



## VAXIGRIP TETRA

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.

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

#### VAXIGRIP TETRA

Vacuna antigripal tetravalente (virus fraccionados, inactivados)

Suspensión inyectable en jeringa precargada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275).....	15 microgramos de HA**
A/Switzerland/8060/2017 (H3N2) - cepa análoga (A/Brisbane/1/2018, NYMC X-311).....	15 microgramos de HA**
B/Colorado/06/2017 - cepa análoga (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A).....	15 microgramos de HA**
B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje).....	15 microgramos de HA*

Para una dosis de 0,5 ml

\* cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos

\*\* hemaglutinina

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS (en el Hemisferio Sur) para la temporada 2019.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

VaxigripTetra puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina, trazas de neomicina, formaldehído y octoxinol-9, utilizados durante el proceso de fabricación (ver sección 3.3).

### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VaxigripTetra está indicado para la inmunización activa de adultos y niños a partir de 6 meses para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna.

VaxigripTetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

#### 3.2 DOSIS Y VÍA 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 de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.

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

-Niños de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VaxigripTetra. No se dispone de ningún dato.

#### **Forma de administración**

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

#### Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 5.5.

### **3.3 CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1 o a cualquier componente que pudiera estar presente como trazas, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

Se debe posponer la vacunación en casos de enfermedad febril moderada o grave o de infección aguda.

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Como con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

VaxigripTetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o trastornos sanguíneos ya que se pueden producir hemorragias después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica medidas para prevenir cualquier lesión debido a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

VaxigripTetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las

cuales se preparó la vacuna.

Como en todas las vacunas, la vacunación con VaxigripTetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

#### *Interferencia con pruebas serológicas*

Ver sección 3.5.

### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han realizado estudios de interacciones con VaxigripTetra.

Con base en la experiencia clínica adquirida con Vaxigrip, VaxigripTetra puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas. En el caso de administración concomitante, se deben utilizar lugares de inyección y jeringas diferentes.

La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsos positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra VIH-1, virus de Hepatitis C, y sobre todo HTLV1. 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.

### **3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Embarazo

Las vacunas antigripales inactivadas pueden usarse en todas las etapas del embarazo.

Los datos de seguridad disponibles son más importantes para el segundo y el tercer trimestre que para el primero; sin embargo los datos relativos a la utilización de vacunas antigripales inactivadas en el mundo no indican anomalías para el feto ni la madre atribuibles a la vacuna.

No existe ningún dato sobre el uso de VaxigripTetra en mujeres embarazadas.

Un estudio realizado en animales con VaxigripTetra no reveló efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal o el desarrollo posnatal precoz.

#### Lactancia

VaxigripTetra puede administrarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Un estudio realizado en animales con VaxigripTetra no reveló efectos nocivos sobre la fertilidad en hembras.

### **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

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

### **3.8 REACCIONES ADVERSAS**

### **a. Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de VaxigripTetra se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de VaxigripTetra.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1 %), cefalea (24,7 %), malestar (20,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7 %),
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7 %), mialgia (28,5 %), cefalea (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 la inyección (17,2 %),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9 %) y mialgia (11,6 %).
- Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

### **b. Resumen tabulado de las reacciones adversas**

Los siguientes datos resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VaxigripTetra durante ensayos clínicos.

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

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ );

Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

Muy rara ( $< 1/10.000$ ).

#### **Adultos y personas mayores**

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 3040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1392 personas mayores de más de 60 años de edad.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Linfadenopatía <sup>(1)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad <sup>(1)</sup> , reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria <sup>(1)</sup> prurito <sup>(2)</sup> , prurito generalizado <sup>(1)</sup> , dermatitis alérgica <sup>(1)</sup> , angioedema <sup>(1)</sup>	Raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
Mareo <sup>(3)</sup>	Poco frecuente
Somnolencia, parestesia	Rara
<b>Trastornos vasculares</b>	
Sofocos <sup>(4)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Disnea <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarreas, náuseas <sup>(5)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Hiperhidrosis	Rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Malestar <sup>(6)</sup>	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	
Escalofríos, fiebre <sup>(2)</sup>	Frecuente
Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección	
Fatiga	Poco frecuente
Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	
Astenia, síndrome pseudogripal	Raras
Malestar en el lugar de la inyección <sup>(1)</sup>	

<sup>(1)</sup> En adultos

<sup>(2)</sup> Poco frecuente en personas mayores

<sup>(3)</sup> Rara en adultos

<sup>(4)</sup> En personas mayores

<sup>(5)</sup> Rara en personas mayores

<sup>(6)</sup> Frecuente en personas mayores

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de VaxigripTetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia <sup>(1)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Quejidos <sup>(2)</sup> , agitación <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
Mareo <sup>(2)</sup>	Poco frecuente

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarreas, vómitos <sup>(2)</sup> , dolor en la zona abdominal superior <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Malestar, escalofríos <sup>(3)</sup> Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección <sup>(3)</sup> , induración en el lugar de la inyección <sup>(3)</sup>	Muy frecuente
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga <sup>(2)</sup> Calor en el lugar de la inyección <sup>(2)</sup> , prurito en el lugar de la inyección <sup>(4)</sup>	Poco frecuente

<sup>(1)</sup> Notificado en un niño de 3 años de edad

<sup>(2)</sup> Notificado en niños de 3 a 8 años de edad

<sup>(3)</sup> Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

<sup>(4)</sup> Notificado en niños de 9 a 17 años de edad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra.

<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Reacciones alérgicas tales como prurito generalizado, eritema papular	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea <sup>(1)</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Vómitos <sup>(2)</sup>	Muy frecuente
Diarreas	Poco frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia <sup>(3)</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Irritabilidad <sup>(4)</sup> , pérdida del apetito <sup>(4)</sup> , llanto anormal <sup>(5)</sup> , malestar <sup>(3)</sup> , fiebre, somnolencia <sup>(5)</sup> , dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos <sup>(1)</sup> Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal	Rara

<sup>(1)</sup> Notificados en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(2)</sup> Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(3)</sup> Raros en niños de menos de 24 meses de edad

<sup>(4)</sup> Raros en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(5)</sup> Notificados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de seguridad de VaxigripTetra era similar después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.

### **c. Posibles reacciones adversas**

No existen datos de seguridad de la experiencia post comercialización de VaxigripTetra.

No obstante, las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben VaxigripTetra.

**-Trastornos del sistema inmunológico**

Reacción alérgica grave: shock

Reacciones alérgicas: erupción cutánea, eritema generalizado

**-Trastornos del sistema nervioso**

Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomiелitis

**-Trastornos vasculares**

Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

**d. Otras poblaciones especiales**

El perfil de seguridad de VaxigripTetra observado 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 que han tenido un trasplante renal y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de seguridad de Vaxigrip en estas poblaciones.

**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.

**3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

No documentada para VaxigripTetra. Se han informado casos de administración de una dosis superior a la recomendada (sobredosis) con Vaxigrip. Cuando se notificaron reacciones adversas, la información fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Vaxigrip.

**4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC: J07BB02.

**Mecanismo de acción**

VaxigripTetra proporciona una inmunización activa contra cuatro cepas virales de la gripe (dos subtipos A y dos tipos B) contenidos en la vacuna.

VaxigripTetra induce la producción de anticuerpos humorales dirigidos contra las hemaglutininas en 2 a 3 semanas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

No existe ninguna correlación entre las tasas específicas de los títulos de anticuerpos después de la vacunación con las vacunas antigripales inactivadas, según lo medido por la inhibición de la hemaglutinación (IH) y la protección contra la gripe, pero se utilizaron los títulos de anticuerpos IH como medida de la actividad vacunal. En estudios en humanos, los títulos de anticuerpos IH  $\geq 1:40$  se asociaron a una protección contra la gripe hasta en el 50 % de los sujetos.

Dado que los virus de la gripe están en evolución constante, las cepas virales seleccionadas para las vacunas son revisadas por la OMS cada año.

No se ha estudiado la revacunación anual con VaxigripTetra. Sin embargo, según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, se recomienda la vacunación anual contra la gripe dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus de la gripe en circulación pueden cambiar de un año a otro.

### **Eficacia de VaxigripTetra**

#### **Población pediátrica**

-Niños de 6 a 35 meses de edad:

Se realizó un estudio aleatorizado controlado con placebo en 4 regiones (África, Asia, América Latina y Europa) durante 4 temporadas gripales, en más de 5400 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis (0,5 ml) de VaxigripTetra (N=2722), o un placebo (N=2717) con 28 días de intervalo para evaluar la eficacia de VaxigripTetra en la prevención de la gripe confirmada en laboratorio, causada por una cepa A y/o B, cualquiera que sea, y causada por cepas similares a las de la vacuna (determinadas por secuenciación).

La gripe confirmada en laboratorio se definió como un síndrome pseudogripal [aparición de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (que persiste al menos 24 horas) al mismo tiempo que al menos uno de los síntomas siguientes: tos, congestión nasal, rinorrea, faringitis, otitis, vómito o diarrea], confirmado en laboratorio mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR [Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction]) y/o por cultivo viral.

**Tabla 1: tasas de incidencia de gripe y eficacia de VaxigripTetra frente a la enfermedad gripal de los casos confirmados en laboratorio en niños de 6 a 35 meses de edad**

	VaxigripTetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Eficacia % (IC bilateral a 95 %)
	n	Tasa de incidencia de la gripe (%)	n	Tasa de incidencia de la gripe (%)	
<b>Casos confirmados en laboratorio de enfermedad gripal causados por :</b>					
<b>- Cualquier gripe de tipo A o B</b>	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24 ; 61,66)
<b>- Cepas virales similares a las que contiene la vacuna</b>	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93 ; 81,03)

N: número de niños analizados (población total)

n: número de niños que cumplen los criterios enumerados

IC: intervalo de confianza

Además, un análisis complementario predefinido demostró que VaxigripTetra prevenía 56,6% (IC de 95%: 37,0; 70,5) de casos graves de gripe confirmada en laboratorio debidas a cualquiera de las cepas, y 71,7 % (IC de 95 %: 43,7; 86,9) de casos graves de gripe confirmada en laboratorio debido a cepas similares a las de la vacuna. Por otro lado, los sujetos que recibieron VaxigripTetra tuvieron 59,2 % (IC de 95 %: 44,4; 70,4) menos de riesgo de presentar una gripe que necesita consulta médica que los sujetos que recibieron el placebo.



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

- fiebre > 39,5°C para los sujetos de menos de 24 meses de edad o  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  para los sujetos de edad  $\geq 24$  meses,
- y/o al menos un síntoma significativo de síndrome pseudogripal que impide la actividad cotidiana (tos, congestión nasal, rinorrea, faringitis, otitis, vómito, diarrea),
- y/o uno de los eventos siguientes: otitis media aguda, infección aguda de las vías respiratorias inferiores (neumonía, bronquiolitis, bronquitis, inflamación de la laringe y traquea), hospitalización.

- Niños de 3 a 8 años de edad:

Según las respuestas inmunitarias observadas en niños de 3 a 8 años de edad, la eficacia de VaxigripTetra en esta población debería ser al menos similar a la eficacia observada en los niños de 6 a 35 meses (ver «Niños de 6 a 35 meses de edad» anteriormente e «Inmunogenicidad de VaxigripTetra» a continuación).

### **Inmunogenicidad de VaxigripTetra**

Estudios clínicos realizados en adultos de 18 a 60 años de edad, en personas mayores de 60 años de edad, en niños de 3 a 8 años de edad y en niños de 6 a 35 meses de edad evaluaron la respuesta inmune de VaxigripTetra para la media geométrica del título de anticuerpos IH (GMT) en el día 21 (para los adultos) y en el día 28 (para los 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  $\geq 40$ ), y IH GMTR (títulos posteriores/previos a la vacunación).

Un estudio clínico realizado en adultos de 18 a 60 años de edad y en niños de 9 a 17 años de edad describió la respuesta inmunitaria de VaxigripTetra con respecto a la GMT de anticuerpos IH en el día 21. Otro estudio clínico realizado en niños de 9 a 17 años de edad describió la respuesta inmunitaria de VaxigripTetra.

VaxigripTetra indujo una respuesta inmunitaria significativa contra las 4 cepas gripales que contiene la vacuna.

### **Adultos y personas mayores**

En total, 832 adultos de 18 a 60 años de edad y 831 personas mayores de 60 años de edad fueron evaluadas en términos de respuesta inmunitaria después de haber recibido una dosis de VaxigripTetra.

Los resultados de inmunogenicidad se presentan en la tabla a continuación:

**Tabla 2: resultados de inmunogenicidad en adultos de 18 a 60 años de edad y en personas mayores de más de 60 años de edad**

Cepa de antígeno	18 a 60 años N=832	Más de 60 años N=831
<b>GMT (IC al 95 %)</b>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	608 (563 ; 657)	219 (199 ; 241)
<b>A (H3N2)</b>	498 (459 ; 541)	359 (329 ; 391)
<b>B (Victoria)</b>	708 (661 ; 760)	287 (265 ; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	1715 (1607 ; 1830)	655 (611 ; 701)
<b>% de SC (IC al 95 %) <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	64,1 (60,7 ; 67,4)	45,6 (42,1 ; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9 ; 69,4)	47,5 (44,1 ; 51,0)

<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7 ; 74,0)	45,2 (41,8 ; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3 ; 67,0)	42,7 (39,3 ; 46,2)
<b>GMTR (IC al 95 %) <sup>(d)</sup></b>		
<b>A (H1N1) <sup>(a)(b)</sup></b>	9,77 (8,69 ; 11,0)	4,94 (4,46 ; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15 ; 11,5)	5,60 (5,02 ; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4 ; 12,9)	4,61 (4,18 ; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66 ; 8,12)	4,11 (3,73 ; 4,52)

N= número de sujetos para los que están disponibles los datos sobre el criterio de valoración considerado

GMT: media geométrica de los títulos; IC: intervalo de confianza;

(a) N=833 para el grupo de 18-60 años

(b) N=832 para el grupo de más de 60 años (c) SC: seroconversión o aumento significativo: para los sujetos con un título previo a la vacunación < 10 (1/dil), proporción de sujetos con un título posterior a la vacunación ≥ 40 (1/dil) y para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥ 10 (1/dil), proporción de sujetos con un aumento de 4 veces o más del título previo al título posterior a la vacunación

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

### Población pediátrica

- Niños de 9 a 17 años de edad:

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

- Niños de 6 meses a 8 años de edad:

Un total de 863 niños de 3 a 8 años de edad recibieron ya sea una o dos dosis de VaxigripTetra, en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

Los niños que recibieron un esquema de una o dos dosis de VaxigripTetra presentaron una respuesta inmune similar después de la última dosis de cada uno de los esquemas.

Además de la eficacia de VaxigripTetra, la inmunogenicidad de dos dosis de 0,5 ml de VaxigripTetra fue evaluada 28 días después de la última inyección de VaxigripTetra por medio del método IH en 341 niños de 6 a 35 meses de edad.

Los resultados de inmunogenicidad se presentan en la tabla a continuación:

**Tabla 3: resultados de inmunogenicidad en niños de 6 meses a 8 años de edad**

Cepa de antígeno	6-35 meses	3-8 años
	N=341	N=863
<b>GMT (IC a 95 %)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547 ; 752)	971 (896 ; 1052)
<b>A (H3N2)</b>	1071 (925 ; 1241)	1568 (1451 ; 1695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550 ; 706)	1050 (956 ; 1154)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	1010 (885 ; 1153)	1173 (1078 ; 1276)
<b>% de SC (IC al 95 %) <sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7 ; 93,2)	65,7 (62,4 ; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7 ; 93,2)	64,8 (61,5 ; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0 ; 99,7)	84,8 (82,3 ; 87,2)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3 ; 98,4)	88,5 (86,2 ; 90,6)
<b>GMTR (IC a 95 %) <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8 ; 43,6)	6,86 (6,24 ; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1 ; 51,7)	7,49 (6,72 ; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9 ; 114)	17,1 (15,5 ; 18,8)

<b>B (Yamagata)</b> <sup>(a)</sup>	93,9 (79,5 ; 111)	25,3 (22,8 ; 28,2)
------------------------------------	-------------------	--------------------

N= número de sujetos para los que están disponibles los datos sobre el criterio de valoración considerado

GMT: media geométrica de los títulos; IC: intervalo de confianza;

(a) N=862 para el grupo de 3-8 años

(b) SC: seroconversión o aumento significativo: para los sujetos con un título previo a la vacunación < 10 (1/dil), proporción de sujetos con un título posterior a la vacunación  $\geq 40$  (1/dil) y para los sujetos con un título previo a la vacunación  $\geq 10$  (1/dil), proporción de sujetos con un aumento de 4 veces o más del título posterior a la vacunación

(c) GMTR: Ratio de las Medias geométricas de los títulos individuales (títulos pre y post a la vacunación)

Estos datos de inmunogenicidad aportan información adicional que respalda los datos de eficacia disponibles en esta población (ver Eficacia de VaxigripTetra).

#### 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No procede.

#### 4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos convencionales de toxicología local y administración repetida, de toxicología en las funciones de reproducción y desarrollo y de farmacología de seguridad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

### 5 DATOS FARMACÉUTICOS

#### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Solución tampón:

- Cloruro de sodio
- Cloruro de potasio
- Fosfato disódico dihidratado
- Fosfato dihidrógeno de potasio
- Agua para inyectables

#### 5.2 INCOMPATIBILIDADES

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

#### 5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

#### 5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para proteger de la luz.

#### 5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO



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

Agitar antes de usar. Antes de administrar, verifique el contenido visualmente.

La vacuna no debe usarse si hay partículas extrañas en la suspensión.

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

**6 FABRICANTE:**

SANOFI PASTEUR S.A.

Francia

**7 REFERENCIA**

ANSM - Francia

08.2018

**8 REVISIÓN LOCAL**

Versión 1.0

Julio 2019