

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Chiromas, suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna antigripal de antígeno de superficie, inactivado, con adyuvante MF59C.1.

(CAMPAÑA 2016/2017)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa)* de las cepas:

Cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 (A/California/7/2009, NYMC X-181)
15 microgramos HA**

Cepa similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)
15 microgramos HA**

Cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008, wild type)
15 microgramos HA**

*cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos y con adyuvante MF59C.1

**hemaglutinina

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo: 9,75 mg de escualeno; 1,175 mg de polisorbato 80; 1,175 mg de sorbitol trioleato; 0,66 de citrato de sodio; 0,04 mg de ácido cítrico y agua para inyección.

En una dosis de 0,5 ml.

La vacuna cumple las recomendaciones de la OMS (hemisferio norte) y la decisión de la Unión Europea para la campaña 2016/2017.

Chiromas puede contener trazas de huevos tales como ovoalbúmina o proteínas de pollo, así como kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Esta vacuna se presenta como una suspensión blanca lechosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa contra la gripe en las personas ancianas (65 años de edad y mayores), especialmente en los sujetos que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas.

El uso de Chiromas debe basarse en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

Se debe administrar una sola dosis de 0,5 ml por inyección intramuscular en el músculo deltoideo. Debido a la presencia del adyuvante, la inyección debe suministrarse con una aguja de 25 mm.

4.2.2 Forma de administración

Para consultar las instrucciones de preparación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (p. ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafilactoide a una vacuna antigripal anterior.

La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.

La inmunización deberá posponerse en los pacientes con enfermedad febril o infección aguda.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico apropiado en caso de que se produjesen reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Bajo ninguna circunstancia deberá administrarse Chiromas por vía intravascular o subcutánea.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, pueden producirse reacciones asociadas a la ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Durante la recuperación, esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento.

La respuesta de anticuerpos puede ser insuficiente en pacientes con inmunodeficiencia endógena o yatrogénica.

Puede que no se provoque una respuesta protectora en todos los vacunados.

Personas sensibles al látex:

Aunque no se ha detectado látex de caucho natural en el tapón de la punta de la jeringa, no se ha establecido la seguridad del uso de Chiromas en personas sensibles al látex.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay datos disponibles acerca de la administración concomitante con otras vacunas.

Si es necesario utilizar Chiromas al mismo tiempo que otra vacuna, la inmunización debe realizarse en extremidades distintas. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

En los sujetos vacunados con la vacuna antigripal trivalente inactivada y la vacuna antineumocócica se ha notificado una mayor frecuencia de algunas reacciones sistémicas esperadas en comparación con los sujetos vacunados únicamente con la vacuna antigripal trivalente inactivada.

La respuesta inmunológica puede reducirse en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresor.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Chiromas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Después de la inmunización con Chiromas se ha notificado una incidencia de reacciones leves más elevada en comparación con las vacunas antigripales sin adyuvante.

Reacciones adversas durante los ensayos clínicos

La seguridad de Chiromas en pacientes de edad avanzada se evaluó en 36 ensayos clínicos con sujetos de 65 años o mayores, que comprendían 19 ensayos controlados y aleatorizados y 17 ensayos estacionales no controlados. La base de datos incluye 12.730 sujetos de los cuales 7532 recibieron Chiromas y 5.198 recibieron una vacuna antigripal trivalente convencional (TIV).

En el análisis combinado, un porcentaje mayor de sujetos que había recibido Chiromas reportaron tanto reacciones locales como sistémicas tras la inmunización en comparación con aquellos que recibieron la vacuna convencional. Entre éstas, se describieron dolor en el lugar de inyección (26,1 frente a 13,7 %), sensibilidad local (22,2 frente al 12,2 %), eritema (3,2 frente al 1,7 %), induración (2,5 frente al 1,2 %) e hinchazón (1,6 frente al 0,6 %) además de mialgia (11,0 frente al 7,9 %), resfriado (5,0 frente al 4,0 %), fatiga (11,3 frente al 10,5 %) y malestar (6,3 frente al 5,8 %).

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante los ensayos clínicos según la siguiente convención de frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo las que ocurrieron de forma aislada.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Náuseas, diarrea, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Sudoración

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Mialgia

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Sensibilidad, dolor en el lugar de inyección, fatiga

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Fiebre, malestar, escalofríos.
Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, equimosis, induración.

La mayor parte de las reacciones son leves o moderadas, y se resuelven de forma espontánea en el plazo de 1 o 2 días.

En el seguimiento post-comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas durante el seguimiento post-comercialización, además de las reacciones que también han sido observadas durante los ensayos clínicos, son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia (algunos casos muy raros fueron graves con recuentos plaquetarios inferiores a 5.000 por mm^3), linfadenopatía.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia, síntomas pseudogripales

La hinchazón extendida en la extremidad que ha recibido la inyección que se prolonga más de una semana, reacción similar a la celulitis en la zona de la inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento que se extiende a lo largo de más de 10 cm y dura más de una semana).

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas, incluido el choque anafiláctico (en raras ocasiones), anafilaxis y angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor en las extremidades, debilidad muscular.

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones, neuritis, neuralgia, parestesia, síncope, presíncope.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas generalizadas como eritema multiforme, urticaria o erupción cutánea inespecífica.

Trastornos vasculares

Vasculitis con afectación renal transitoria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 en www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Es improbable que la sobredosificación tenga algún efecto desfavorable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la gripe; código ATC: J07BB

La respuesta inmunitaria de Chiromas se ha evaluado en 16 ensayos controlados aleatorizados en los que participaron 16.974 sujetos vacunados con Chiromas ($n = 5.869$) o con una vacuna sin adyuvante ($n = 5.236$).

La seroprotección se obtiene generalmente en 2-3 semanas. La duración de la inmunidad postvacunal a cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas con las de la vacuna varía, pero es normalmente de 6-12 meses.

Aunque no se hayan realizado ensayos clínicos comparativos de eficacia de campo, la respuesta de anticuerpos a Chiromas se incrementa, en comparación con la respuesta a las vacunas sin adyuvante, y es más acentuada en los antígenos de los virus gripales B y A/H3N2.

Este incremento de la respuesta se observa especialmente en personas ancianas con títulos de anticuerpos preinmunización bajos y/o con enfermedades subyacentes (diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias) que presentan mayor riesgo de complicaciones como consecuencia de la infección gripal. Se ha observado un perfil de inmunogenicidad similar tras la segunda y tercera inmunización con Chiromas.

Se ha observado también un aumento significativo de anticuerpos después de la inmunización con Chiromas frente a cepas heterovariantes, antigénicamente diferentes de las de la vacuna.

La eficacia clínica de Chiromas se ha evaluado en dos estudios observacionales:

Estudios observacionales:

El primer estudio (estudio C70P1) fue un estudio observacional, prospectivo, de cohortes, realizado en 5 distritos sanitarios del norte de Italia durante las campañas de gripe de 2006-7, 2007-8 y 2008-9. El objetivo del estudio fue evaluar el riesgo relativo de hospitalizaciones por gripe o neumonía durante la estación de la gripe entre sujetos de 65 años de edad o más que recibieron Chiromas o una vacuna sin adyuvante. La elección de la vacuna antigripal para cada sujeto del estudio, ya fuera Chiromas o bien una vacuna sin adyuvante, se dejó a criterio de cada médico, para que tomase una decisión basada en las recomendaciones locales de vacunación contra la gripe. En este estudio de varios años de duración se incluyó a 107.661 personas ancianas, de 65 años de edad o más, 43.667 de las cuales participaron durante más de 1 año. En total, se administraron 88.449 dosis de Chiromas y 82.539 dosis de vacuna sin adyuvante. Se utilizaron márgenes predefinidos durante la temporada de gripe para determinar el criterio principal de valoración de hospitalización por gripe o neumonía, pero no se realizaron análisis clínicos para confirmar la gripe. Debido a las recomendaciones locales de inmunización, la salud inicial de los sujetos que recibieron Chiromas era, con frecuencia, peor que la de los sujetos que recibieron una vacuna sin adyuvante. Tras el ajuste para las variables de confusión (salud inicial y otros factores), el riesgo de hospitalización por gripe o neumonía fue un 25 % menor en el caso de Chiromas que en el de la vacuna sin adyuvante (riesgo relativo = 0,75, intervalo de confianza del 95 %: 0,57, 0,98).

El segundo estudio (estudio V70-49OBTP) fue un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se evaluó la efectividad de la vacunación con Chiromas, con un comparador sin adyuvante y con la no vacunación. Los casos y controles se identificaron a partir de los análisis de detección de la gripe realizados a la población, proporcionados por las tres principales autoridades sanitarias de la Columbia Británica y realizados en un laboratorio provincial central. En total, se incluyeron 84 casos y 198 controles de 65 años de edad o mayores (165 vacunados con Chiromas, 62 con una vacuna antigripal sin adyuvante y 55 sujetos sin vacunar). La mayoría de los participantes indicaron que sufrían al menos una enfermedad crónica (89 %). Las categorías de enfermedades crónicas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron enfermedades cardíacas (72 %), seguidas de neurológicas (39 %) y respiratorias (30 %). Los casos se

definieron como gripe confirmada por RT-PCR tras la aparición de la enfermedad de tipo gripal (ETG). Los controles eran personas con características similares, pero con resultado negativo en el análisis de detección de la gripe. Tras el ajuste para las variables de confusión (edad, sexo, residencia en un centro de larga estancia, enfermedades crónicas, región y semana del análisis), la efectividad absoluta de la vacuna Chiromas fue del 58 % (IC: 5-82, $p < 0,04$), mientras que la vacuna sin adyuvante careció de efectividad. La efectividad relativa de Chiromas fue del 63 % (IC: 4-86, $p = 0,04$) en comparación con la vacuna antigripal sin adyuvante.

Estudios intervencionistas controlados aleatorizados:

El estudio V70-27-01 es un estudio extenso en fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, con enmascaramiento para el observador, para evaluar la inmunogenicidad, la seguridad y la uniformidad de tres lotes consecutivos de Chiromas en comparación con una vacuna sin adyuvante, realizado en 2010-2011. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1:3 para recibir una dosis única de 0,5 ml de 1 de los 3 lotes consecutivos de Chiromas o un único lote de una vacuna antigripal sin adyuvante. Se realizó un seguimiento a todos los sujetos durante aproximadamente un año después de la vacunación.

Se aleatorizó y vacunó a un total de 7.082 sujetos, 3.541 sujetos en el grupo con Chiromas y otros tantos en el grupo con la vacuna sin adyuvante. Un total de 2.573 sujetos (1.300 en el grupo de Chiromas y 1.273 en el grupo de la vacuna sin adyuvante) se consideraron sujetos de «alto riesgo» (enfermedades crónicas subyacentes, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad hepática, fallo renal y/o trastornos neurológicos/neuromusculares o metabólicos, como la diabetes mellitus).

El objetivo principal de superioridad de Chiromas frente a la vacuna sin adyuvante no se alcanzó con todas las cepas homólogas; el objetivo coprincipal de no inferioridad de Chiromas frente a la vacuna sin adyuvante se alcanzó con todas las cepas homólogas; no obstante, se observaron títulos de IHA considerablemente más elevados contra las tres cepas homólogas de la gripe 22 días después de la vacunación en los sujetos que recibieron Chiromas frente a los que recibieron la vacuna antigripal sin adyuvante (tabla 1). Los resultados fueron similares en los sujetos de alto riesgo que presentaban las comorbilidades predefinidas. Los datos de inmunogenicidad corroboraron la similitud de las respuestas de anticuerpos con todos los lotes de Chiromas; se cumplieron los criterios del CHMP para Chiromas.

Además, en un subconjunto de sujetos ($n = 1649$ sujetos), se comparó Chiromas con la vacuna antigripal sin adyuvante para cepas heterólogas, es decir, variantes de gripe del mismo tipo/subtipo que no estaban incluidas en la composición de la vacuna (objetivo secundario). La superioridad de Chiromas en comparación con la vacuna antigripal sin adyuvante no se alcanzó para las 3 cepas heterólogas el día 22; sin embargo, sí se demostró la ausencia de inferioridad para las 3 cepas heterólogas el día 22.

Los resultados fueron similares en los sujetos de alto riesgo (609 sujetos).

Tabla 1: MGT postvacunación y ratios de grupos de vacunación - prueba de IHA

Estudio	Antígeno	Chiromas		Vacuna sin adyuvante		Ratio entre los grupos de vacunación (IC del 95 %)
		N	MGT (IC del 95 %)	N	MGT (IC del 95 %)	
Todos los sujetos ^a	H3N2	3225	544 (513-575)	3256	337 (319-357)	1,61 (1,52-1,7) ^s

	H1N1	3225	198 (185-211)	3257	141 (132-150)	1,4 (1,32-1,49) [§]
	B	3227	55 (52-58)	3259	48 (46-51)	1,15 (1,08-1,21) [§]
Sujetos de alto riesgo^a	H3N2	1194	519 (477-565)	1190	331 (304-360)	1,57 (1,44-1,72) [§]
	H1N1	1194	221 (201-243)	1190	161 (146-177)	1,38 (1,25-1,52) [§]
	B	1195	61 (56-66)	1190	54 (50-59)	1,12 (1,03-1,21) [§]

IHA: prueba de inhibición de la hemoaglutinación; MGT: media geométrica de los títulos de IHA; IC: intervalo de confianza

^aLas MGT postvacunación (día 22) y los ratios entre las MGT de los grupos (Chiromas: vacuna antigripal sin adyuvante) están ajustados a los títulos iniciales, el país y la cohorte de edad; población por protocolo.

[§] Puesto que el límite inferior del IC del 95 % de los ratios de los grupos de vacunación es superior a 1, se considera que los títulos de IHA tras la vacunación con Chiromas son superiores a los obtenidos con la vacuna antigripal sin adyuvantes.

No se ha realizado ningún análisis específico de seguridad en la población de «alto riesgo»; en lo que respecta a la población total, el porcentaje de sujetos que reportaron reacción local y reacciones sistémicas fue mayor en el grupo con Chiromas que en el grupo con la vacuna sin adyuvante (32 % frente al 17 % y 32 % frente al 26 %, respectivamente). El perfil de seguridad global mostró incidencias similares de AA y AAG notificados espontáneamente para Chiromas y la vacuna antigripal sin adyuvante.

El segundo estudio (M63P1) es un estudio en fase III, aleatorizado, multicéntrico, controlado con tratamiento activo, con enmascaramiento para el observador, para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de Chiromas en sujetos de 65 años de edad o mayores con enfermedades subyacentes. Se incluyó a 350 personas ancianas debilitadas que fueron aleatorizadas en una proporción de 1:1 para recibir Chiromas (n = 175) o una vacuna antigripal sin adyuvante (n = 175); todas ellas padecían enfermedades crónicas subyacentes, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma, insuficiencia hepática o renal, enfermedad arterioesclerótica o diabetes mellitus y artritis reumatoide.

La MGT contra la cepa de la gripe A/H3N2 21 días después de la administración de Chiromas no cumplió el criterio de superioridad cuando se comparó con una vacuna de virus de la gripe fraccionados inactivados sin adyuvante (objetivo principal). Se alcanzó la seroconversión en el 85 % (A/H3N2), 87 % (A/H1N1) y 88 % (B) de los sujetos. Se cumplieron los criterios de eficacia del CHMP para Chiromas.

Se observó un pequeño aumento en la reactogenicidad local principalmente leve y un porcentaje de reacciones sistémicas ligeramente mayor con Chiromas que con la vacuna antigripal sin adyuvante. El perfil de seguridad global mostró incidencias similares de AA y AAG espontáneos para Chiromas y para la vacuna antigripal sin adyuvante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, tolerancia local y sensibilización, no muestran ningún riesgo específico para el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Adyuvante: véase la sección 2.

Otros excipientes: cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato potásico dihidrogenado, fosfato disódico dihidratado, cloruro magnésico hexahidrato, cloruro cálcico dihidratado y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

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

Jeringa precargada (vidrio de Tipo I) con 0,5 ml de suspensión. Se presenta con o sin aguja.

Envase de 1 jeringa, con o sin aguja.

Envase de 10 jeringas, con o sin aguja.

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 suavemente antes del uso. Después de agitar, el aspecto normal de Chiromas es el de una suspensión blanca lechosa.

Examine visualmente el contenido de cada jeringa precargada de Chiromas para ver si presenta partículas o decoloración antes de la administración. Si observa cualquiera de estas condiciones, no utilice el contenido.

No utilizar si la vacuna se ha congelado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seqirus Srl, Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.566

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

12 Enero 2001

21 Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/ 2016