

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaxigrip Tetra, suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antigripal tetravalente (virus fraccionados, inactivados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cepa derivada de A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09: (IVR-190)..... 15 microgramos HA**

Cepa derivada de A/Kansas/14/2017 (H3N2): (NYMC X-327)..... 15 microgramos HA**

Cepa similar a B/ Colorado/06/2017 (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)..... 15 microgramos HA**

B/Phuket/3073/2013..... 15 microgramos HA**

Por dosis de 0,5 ml

* cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con la recomendación de la OMS (Hemisferio Norte) y con la decisión de la Unión Europea para la campaña 2019/2020.

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

Vaxigrip Tetra puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol-9, utilizados durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Después de agitarla cuidadosamente, la vacuna es un líquido ligeramente blanquecino y opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vaxigrip Tetra está indicada para prevenir la gripe producida por los dos subtipos de virus de la gripe A y los dos tipos de virus de la gripe B, incluidos en la vacuna para:

- inmunización activa de adultos, incluyendo mujeres embarazadas, y niños desde los 6 meses de edad y mayores,

- protección pasiva de lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad después de la vacunación de mujeres embarazadas (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.1).

El uso de Vaxigrip Tetra debe basarse en las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Basándonos en la experiencia clínica con la vacuna trivalente, se recomienda la revacunación anual con esta vacuna porque la inmunidad disminuye a lo largo del año tras la vacunación y porque las cepas circulantes de los virus de la gripe pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

- Niños desde los 6 meses a los 17 años de edad: una dosis de 0.5 ml.

En los niños menores de 9 años de edad que no hayan sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

- Lactantes menores de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de Vaxigrip Tetra (inmunización activa). No existen datos disponibles.

Respecto a la protección pasiva: una dosis de 0,5 ml administrada a la mujer embarazada puede proteger a los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad; sin embargo, no todos estos lactantes estarán protegidos (ver sección 5.1).

Forma de administración

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.

El lugar preferido para la inyección intramuscular es la cara anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si la masa muscular es adecuada) en niños de 6 a 35 meses de edad, o el músculo deltoides en niños desde los 36 meses de edad y adultos.

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

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier componente que pueda estar presente en cantidades trazas, tales como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, el formaldehído, y octoxinol-9.

La vacunación se debe retrasar en casos de enfermedad febril moderada o grave o enfermedad aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión apropiada en el caso de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna.

Vaxigrip Tetra no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Como con otras vacunas administradas por vía intramuscular, la vacuna se debe administrar con precaución a sujetos con trombocitopenia o trastornos sanguíneos ya que se pueden producir hemorragias después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Se deben poner en marcha los mecanismos para prevenir lesiones por desmayos y gestionar los síncope.

Vaxigrip Tetra está destinado a proporcionar protección frente a aquellas cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se ha preparado la vacuna.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con Vaxigrip Tetra puede no proteger a todos los individuos vacunados.

Respecto a la protección pasiva, no todos los lactantes menores de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo, estarán protegidos (ver sección 5.1).

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunodepresión endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

Interferencia con pruebas serológicas
Ver sección 4.5.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Vaxigrip Tetra.

Vaxigrip Tetra se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, basándonos en experiencias clínicas con Vaxigrip. En el caso de administración concomitante, se deben utilizar lugares de inyección y jeringas diferentes.

Los pacientes bajo terapia inmunosupresora pueden presentar una respuesta inmunológica disminuida a la vacuna.

Se han observado resultados falsos positivos tras la vacunación con vacuna antigripal, en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente a VIH-1, virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. Se debe utilizar la técnica Western Blot para refutar los falsos positivos de los resultados del test de ELISA. Los resultados falsos positivos transitorios pueden ser debidos a la respuesta de IgM que produce la vacuna.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las mujeres embarazadas tienen un riesgo elevado de complicaciones debidas a la gripe, incluyendo trabajo de parto y nacimiento prematuro, hospitalización y muerte: las mujeres embarazadas deberían recibir una vacuna frente a la gripe.

Vaxigrip Tetra se puede utilizar en todas las fases del embarazo.

Las series de datos de seguridad disponibles de vacunas antigripales inactivadas son más amplias para el segundo y tercer trimestre de embarazo, que para el primer trimestre; sin embargo, los datos sobre el uso de vacunas antigripales inactivadas, incluyendo Vaxigrip (vacuna antigripal inactivada trivalente) a nivel mundial, no indican que tengan ningún efecto perjudicial para el feto o la madre embarazada atribuible a la vacuna.

Los datos de cuatro estudios clínicos con la vacuna antigripal trivalente inactivada (Vaxigrip-formulación libre de tiomersal) administrada en mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre (más de 5.000 exposiciones durante el embarazo y más de 5.000 niños nacidos vivos monitorizados hasta aproximadamente 6 meses después del parto), no mostraban ningún desenlace adverso en el feto, en el recién nacido, en el lactante y en la madre embarazada, que pudiesen ser atribuibles a la vacuna.

En estudios clínicos realizados en Sudáfrica y Nepal, no hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y Vaxigrip en relación al feto, al recién nacido, en el lactante y al desenlace del embarazo (incluyendo aborto, feto nacido muerto, parto prematuro y bajo peso al nacer).

En un estudio realizado en Mali, no hubo diferencias significativas entre el grupo control de vacuna (vacuna tetravalente conjugada frente al meningococo) y Vaxigrip, en relación a la tasa de nacimientos prematuros, a la tasa de fetos nacidos muertos, y a la tasa de neonatos con bajo peso al nacer / tamaño pequeño para la edad gestacional. Para información adicional, ver secciones 4.8 y 5.1.

Un estudio en animales con Vaxigrip Tetra no mostró efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario fetal o desarrollo postnatal temprano.

Lactancia

Vaxigrip Tetra puede utilizarse durante el período de lactancia.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles en humanos. Un estudio en animales con Vaxigrip Tetra no indicó efectos perjudiciales sobre la fertilidad femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vaxigrip Tetra tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen sobre el perfil de seguridad

La seguridad de Vaxigrip Tetra fue evaluada en seis ensayos clínicos en los que 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de 60 años de edad y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra y 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra dependiendo de su historial de inmunización frente a la gripe y 1.614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron 2 dosis (0,5 ml) de Vaxigrip Tetra.

La mayoría de las reacciones ocurrieron normalmente dentro de los 3 primeros días después de la vacunación, se resolvieron espontáneamente entre el día 1 y 3 después del inicio. La intensidad de estas reacciones fue leve.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia después de la vacunación, en todas las poblaciones, incluyendo el grupo total de niños de 6 a 35 meses de edad, fue dolor en el lugar de inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y en los adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y el 25,8 % en personas de edad avanzada). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la irritabilidad (32,3%) fue la reacción adversa más frecuentemente notificada.

En la subpoblación de niños entre los 24 y 35 meses de edad el malestar (26,8%), es la reacción adversa más frecuentemente notificada.

Las otras reacciones adversas más frecuentes después de la vacunación fueron:

- En adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar general (19,2 %),
- En personas de edad avanzada: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1 %), cefalea (24,7 %), malestar general (20,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7 %),
- En niños de 3 a 8 años de edad: malestar general (30,7 %), mialgia (28,5 %), dolor de cabeza (25,7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4 %), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de inyección (17,2%),
- En niños menores de 24 meses de edad: pérdida de apetito (28,9%), llanto anormal (27,1%), vómitos (16,1%) y somnolencia (13,9%),
- En niños de 24 a 35 meses de edad: dolor de cabeza (11,9%) y mialgia (11,6%).

En general, las reacciones adversas fueron generalmente menos frecuentes en ancianos que en adultos y niños.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas.

Los siguientes datos resumen las frecuencias de las reacciones adversas que se registraron después de la vacunación con Vaxigrip Tetra durante los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y utilizando la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$).

Adultos y personas mayores

El perfil de seguridad presentado más abajo se basa en los datos de más de 3040 adultos de 18 a 60 años de edad y 1392 personas mayores de más de 60 años de edad.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Linfoadenopatía ⁽¹⁾	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	

Hipersensibilidad ⁽¹⁾ , reacciones alérgicas, tales como eritema, urticaria ⁽¹⁾ , prurito ⁽²⁾ , prurito generalizado ⁽¹⁾ , dermatitis alérgica ⁽¹⁾ , angioedema ⁽¹⁾	Raras
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea	Muy frecuentes
Mareo ⁽³⁾	Poco frecuentes
Somnolencia, parestesia	Raras
<i>Trastornos vasculares</i>	
Sofocos ⁽⁴⁾	Poco frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Disnea ⁽¹⁾	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea, náusea ⁽⁵⁾	Poco frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Hiperhidrosis	Raras
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Mialgia	Muy frecuentes
Artralgia ⁽¹⁾	Raras
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	
Malestar ⁽⁶⁾	Muy frecuentes
Dolor en el lugar de la inyección	
Escalofríos, fiebre ⁽²⁾	Frecuentes
Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en lugar de la inyección, induración lugar de la inyección	
Fatiga	Poco frecuentes
Equimosis en el lugar de inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	
Astenia, enfermedad tipo gripal	Raras
Malestar en el lugar de la inyección ⁽¹⁾	

⁽¹⁾En adultos ⁽²⁾Poco frecuentes en personas de edad avanzada ⁽³⁾Raras en adultos ⁽⁴⁾En personas de edad avanzada ⁽⁵⁾Raras en personas de edad avanzada ⁽⁶⁾Frecuentes en personas de edad avanzada

Población pediátrica

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra en función de su historial de vacunación frente a la gripe.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	
Quejidos ⁽²⁾ , inquietud ⁽²⁾	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuentes
Mareo ⁽²⁾	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, vómitos ⁽²⁾ , dolor abdominal superior ⁽²⁾	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia	Muy frecuentes
Artralgia ⁽²⁾	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar general, escalofríos ⁽³⁾ Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ⁽³⁾ , induración en el lugar de la inyección ⁽³⁾	Muy frecuentes
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuentes
Fatiga ⁽²⁾ , Calor en el lugar de la inyección ⁽²⁾ , prurito en el lugar de la inyección ⁽⁴⁾	Poco frecuentes

⁽¹⁾ Notificado en un niño de 3 años de edad

⁽²⁾ Notificado en niños de entre 3 y 8 años de edad

⁽³⁾ Frecuente en niños entre 9 y 17 años de edad

⁽⁴⁾ Notificado en niños de entre 9 y 17 años de edad

El perfil de seguridad que se muestra más abajo se basa en los datos de 1.614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de Vaxigrip Tetra.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacciones alérgicas tales como prurito generalizado, eritema papular	Raras
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea ⁽¹⁾	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos ⁽²⁾	Muy frecuentes

Diarrea	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia ⁽³⁾	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Irritabilidad ⁽⁴⁾ , pérdida de apetito ⁽⁴⁾ , llanto anormal ⁽⁵⁾ , malestar ⁽³⁾ , fiebre, somnolencia ⁽⁵⁾ , dolor a la palpación/dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de inyección	Muy frecuentes
Escalofríos ⁽¹⁾ , induración en el lugar de la inyección, hinchazón en lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuentes
Rash en el lugar de la inyección , prurito en el lugar de la inyección , enfermedad tipo gripal	Raras

⁽¹⁾ Notificados en niños \geq 24 meses de edad ⁽²⁾ Poco frecuentes en niños \geq 24 meses de edad ⁽³⁾ Raras en niños $<$ 24 meses de edad
⁽⁴⁾ Raras en niños \geq 24 meses de edad ⁽⁵⁾ Notificados en niños $<$ 24 meses de edad

En niños desde 6 meses a 8 años de edad, el perfil de seguridad de Vaxigrip Tetra era similar después de la primera y segunda inyección con una tendencia de incidencia más baja de reacciones adversas después de la segunda inyección comparado con la primera en niños de 6 a 35 meses.

c. Posibles reacciones adversas

No hay datos de seguridad de la experiencia post -comercialización con Vaxigrip Tetra.

Sin embargo, las siguientes reacciones adversas se han notificado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o en la experiencia post - comercialización y pueden ocurrir en personas que reciben Vaxigrip Tetra.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones alérgicas graves: shock

Reacciones alérgicas: erupción cutánea, eritema generalizado

- **Trastornos del sistema nervioso**

Síndrome de Guillain-Barré (GBS), neuritis, neuralgias, convulsiones, encefalomiелitis

- **Trastornos vasculares**

Vasculitis, como la púrpura de Henoch - Schönlein, con afectación renal transitoria en ciertos casos

d. Otras poblaciones especiales

Se observó el perfil de seguridad de Vaxigrip Tetra en un número limitado de sujetos con co-morbilidades incluidos en los estudios clínicos y no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en pacientes con trasplante renal y los pacientes asmáticos no mostraron diferencias importantes en términos de perfil de seguridad de Vaxigrip en estas poblaciones.

En estudios clínicos con Vaxigrip, realizados en mujeres embarazadas en Sudáfrica y Mali (ver Secciones 4.6 y 5.1), las frecuencias de las reacciones esperadas locales y sistémicas, notificadas dentro de los 7 días después de la administración de la vacuna, fueron consistentes con aquellos notificados para la población adulta durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip. En el estudio en Sudáfrica, las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo de Vaxigrip que en el grupo placebo, tanto en la cohorte VIH-

positiva y como en la cohorte VIH-negativa. No hubo otras diferencias significativas en las reacciones esperadas entre Vaxigrip y el grupo placebo en ambas cohortes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se han documentado para Vaxigrip Tetra. Se han notificado casos de administración de más cantidad que la dosis recomendada (sobredosis) con Vaxigrip. Cuando se notificaron reacciones adversas, la información fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Vaxigrip.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la gripe, código ATC: J07BB02.

Mecanismo de acción

Vaxigrip Tetra proporciona una inmunización activa frente a las cuatro cepas del virus de la gripe contenidas en la vacuna (dos subtipos A y dos tipos B).

Vaxigrip Tetra induce la formación de anticuerpos humorales frente a las hemaglutininas en 2 - 3 semanas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

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

Dado que los virus de la gripe evolucionan constantemente, las cepas de virus seleccionados en la vacuna son revisadas anualmente por la OMS.

La revacunación anual con Vaxigrip Tetra no ha sido estudiada. No obstante, basándonos en la experiencia clínica con la vacuna trivalente, la vacunación anual del virus de la gripe está recomendada dada la duración de la inmunidad de la vacuna y porque las cepas que circulan cambian de un año a otro.

Eficacia de Vaxigrip Tetra

Población pediátrica

- Niños de 6 meses a 35 meses de edad (inmunización activa)

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado controlado con placebo en 4 regiones (Africa, Asia, Latino América y Europa) durante 4 campañas de gripe, en más de 5.400 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis (0,5 ml) de Vaxigrip Tetra (N= 2.722), o placebo (N= 2.717) 28 días después para evaluar la eficacia de Vaxigrip Tetra en la prevención de la gripe confirmada en laboratorio causada por cualquier cepa A y/o cepa B y causada por cepas similares a las de la vacuna (como se determinó por secuenciación).

Se definió gripe confirmada en laboratorio como: Enfermedad de tipo gripal (ILI) [incidencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (que persiste durante al menos 24 horas) concomitantemente con al menos uno de los siguientes síntomas: tos, congestión nasal, rinorrea, faringitis, otitis, vómitos o diarrea], confirmado en laboratorio mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y/o cultivo viral.

Tabla 1: Tasas de incidencia de gripe y eficacia de Vaxigrip Tetra frente a la enfermedad gripal de los casos confirmados en laboratorio en niños de 6 a 35 meses de edad

	Vaxigrip Tetra (N=2.584)		Placebo (N=2.591)		Eficacia
	n	Tasa de incidencia de gripe (%)	n	Tasa de incidencia de gripe (%)	% (95% IC bilateral)
Casos confirmados en laboratorio de enfermedad gripal causados por:					
- Cualquier virus influenza tipo A o B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Cepas virales similares a las contenidas en la vacuna	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Número de niños analizados (conjunto completo)

n: número de sujetos que cumplen los requisitos enumerados

IC: Intervalo de confianza

Además, un análisis complementario predefinido mostraba que Vaxigrip Tetra prevenía el 56.6% (95% IC: 37,0; 70,5) de casos graves de gripe confirmada en laboratorio debidas a cualquiera de las cepas, y 71,7% (95% IC: 43,7; 86,9) de casos graves de gripe confirmada en laboratorio debidos a cepas similares a las de la vacuna. Por otra parte, los sujetos que recibieron Vaxigrip Tetra tuvieron un 59,2% (95% IC: 44,4; 70,4) menos de probabilidades de experimentar un caso de gripe que requiera atención médica que los sujetos que recibieron placebo.

Los casos de gripe grave confirmada en laboratorio se definieron como ILI confirmadas en laboratorio por PCR-RT y/o cultivo viral con al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- fiebre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ para sujetos de edad < 24 meses o $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ para sujetos de edad ≥ 24 meses,
- y/o al menos un síntoma de ILI significativo que impida la actividad diaria (tos, congestión nasal, rinorrea, faringitis, otitis, vómitos y diarrea)
- y/o uno de los siguientes eventos: otitis media aguda, infección aguda del aparato respiratorio inferior (neumonía, bronquiolitis, bronquitis, inflamación de la laringe y la traquea), hospitalización.
- Niños de 3 a 8 años de edad (inmunización activa):
Basados en las respuestas inmunes observadas en niños de 3 a 8 años de edad, la eficacia de Vaxigrip Tetra en la población se espera que sea al menos similar a la eficacia observada en niños de 6 a 35 meses (ver “Niños de 6 a 35 meses de edad” más arriba y “Inmunogenicidad de Vaxigrip Tetra” abajo).
- Lactantes menores de 6 meses de edad nacidos de mujeres embarazadas vacunadas (protección pasiva): Los lactantes menores de 6 meses de edad tienen un alto riesgo de padecer gripe, como consecuencia provoca una alta tasa de hospitalización; sin embargo, las vacunas frente a la gripe no están indicadas para la inmunización activa en este grupo de edad.

La eficacia en lactantes de mujeres que recibieron una dosis única de 0,5 ml de Vaxigrip Tetra durante el segundo o tercer trimestre de embarazo, no se ha estudiado; sin embargo, se ha demostrado en estudios clínicos, la eficacia en lactantes de mujeres que recibieron una dosis única de 0,5 ml de la vacuna antigripal trivalente inactivada (Vaxigrip) durante el segundo y el tercer trimestre y se puede extrapolar a Vaxigrip Tetra.

No se ha estudiado en estos estudios la eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada (Vaxigrip) en lactantes después de la vacunación de las mujeres embarazadas durante el primer trimestre. No se debe posponer la vacunación frente a la gripe si esta coincide con el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.6).

En estudios clínicos controlados y aleatorizados en fase IV realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica, aproximadamente 5.000 mujeres embarazadas recibieron Vaxigrip (vacuna trivalente antrigripal libre de tiomersal) y aproximadamente 5.000 mujeres embarazadas recibieron placebo o la vacuna control (vacuna tetravalente conjugada frente al meningococo) durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Se evaluó la eficacia de la vacuna frente a la enfermedad gripal de los casos confirmados en laboratorio en mujeres embarazadas, como un parámetro secundario en los tres estudios.

Los estudios realizados en Mali y Sudafrica demostraban la eficacia de Vaxigrip en la prevención de la gripe en mujeres embarazadas después de la vacunación durante estos trimestres de embarazo (ver tabla 2). En el estudio realizado en Nepal, no se demostró la eficacia de Vaxigrip para la prevención de la gripe en mujeres embarazadas después de la vacunación durante estos trimestres de embarazo.

Tabla 2: Tasas de incidencia de gripe y eficacia de Vaxigrip frente a la enfermedad gripal de los casos confirmados en laboratorio en mujeres embarazadas

	Tasa de incidencia de gripe (Cualquier tipo de gripe A o B) % (n/N)		Eficacia de Vaxigrip % (IC 95%)
	TIV	Control*	
Mali	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2 to 85,8)
	TIV	Placebo	
Sudáfrica	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5 to 71,2)

* Vacuna frente al meningococo

N: Número de mujeres embarazadas incluidas en el análisis

n: número de sujetos con gripe confirmada en laboratorio

IC: Intervalo de confianza

En los mismos estudios clínicos en fase IV aleatorizados y controlados realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica, se realizó seguimiento hasta los 6 meses de edad aproximadamente a 4.530 de 4.898 (92%) niños nacidos de mujeres que recibieron Vaxigrip durante el embarazo y 4.532 de 4.868 (93%) de niños nacidos de mujeres que recibieron el placebo o la vacuna control (vacuna tetravalente conjugada frente al meningococo) (ver tabla 3) durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Los estudios confirmaron la eficacia de Vaxigrip en la prevención de la gripe en lactantes desde el nacimiento hasta aproximadamente los 6 meses de edad después de la vacunación de las mujeres en estos trimestres del embarazo.

Las mujeres en su primer trimestre de embarazo no se incluyeron en estos estudios, por lo tanto, no se pudo evaluar la eficacia de Vaxigrip en lactantes nacidos de madres vacunadas durante el primer trimestre del embarazo.

Tabla 3: Tasas de incidencia de gripe y eficacia de Vaxigrip frente a la enfermedad gripal de los casos confirmados en laboratorio en niños nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

	Tasa de incidencia de gripe (Cualquier tipo de gripe A o B) % (n/N)		Eficacia de Vaxigrip % (IC 95%)
	TIV	Control*	
Mali	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6 to 57,8)

	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5 to 48)
Sudáfrica	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6 to 70,4)

* Vacuna frente al meningococo

N: Número de niños incluidos en el análisis

n: número de sujetos con gripe confirmada en laboratorio

IC: Intervalo de confianza

Los datos de eficacia indican que la protección en lactantes nacidos de madres vacunadas va disminuyendo con el tiempo después del nacimiento.

En el estudio realizado en Sudáfrica, la eficacia de la vacuna fue más elevada en niños de 8 semanas de edad o menores (85,8% [IC 95%, 38,3-98,4]) y disminuyó a lo largo del tiempo; la eficacia de la vacuna fue del 25,5% (IC 95%, - 67,9 a 67,8) para lactantes >8 a 16 semanas de edad y 30,4% (IC 95%, - 154,9 a 82,6) para lactantes >16 a 24 semanas de edad.

En el estudio realizado en Mali, hubo también una tendencia de aumento de la eficacia de la vacuna antigripal inactivada trivalente en niños durante los primeros 4 meses después del nacimiento, una eficacia menor en el 5º mes de monitorización y una marcada caída en el 6º mes a partir del cual la protección ya no es evidente.

Solo se puede esperar la prevención de la gripe si el(los) niño(s) están expuestos a las cepas incluidas en la vacuna administrada a la madre.

Inmunogenicidad de Vaxigrip Tetra

Estudios clínicos realizados en adultos desde los 18 a los 60 años de edad, en personas mayores de 60 años y en niños de entre 3 y 8 años de edad y de 6 a 35 meses de edad evaluaron la respuesta inmune de Vaxigrip Tetra frente a Vaxigrip para la media geométrica del título de anticuerpos IH (GMT) el día 21 (en adultos) y el día 28 (en niños) y para la tasa de seroconversión por IH (aumento de 4 veces del título recíproco o cambio desde indetectable [< 10] a un título recíproco de ≥ 40), y IH GMTR (post-/pre-vacunación).

Un estudio realizado en adultos desde los 18 a los 60 años de edad y en niños entre 9 y 17 años de edad se describió la respuesta inmune de Vaxigrip Tetra para IH (GMT) el día 21. Otros ensayos clínicos realizados en niños de entre 9 y 17 años de edad describieron la respuesta inmune de Vaxigrip Tetra.

Vaxigrip Tetra indujo una respuesta inmune significativa a las 4 cepas del virus de la gripe contenidas en la vacuna.

Adultos y personas mayores

Un total de 832 adultos desde los 18 a los 60 años de edad y 831 personas mayores de 60 años se evaluaron en términos de respuesta inmune después de recibir una dosis de Vaxigrip Tetra.

Los resultados de inmunogenicidad están representados en la tabla a continuación:

Tabla 4: Resultados de inmunogenicidad en adultos entre 18 y 60 años y mayores de 60 años de edad

Cepa Antígeno	18 a 60 años de edad N=832	Más de 60 años de edad N=831
---------------	-------------------------------	---------------------------------

GMT (95% IC)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	608 (563;657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1.715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
SC % (95% IC) ^(c)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
B (Yamagata)	63,7 (60,3;67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
GMTR (95% IC) ^(d)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2)	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	7,35 (6,66;8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N= número de sujetos con datos disponibles para los criterios de valoración considerados

GMT: Media geométrica de los títulos; IC: Intervalo de confianza;

(a) N=833 grupo de 18-60 años de edad

(b) N=832 para el grupo de mayores de 60 años

(c) SC: Seroconversión o incremento significativo Para sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1 / dil), proporción de sujetos con un título después de la vacunación ≥40 (1 / dil) y para sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1 / dil), proporción de sujetos con un aumento ≥ cuatro veces el título pre y post-vacunación

(d) GMTR: Ratio de las medias geométricas de los títulos individuales (títulos pre y post-vacunación)

Población pediátrica

- *Niños de entre 9 y 17 años de edad:*

En un total de 429 niños entre 9 y 17 años de edad que recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra, la respuesta inmune frente a las 4 cepas contenidas en la vacuna fue similar a la respuesta inmune inducida en adultos de entre 18 y 60 años de edad.

- *Niños entre 6 meses y 8 años de edad:*

Un total de 863 niños entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra dependiendo de su historial previo de vacunación de la gripe.

Los niños que recibieron una pauta de una o dos dosis de Vaxigrip Tetra presentaron una respuesta inmune similar después de la última dosis de la pauta correspondiente.

Además de la eficacia de Vaxigrip Tetra, la inmunogenicidad de dos dosis de 0,5 ml de Vaxigrip Tetra se evaluaron 28 días después de recibir la última inyección de Vaxigrip Tetra por el método de inhibición de la hemaglutinación en 341 niños de 6 a 35 meses de edad.

Los resultados de Inmunogenicidad están presentes en la tabla a continuación:

Tabla 5: Resultados de inmunogenicidad en niños entre 6 meses y 8 años de edad

Cepa Antígeno	6-35 meses de edad	3-8 años de edad
	N=341	N=863
GMT (95%IC)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1.052)
A (H3N2)	1.071 (925; 1,241)	1.568 (1.451; 1.695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1.050 (956; 1.154)
B (Yamagata) ^(a)	1.010 (885; 1.153)	1.173 (1.078; 1.276)
SC % (95% IC) ^(b)		
A (H1N1)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2)	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria)	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata) ^(a)	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)

GMTR (95% IC)^(c)		
A (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2)	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria)	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata)^(a)	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N=numero de sujetos con disponibilidad de datos para considerar las valoraciones

GMT: Media geométrica de los títulos; IC: Intervalo de confianza;

(a) N=862 para el grupo de 3-8 años de edad

(b) SC: Seroconversión o incremento significativo para sujetos con un título de prevacunación <10 (1/dil), proporción de sujetos con un título de post-vacunación ≥40 (1/dil) y para sujetos con un título de prevacunación ≥10 (1/dil), proporción de sujetos con un aumento ≥ 4 veces desde la pre-vacunación hasta la post-vacunación

(c) GMTR: Ratio de las medias geométricas de los títulos individuales (títulos pre y post-vacunación)

Estos datos de inmunogenicidad proporcionan información de soporte de los datos de eficacia en esta población (Ver Eficacia de Vaxigrip Tetra).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No procede

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Solución tampón:

- Cloruro de sodio
- Cloruro de potasio
- Fosfato de disodio dihidratado
- Fosfato dihidrógeno de potasio
- Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

1 año

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio Tipo I) con aguja fija, con un tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo o bromobutilo). Envases con 1, 10 o 20 dosis.

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio Tipo I) sin aguja, con un tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo o bromobutilo). Envases con 1, 10 o 20.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La vacuna debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su utilización.

Agitar antes de su uso. Inspeccionar visualmente antes de su administración.

La vacuna no se debe utilizar si presenta partículas extrañas en la suspensión.

La eliminación de las vacunas no utilizadas y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon – Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81098

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

Noviembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2019

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