumentada, disnea nueva o aumentada. Los signos respiratorios inferiores incluían: sibilancias nuevas o aumentadas, crepitaciones/roncus, frecuencia respiratoria ≥ 20 respiraciones/min,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE, CON SOLVENTE**

saturación de oxígeno baja o disminuida (saturación de O₂ <95% o ≤90 % si el valor basal es <95%) o necesidad de suplemento de oxígeno.

En comparación con placebo, Arexvy redujo significativamente el riesgo de desarrollar LRTD asociada al VRS en un 82,58% (IC del 96,95%: [57,89, 94,08]) en participantes de 60 años o más, lo que cumplió el criterio de éxito pre-especificado para el objetivo primario del estudio (Tabla 1). Se observa una elevada eficacia de la vacuna frente a la LRTD por VRS durante la mediana del periodo de seguimiento de 6,7 meses.

La eficacia de la vacuna frente a los casos de LRTD asociada al VRS A y los casos de LRTD asociada al VRS B fue del 84,62% (IC 95% [32,08, 98,32]) y del 80,88% (IC 95% [49,40, 94,27]) respectivamente

Tabla 1. Análisis de eficacia: Primera LRTD asociada al VRS en general, por edad y subgrupos de morbilidad conjunta en VRS OA=ADJ-006 (conjunto expuesto modificado)

Subgrupo	AREXVY			Placebo			% Eficacia (IC) ^a
	N	n	Tasa de incidencia por 1.000 Persona-Años	N	n	Tasa de incidencia por 1.000 Persona-Años	
General (≥ 60 años)^b	12466	7	1,0	12494	40	5,8	82,58 (57,89; 94,08)
60-69 años	6963	4	1,0	6979	21	5,5	80,96 (43,56; 95,25)
70-79 años	4487	1	0,4	4487	16	6,5	93,81 (60,15; 99,85)
Participantes con al menos 1 comorbilidad de interés	4937	1	0,4	4861	18	6,6	94,61 (65,88; 99,87)

IC^a = Intervalo de confianza (96,95% para el total (≥ 60 años) y 95% para todos los análisis de subgrupos). El IC exacto de dos caras para la eficacia de la vacuna se obtiene a partir de un modelo de Poisson ajustado por categorías de edad y regiones.

^bObjetivo confirmatorio primario con criterio de éxito preespecificado de límite inferior del IC de 2 caras para la eficacia de la vacuna superior al 20%.

N = Número de participantes incluidos en cada grupo

n = Número de participantes con la primera aparición de LRTD confirmada por VRS a partir del día 15 tras la vacunación

En comparación con placebo, Arexvy redujo significativamente el riesgo de desarrollar LRTD asociada al VRS en un 84,37% (IC del 95%: [46,91; 97,04]) en los participantes de 70 años o más. La eficacia de la vacuna en el subgrupo de participantes de 80 años o más

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECCABLE, CON SOLVENTE**

(1016 participantes en Arexvy frente a 1028 participantes en placebo) no puede concluirse debido al bajo número de casos totales acumulados (5 casos).

En comparación con el placebo, Arexvy redujo significativamente el riesgo de desarrollar LRTD asociada al VRS en participantes pre-frágiles en un 92,92% (IC del 95% [53,44; 99,83]). La eficacia de la vacuna en el subgrupo frágil (189 participantes en Arexvy frente a 177 participantes en placebo) no puede concluirse debido al bajo número de casos totales acumulados (2 casos).

Eficacia contra la LRTD grave asociada al VRS y la IRA asociada al VRS

En el estudio RSV-OA=ADJ-006, la LRTD severa asociada al VRS se definió como LRTD asociada al VRS confirmada por RT-PCR con al menos 2 signos respiratorios inferiores, o como un episodio de LRTD asociada al VRS confirmado por RT-PCR evaluado como "severo" por el investigador. Se notificó un caso de LRTD grave asociada al VRS en el grupo de Arexvy y 17 casos en el grupo de placebo, entre los cuales 2 casos requirieron tratamiento de apoyo.

En comparación con el placebo, Arexvy redujo significativamente el riesgo de desarrollar una LRTD grave asociada al VRS en un 94,10 % (IC del 95 % [62,37; 99,86]) en los participantes de 60 años o más.

La enfermedad respiratoria aguda (IRA) se definió por la presencia de al menos 2 síntomas/signos respiratorios durante al menos 24 horas, o al menos 1 síntoma/signo respiratorio + 1 síntoma/signo sistémico (fiebre o febrícula, fatiga, dolores corporales, dolor de cabeza, disminución del apetito) durante al menos 24 horas. Arexvy redujo significativamente el riesgo de desarrollar IRA asociada al VRS confirmada en adultos \geq 60 años de edad en un 71,71% (IC del 95% [56,23; 82,27]).

Resultados comunicados por los pacientes

Arexvy se evaluó frente a placebo en el estudio RSV OA=ADJ-006 para cuantificar la reducción de la intensidad de los síntomas respiratorios mediante una medida de resultados comunicada por el paciente, el cuestionario FLU-PRO. En los participantes con un episodio de IRA confirmado por el VRS que completaron el cuestionario FLU-PRO, Arexvy redujo significativamente la intensidad de los síntomas del tracto respiratorio inferior del VRS con una diferencia clínicamente significativa frente a placebo, evaluada por la puntuación máxima de FLU-PRO Chest (rango de escala 0-4) durante los primeros 7 días del episodio (Media [desviación estándar] de 1,32 [1,02] en el grupo de Arexvy frente a 1,90 [0,93] en el grupo de placebo).

2. Inmunogenicidad de Arexvy

No se ha establecido un correlato inmunológico de la protección; por lo tanto, se desconoce el nivel de respuesta inmunitaria que proporciona protección frente a la LRTD asociada al VRS.

Las respuestas inmunitarias a Arexvy se evaluaron en un estudio de inmunogenicidad y seguridad de fase III RSV OA=ADJ-004 en adultos de 60 años o más. Se evaluaron las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECCIONABLE, CON SOLVENTE

respuestas inmunitarias funcionales humorales post-vacunación en comparación con la pre-vacunación, con resultados de 940 participantes para VRS-A y 941 participantes para VRS-B en el mes 1 frente a la pre-vacunación, y 928 participantes para VRS-A y 929 participantes para VRS-B en el mes 6 frente a la pre-vacunación. Se evaluaron las respuestas inmunitarias mediadas por células con resultados de 471 participantes en la pre-vacunación, 410 en el mes 1 y 440 en el mes 6.

Arexvy provocó respuestas inmunitarias humorales y celulares específicas del VRS. El aumento medio geométrico de los títulos neutralizantes de VRS-A y el VRS-B en comparación con la prevacunación fue de 10,5 veces (IC del 95%: [9,9; 11,2]) y 7,8 veces (IC del 95%: [7,4; 8,3]) al 1 mes después de la vacunación, respectivamente, y 4,4 veces (IC 95% [4,2; 4,6]) y 3,5 veces (IC 95% [3,4; 3,7]) a los 6 meses después de la vacunación, respectivamente. La frecuencia mediana (percentil [25, 75]) de las células T CD4+ específicas de RSVPreF3 (por millón de células T CD4+) fue de 1339,0 (829,0; 2136,0) 1 mes después de la vacunación y de 666,0 (428,0; 1049,5) 6 meses después de la vacunación en comparación con 191,0 (71,0; 365,0) antes de la vacunación.

Inmunogenicidad tras la vacunación concomitante

En un estudio clínico de fase III abierto, los participantes de 60 años o más recibieron 1 dosis de Arexvy y de la vacuna inactivada contra la gripe estacional (Flu Cuadrivalente que contiene un total combinado de 60 microgramos de hemaglutinina (HA) por dosis) en el mes 0 (N = 442), o 1 dosis de Flu Cuadrivalente en el mes 0 seguida de una dosis de Arexvy en el mes 1 (N = 443).

No hubo pruebas de interferencia en la respuesta inmunitaria a ninguno de los antígenos contenidos en ambas vacunas coadministradas. Se cumplieron los criterios de no inferioridad de las respuestas inmunitarias en el grupo de control frente al grupo de administración conjunta, ya que los límites superiores del intervalo de confianza del 95% con dos caras de los cocientes de títulos medios geométricos del grupo fueron inferiores a 1,50 para los anticuerpos neutralizantes del VRS-A y los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinina frente a las cepas Gripe A/Hong Kong/H3N2, Gripe A/Victoria/H1N1, Gripe B/Phuket/Yamagata y Gripe B/Washington/Victoria.

Farmacocinética

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no es necesaria para las vacunas.

Estudios clínicos

Véase Efectos farmacodinámicos.

INFORMACIÓN NO-CLÍNICA

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos basados en estudios generales de seguridad.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Vida útil

24 meses, almacenado entre 2°C y 8°C, sin congelar

4 horas, almacenado entre 2°C y 8°C o hasta 25°C, para el producto reconstituido.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AREXVY LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECCIONABLE, CON SOLVENTE**

Almacenamiento

Almacenar en refrigerador (2 °C – 8 °C).

No congelar, desechar si el vial se ha congelado.

Almacenar en el paquete original para protegerla de la luz.

Para condiciones de almacenamiento después de la reconstitución, véase, Uso y manejo

Naturaleza y contenido del contenedor

• **liofilizado** para 1 dosis en un vial (vidrio tipo I) con tapón (caucho butílico).

• Suspensión para 1 dosis en un vial (vidrio tipo I) con tapón (caucho butílico).

Arexvy está disponible en envases de **X** vial de **liofilizado** más **4 X** vial de suspensión o en envases de **X** viales de **liofilizado** más **X** viales de suspensión.

Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

Uso y Manejo

El **liofilizado** y la suspensión deben inspeccionarse visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación de aspecto. Si se observa cualquiera de ellos, no reconstituya la vacuna.

Cómo preparar Arexvy:

Arexvy debe ser reconstituida previo a la administración.

1. Extraer todo el contenido del vial que contiene la suspensión en una jeringa.

2. Añadir todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el **liofilizado**.

3. Agitar suavemente hasta que el **liofilizado** esté completamente disuelto.

La vacuna reconstituida es un líquido opalescente, incoloro a marrón pálido.

La vacuna reconstituida debe inspeccionarse visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación de aspecto. Si se observa cualquiera de los dos, no administrar la vacuna.

Después de la reconstitución, la vacuna debe utilizarse inmediatamente; si no es posible, la vacuna debe conservarse en el frigorífico (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente hasta 25°C. Si no se utiliza en un plazo de 4 horas, debe desecharse.

Antes de administrar:

1. Extraer 0,5 mL de la vacuna reconstituida en la jeringa.

2. Cambie la aguja de modo que esté usando una aguja nueva.

Administrar la vacuna intramuscularmente.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.