sanofi	FICHA TÉCNICA

VAXIGRIPTETRA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACION, DENOMINACIÓN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

VAXIGRIPTETRA

VAXIGRIPTETRA, suspensión inyectable

Vacuna antigripal tetravalente (inactivada, de virus fraccionados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - cepa análoga.....
(A/Victoria/4897/2022, IVR-238) .....15 microgramos de HA**
A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-cepa análoga.....
(A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) .....15 microgramos de HA**
B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga.....
(B/Michigan/01/2021, tipo salvaje) .....15 microgramos de HA**
B/Phuket/3073/20–3 - cepa análoga .....
(B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje) .....15 microgramos de HA**

Para una dosis de 0,5 mL

* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS (en el hemisferio sur) para la temporada 2025.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
La vacuna, después de agitar suavemente, es un líquido opalescente, incoloro.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VAXIGRIPTETRA está indicado 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 para:

- la inmunización activa de adultos, incluyendo las mujeres embarazadas y los niños a partir de 6 meses de edad.
- la protección pasiva de bebés de menos de 6 meses de edad y nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.1).

VAXIGRIPTETRA debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

4.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación 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.
- Bebés de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de VAXIGRIPTETRA (inmunización activa). No se dispone de ningún dato.
  Con respecto a la protección pasiva, una dosis de 0,5 mL administrada a una mujer embarazada puede proteger a los bebés desde el nacimiento hasta cerca de los 6 meses de edad: sin embargo, puede que no todos los bebés estén protegidos (ver sección 5.1).

Forma de administración

La vacuna debe inyectarse por vía 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 se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

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

4.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.
Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Al igual que 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 un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.
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 debida 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 con todas las vacunas, la vacunación con VAXIGRIPTETRA puede no proteger a todas las personas vacunadas.

Con respecto a la protección pasiva, puede que no todos los bebés de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo estén protegidos (ver sección 5.1).

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

Interferencia con pruebas serológicas
Ver sección 4.5.

VAXIGRIPTETRA contiene potasio y sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente es «sin potasio» y «sin sodio».

4.5 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 al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.
La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, hepatitis C, y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Las mujeres embarazadas presentan un riesgo elevado de complicaciones a causa de la gripe, entre los que se encuentran parto y alumbramiento prematuros, hospitalización y fallecimiento: las mujeres embarazadas deberían recibir una vacuna antigripal.

VAXIGRIPTETRA puede usarse en todas las etapas del embarazo.

Los datos de seguridad disponibles para las vacunas antigripales inactivadas son más importantes para el segundo y el tercer trimestre que para el primer trimestre de embarazo. Los datos mundiales de utilización de vacunas antigripales inactivadas, incluyendo VAXIGRIPTETRA y VAXIGRIP (vacuna antigripal trivalente inactivada), no indican anomalías para el feto ni para la madre que se puedan atribuir a la vacuna. Esto concuerda con los resultados observados en un estudio clínico en el que se administraron VAXIGRIPTETRA y VAXIGRIP a mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre (230 embarazos expuestos y 231 nacimientos vivos para VAXIGRIPTETRA y 116 embarazos expuestos y 119 nacimientos vivos para VAXIGRIP).

Los datos de cuatros estudios clínicos realizados con la vacuna antigripal trivalente inactivada (VAXIGRIP) administrada a mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre (exposición de más de 5000 embarazos y más de 5000 nacimientos vivos seguidos hasta 6 meses aproximadamente después del parto) no indican anomalías en el feto, en el recién nacido, en el bebé ni en la madre que se puedan atribuir a la vacuna.

Durante los estudios clínicos realizados en Sudáfrica y en Nepal, no existió diferencia significativa entre los grupos VAXIGRIP y placebo con respecto los eventos que pueden afectar al feto, al recién nacido, al bebé y a la madre (entre ellos abortos involuntarios, mortinatos, nacimientos prematuros y bajo peso al nacer).

Durante un estudio clínico realizado en Mali, no existió diferencia significativa entre los grupos VAXIGRIP y de control (vacuna conjugada tetravalente contra el meningococo) con respecto al índice de nacimientos prematuros, el índice de mortinatos y el índice de bebés con bajo peso al nacer/bajo peso para la edad de gestación.

Para más información, ver las secciones 4.8 y 5.1.

Un estudio realizado en animales con VAXIGRIPTETRA no reveló efectos nocivos directos o indirectos sobreel 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.

4.7 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.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de VAXIGRIPTETRA se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VAXIGRIPTETRA durante los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuente (≥1/10);

Frecuente (≥1/100 a <1/10);

Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100);

Rara (≥1/10.000 a <1/1.000);

Muy rara (<1/10.000).

Frecuencia indeterminada (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han notificado reacciones adversas después de la comercialización de VAXIGRIPTETRA de manera espontánea. Como

estas reacciones se han notificado de manera voluntaria de poblaciones de tamaño indeterminado, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente según su gravedad.

Adultos y personas mayores

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en:

- los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad.
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo (*).

REACCIONES ADVERSAS	**FRECUENCIA**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Linfadenopatía [1]	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad [1], reacciones alérgicas tales como angioedema [1], dermatitis alérgica [1], prurito generalizado [1], urticaria [1], prurito [2], eritema	Rara
Reacciones anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas	Muy frecuente
Sensación de vértigo [3]	Poco frecuente
Parestesia, somnolencia	Rara
Trastornos vasculares	
Sofocos [4]	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea [1]	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Diarreas, nauseas [5]	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias	Muy frecuente
Artralgias [1]	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar [6] Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos, fiebre [2] Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Astenia, síndrome pseudogripal Incomodidad en el lugar de la inyección [1]	Rara

[1] En adultos [2] Poco frecuente en personas mayores [3] Rara en adultos
[4] En personas mayores [5] Rara en personas mayores [6] Frecuente en personas mayores

Población pediátrica

El perfil de tolerancia 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.

- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo (*).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia [1]	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Reacciones alérgicas, incluidas las anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos psiquiátricos	
Gemidos [2], agitación [2]	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas	Muy frecuente
Sensación de Vértigo [2]	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarreas, vómitos [2], dolor en la zona abdominal superior [2]	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias	Muy frecuente
Artralgias [2]	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar, 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 frecuente
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga [2] Calor en el lugar de la inyección [2], prurito en el lugar de la inyección [4]	Poco frecuente

[1] Notificado en un niño de 3 años de edad
[2] Notificado en niños de 3 a 8 años de edad
[3] Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad
[4] Notificado en niños de 9 a 17 años de edad

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en:

- los datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VAXIGRIPTETRA.
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo (*).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa	Rara
Reacciones anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas [1]	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos [2]	Muy frecuente
Diarreas	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias [3]	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Irritabilidad [4], pérdida del apetito [4], llanto anormal [5], malestar [3], fiebre, somnolencia [5] Dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos [1] Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Síndrome pseudogripal Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección	Rara

[1] Notificados en niños de 24 meses de edad y más
[2] Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más
[3] Raros en niños de menos de 24 meses de edad
[4] Raros en niños de 24 meses de edad y más
[5] Notificados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VAXIGRIPTETRA fue el mismo 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.

Eventos adversos

Lo eventos adversos siguientes se notificaron después de la comercialización de VAXIGRIP. No se ha establecido una relación causal con VAXIGRIPTETRA.

- ***Trastornos de la sangre y del sistema linfático***
  Trombocitopenia transitoria [1], linfadenopatía [1]
- ***Trastornos del sistema nervioso***
  Parestesia [1], síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomielitis
- ***Trastornos vasculares***
  Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

[1] Estos eventos adversos se notificaron durante los ensayos clínicos solo en algunos grupos de edad (véase lista tabulada de reacciones adversas).

Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de VAXIGRIPTETRA observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con VAXIGRIP en pacientes que han tenido un trasplante de riñon y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de VAXIGRIP en estas poblaciones.

Mujeres embarazadas

Durante los estudios clínicos realizados con VAXIGRIP en Sudáfrica y Mali en mujeres embarazadas (ver secciones 4.6 y 5.1), las frecuencias de reacciones locales y sistémicas solicitadas informadas en los 7 días posteriores a la administración de la vacuna, fueron comparables a las informadas para la población adulta durante los estudios clínicos realizados con VAXIGRIP. Durante el estudio clínico realizado en Sudáfrica, las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo VAXIGRIP que en el grupo placebo, tanto en las cohortes seronegativas para el VIH que en las cohortes seropositivas. No hubo otras diferencias significativas con respecto a las reacciones solicitadas entre los grupos VAXIGRIP y placebo en las dos cohortes.

En un estudio clínico realizado con VAXIGRIPTETRA en mujeres embarazadas en Finlandia (véanse las secciones 4.6 y 5.1), las frecuencias de las reacciones locales y sistémicas solicitadas notificadas dentro de

los 7 días siguientes a la administración de VAXIGRIPTETRA fueron comparables con las notificadas para la población adulta (excluyendo las mujeres embarazadas) durante estudios clínicos realizados con VAXIGRIPTETRA, aunque fueron más altas para algunas reacciones adversas (dolor en el lugar de la inyección, malestar, escalofríos, dolores de cabeza, mialgias).

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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a sanofi-aventis por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó http://www.sanofi.com.pe/es/contacto

4.9 SOBREDOSIS

Se han informado casos de administración de una dosis más importante que la recomendada (sobredosis) con VAXIGRIPTETRA. Cuando se informaron reacciones adversas, correspondieron al perfil de tolerancia de VAXIGRIPTETRA que se describe en la sección 4.8.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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 (IHA) y la protección contra la gripe, pero se utilizaron los títulos de anticuerpos IHA como medida de la actividad vacunal. En estudios en humanos, los títulos de anticuerpos IHA ≥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 (inmunización activa):

Se realizó un estudio aleatorizado contra placebo en 4 regiones (África, Asia, América Latina y Europa) sobre 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 biologicamente confirmada, 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 biologicamente confirmada se definió como un síndrome pseudogripal [aparición de fiebre ≥38°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], biologicamente confirmado por la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR [Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction]) y/o por cultivo viral.

Tabla 1: tasa de ataque de la gripe y eficacia de VAXIGRIPTETRA contra la gripe bilógicamente confirmadaen niños de 6 a 35 meses de edad

	VAXIGRIPTETRA (N=2584)		**Placebo (N=2591)**		**Eficacia**
	n	**Tasa de ataque de la gripe (%)**	**n**	**Tasa de ataque de la gripe (%)**	**% (IC bilateral a 95 %)**
Gripe Biologicamente confirmada causada por:					
- Cualquier gripe de tipo A o B	122	4,72	255	9,84	52.03 (40,24; 61,66)
- Cepas virales similares a las que contiene la vacuna	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 gripes graves confirmadas biologicamente debidas a cualquier cepa, y 71,7 % (IC de 95 %: 43,7; 86,9) de gripes graves confirmadas biologicamente debidas a cepas similares a las de la vacuna. Porotro 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.

Las gripes graves confirmadas biologicamente se definieron como síndromes pseudogripales biologicamente confirmados por RT-PCR y/o cultivo viral con al menos uno de los siguientes elementos:
- fiebre > 39,5°C para los sujetos de menos de 24 meses de edad o ≥ 39,0°C para los sujetos de 24 meses y más,
- 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, crup), hospitalización.

- Niños de 3 a 8 años de edad (inmunización activa):

Según las respuestas inmunitarias observadas en niños de 3 a 8 años de edad, la eficacia de VAXIGRIPTETRAen 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).

- Bebés de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo (protección pasiva):

Los bebés de menos de 6 meses de edad presentan un riesgo elevado de gripe, lo que provoca un índice de hospitalización elevado. Sin embargo, las vacunas antigripales no están indicadas para la inmunización activa de este grupo de edad.

No se ha estudiado la eficacia en los bebés nacidos de mujeres que recibieron una sola dosis de 0,5 mL de VAXIGRIPTETRA durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. Sin embargo, la eficacia en bebés nacidos de mujeres que recibieron una sola dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal trivalente inactivada (VAXIGRIP) durante el segundo o tercer trimestre de embarazo se ha demostrado durante los estudios clínicos y puede extrapolarse a VAXIGRIPTETRA.

No se ha estudiado durante estos estudios la eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada (Vaxigrip) en bebés nacidos de mujeres vacunadas durante el primer trimestre de embarazo. Si se considera que la vacunación antigripal es necesaria durante el primer trimestre del embarazo, no debe retrasarse (ver sección 4.6.).

Durante los estudios clínicos de fase IV, aleatorizados y controlados realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica, aproximadamente 5000 mujeres embarazadas recibieron VAXIGRIP (vacuna antigripal trivalente) y aproximadamente 5000 mujeres embarazadas recibieron un placebo o una vacuna de control (vacuna conjugada tetravalente contra el meningococo) durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. La eficacia de la vacuna en la prevención de la gripe biológicamente confirmada en mujeres embarazadas se evaluó como criterio secundario en los tres estudios.

Los estudios realizados en Mali y Sudáfrica demostraron la eficacia de VAXIGRIP en la prevención de la gripe en mujeres embarazadas después de su vacunación durante estos trimestres de embarazo (ver Tabla 2). En el estudio realizado en Nepal, no se demostró la eficacia de VAXIGRIP en la prevención de la gripe en mujeres embarazadas después de su vacunación durante estos trimestres de embarazo.

Tabla 2: tasa de ataque de la gripe y eficacia de VAXIGRIP contra la gripe biológicamente confirmada en mujeres embarazadas

	Tasa de ataque de la gripe (ya sea de tipo A o B) % (n/N)		**Eficacia de Vaxigrip % (IC 95 %)**
	Vaxigrip	**Control***	
Mali	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2; 85,8)
	Vaxigrip	**Placebo**	
Sudáfrica	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5; 71,2)

* Vacuna contra el meningococo
N: número de mujeres embarazadas incluidas en el análisis
n: número de sujetos que presentan una gripe biológicamente confirmada
IC: intervalo de confianza

Durante los mismos estudios clínicos de fase IV, aleatorizados y controlados realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica, 4530 bebés de 4898 (92%) nacidos de mujeres que recibieron VAXIGRIP (vacuna antigripal trivalente) durante el segundo o el tercer trimestre de embarazo, y 4532 bebés de 4868 (93%) nacidos de mujeres que recibieron un placebo o una vacuna de control (vacuna conjugada tetravalente contra el meningococo) durante el segundo o tercer trimestre de embarazo (ver Tabla 3) fueron seguidos hasta los meses de edad aproximadamente.

Estos estudios confirmaron la eficacia de VAXIGRIP en la prevención de la gripe en bebés nacidos de mujeres vacunadas durante estos trimestres de embarazo, del nacimiento hasta los 6 meses de edad aproximadamente. No se incluyó en este estudio a las mujeres en el primer trimestre de embarazo: por lo tanto, no se pudo evaluar la eficacia de VAXIGRIP en bebés nacidos de mujeres vacunadas durante el primer trimestre del embarazo.

Tabla 3: tasa de ataque de la gripe y eficacia de VAXIGRIP contra la gripe biológicamente confirmada en bebés nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.

	Tasa de ataque de la gripe (ya sea de tipo A o B) % (n/N)		Eficacia de Vaxigrip % (IC 95 %)
	Vaxigrip	**Control***	
Mali	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6; 57,8)
	Vaxigrip	**Placebo**	
Nepal	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5; 48)
Sudáfrica	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6; 70,4)

* Vacuna contra el meningococo
N: número de bebés incluidos en el análisis.
n: número de sujetos que presentan una gripe biológicamente confirmada
IC: intervalo de confianza

Los datos de eficacia indican una disminución con el tiempo, después del nacimiento, de la protección de los bebés nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.
Durante el estudio clínico realizado en Sudáfrica, la eficacia de la vacuna fue más elevada en los bebés de 8 semanas de edad o menos (85,8 % [IC 95 %: 38,3; 98,4]) y disminuyó con el tiempo; la eficacia de la vacuna fue de 25,5 % (IC 95 %: -67,9; 67,8) en bebés de 8 a 16 semanas de edad y de 30,4 % (IC 95 %: -154,9; 82,6) en bebés de 16 a 24 semanas de edad.
Durante el estudio clínico realizado en Mali, la eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada tendía igualmente a ser más elevada en bebés durante los primeros cuatro meses después del nacimiento, con una eficacia menor durante el 5º mes y un descenso marcado durante el 6º mes en el que la protección ya no es evidente.
La prevención de la gripe solo puede esperarse si los bebés son expuestos a las cepas incluidas en la vacuna administrada a la madre.

Inmunogenicidad de VAXIGRIPTETRA

Estudios clínicos realizados en adultos de 18 a 60 años de edad, en personas mayores de más 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 inmunitaria de VAXIGRIPTETRA con respecto a la media geométrica de los títulos (MGT) de anticuerpos IHA en el día 21 (para los adultos) y en el día 28 (para los niños), el índice de seroconversión IHA (multiplicación por 4 del valor inverso del título o aumento de un título indetectable [< 10] hasta obtener un valor inverso del título ≥ 40) y la MGIT IHA (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 MGT de anticuerpos IHA en el día 21. Otro estudio clínico realizado en niños de 9 a 17 años de edad describió la respuesta inmunitaria de VAXIGRIPTETRA.

Un estudio clínico realizado en mujeres embarazadas describió la respuesta inmunitaria producida con VAXIGRIPTETRA con respecto a MGT en anticuerpos IHA en el día 21, la tasa de seroconversión de IHA y la MGIT IHA después de una dosis administrada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. En este estudio, la transferencia transplacentaria se evaluó mediante las MGT en anticuerpos IHA de la sangre materna, la sangre del cordón umbilical y el cociente de la sangre de cordón umbilical/sangre materna, en el parto.

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 más de 60 años de edad fueron evaluadas en cuanto a la respuesta inmunitaria después de haber recibido una dosis de VAXIGRIPTETRA. Los resultados de inmunogenicidad se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 4: 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
MGT (IC al 95 %)		
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)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
% de SC (IC al 95 %) [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)
MGIT (IC al 95 %) [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 para los que están disponibles los datos sobre el criterio de valoración considerado

MGT: 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 una multiplicacion de 4 veces o más del título previo al título posterior a la vacunación

(d) MGIT: media geométrica de los indices individuales de los titulos (títulos posteriores/previos a la vacunación)

Mujeres embarazadas y transferencia transplacentaria

En total, 230 mujeres embarazadas recibieron VAXIGRIPTETRA durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo (entre 20 a 32 semanas de embarazo).

En la tabla 5 se presentan los resultados de inmunogenicidad mediante el método de IHA en mujeres embarazadas, 21 días después de la vacunación con VAXIGRIPTETRA.

Tabla 5: Resultados de inmunogenicidad mediante el método de IHA en mujeres embarazadas, 21 días después de la vacunación con VAXIGRIPTETRA

Cepa de antígeno	VAXIGRIPTETRA N=216
MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	525 (466; 592)
A (H3N2) *	341 (286; 407)
B1 (Victoria) *	568 (496; 651)
B2 (Yamagata) *	993 (870; 1134)
≥4 veces más n (%) [(a)]	
A (H1N1) *	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2) *	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria) *	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata) *	59,7 (52,9; 66,3)
MGIT (IC del 95 %) [(b)]	
A (H1N1) *	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2) *	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria) *	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata) *	6,26 (5,12; 7,65)

* A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - cepa análoga;
A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - cepa análoga;
B1: B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria) - cepa análoga
B2: B/Phuket/3073/2013 (B/linaje Yamagata) – cepa análoga

N=número de sujetos para los que hay datos disponibles para el criterio de valoración considerado MGT: media geométrica de los títulos; IC: intervalo de confianza
(a) SC: Seroconversión o aumento significativo: para los sujetos que presentan 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 de ≥10 (1/dil), proporción de sujetos con una multiplicación de 4 veces o más del título previo al título posterior a la vacunación
(b) MGIT: Media geométrica de los índices individuales de los títulos (títulos posteriores/previos a la vacunación)

En la tabla 6 se presenta un análisis descriptivo de inmunogenicidad mediante el método de IHA, en el parto, en una muestra de sangre de la madre (BL03M), en una muestra de sangre del cordón umbilical (BL03B) y en la transferencia transplacentaria (BL03B/BL03M).

Tabla 6: Análisis descriptivo de inmunogenicidad mediante el método de IHA para VAXIGRIPTETRA en el parto

Cepa de antígenos	VAXIGRIPTETRA N=178
BL03M (sangre materna) MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	304 (265; 349)
A (H3N2) *	178 (146; 218)
B1 (Victoria) *	290 (247; 341)
B2 (Yamagata) *	547 (463; 646)
BL03B (sangre del cordón umbilical) MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	576 (492; 675)
A (H3N2) *	305 (246; 379)
B1 (Victoria) *	444 (372; 530)
B2 (Yamagata) *	921 (772; 1099)
Transferencia transplacentaria: BL03B/BL03M§ MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2) *	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria) *	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata) *	1,69 (1,54; 1,85)

N=número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración considerado: mujeres que recibieron VAXIGRIPTETRA, que dieron a luz al menos 2 semanas después de la inyección, con sangre del cordón umbilical y sangre materna disponibles en el parto.
* A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - cepa análoga;
A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - cepa análoga;
B1: B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria) - cepa análoga;
B2: B/Phuket/3073/2013 (B/linaje Yamagata) - cepa análoga
§ Si una madre tiene X bebés, los valores de sus títulos se cuentan X veces

En el parto, el nivel más alto de anticuerpos en la muestra del cordón comparado con la muestra de sangre materna concuerda con la transferencia transplacentaria de anticuerpos de la madre al feto después de la vacunación de mujeres con VAXIGRIPTETRA durante el segundo o tercer trimestre del
embarazo.

Estos datos coinciden con la protección pasiva demostrada en lactantes desde el nacimiento hasta aproximadamente los 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo con VAXIGRIP en estudios realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica (véase la subsección Eficacia de VAXIGRIPTETRA).

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 inmunitaria dirigida contra las 4 cepas contenidas en la vacuna fue similar a la respuesta inmunitaria 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, enfunción de sus antecedentes de vacunación antigripal.

Los niños que recibieron un esquema de una o dos dosis de VAXIGRIPTETRA presentaron una respuesta inmunitaria 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 IHA en 341 niñosde 6 a 35 meses de edad.

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

Tabla 7: resultados de inmunogenicidad en niños de 6 meses a 8 años de edad

Cepa antigénica	**6-35 meses** **N=341**	**3-8 años** **N=863**
MGT (IC a 95 %)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A (H3N2)	1071 (925; 1241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) [(a)]	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
% de SC (IC al 95 %) [(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)
MGIT (IC a 95 %) [(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= número de sujetos para los que están disponibles los datos sobre el criterio de valoración considerado
MGT: 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 ≥ 40 (1/dil) y para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥ 10 (1/dil), proporción de sujetos con una multiplicación de 4 veces o más del título posterior a la vacunación
(c) MGIT: Media geometrica de los indices individuales de los títulos (títulos posteriores/previos a la vacunación)

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

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No procede.

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos no clínicos de estudios 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Solución tampón:

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

6.2. INCOMPATIBILIDADES

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

6.3. TIEMPO DE VIDA UTIL

1 año

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en refrigerador (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 de tipo I) con aguja acoplada, equipada de un tapón-émbolo (elastómero clorobutilo o bromobutilo) – caja de 1, 10 o 20.
0,5 mL de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) sin aguja, equipada de un tapón-émbolo (elastómero clorobutilo o bromobutilo) – caja de 1, 10 o 20.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de usar.
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 del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FABRICANTE

Sanofi Winthrop

Industrie-Francia

8. REFERENCIA

ANSM – FRANCIA

VAXIGRIPTETRA - 12.06.2024

agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61402736&typedoc=N&ref=N0420808.htm

WHO recommendations SH 2025

9. REVISIÓN LOCAL

30/10/2024