

VAXIGRIPTETRA MULTIDOSIS

SUSPENSIÓN INYECTABLE

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

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACION, DENOMINACIÓN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA**VAXIGRIPTETRA MULTIDOSIS****Vaxigriptetra, suspensión inyectable en frasco multidosis****Vacuna antigripal tetravalente (inactivada, de virus fraccionados)****2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09 - cepa análoga (A/Sydney/5/2021, SAN-013).....

.....15 microgramos de HA**

A/Darwin/9/2021 (H3N2) - cepa análoga (A/Darwin/9/2021, IVR-228)

.....15 microgramos de HA**

B/Austria/1359417/2021- cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo salvaje).....

..... 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

* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS (en el hemisferio sur) y la decisión de la UE para la temporada 2023.

Excipientes con efecto conocido (ver secciones 4.3, 4.4 et 4.8) :

Tiomersal 40 microgramos

Por dosis de 0,5 mL

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 frasco multidosis.

La vacuna, después de agitar suavemente, es un líquido opalescente, incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VaxigripTetra está indicado para la inmunización activa de adultos y niños a partir de 6 meses de edad 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.

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.
- 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 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, incluido el tiomersal, mencionados 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, prácticamente “sin potasio” y “sin sodio”. Como con 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 yatrógena puede ser insuficiente.

Interferencia con pruebas serológicas

Ver sección 4.5.

4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones con 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

No existe ningún dato procedente de estudios clínicos sobre el uso de VaxigripTetra en frasco multidosis en mujeres embarazadas.

A nivel mundial, los datos limitados de uso de vacunas antigripales que contienen tiomersal, incluyendo Vaxigrip (vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur) en mujeres embarazadas no han permitido identificar problemas de seguridad.

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. Los datos mundiales de utilización de vacunas antigripales inactivadas no indican anomalías para el feto ni para la madre que se puedan atribuir a la vacuna.

Esto es consistente con los resultados observados en un estudio clínico en el que se administró VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) y Vaxigrip en jeringa (vacuna sin tiomersal) en mujeres embarazadas (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

En consecuencia, el uso de VaxigripTetra puede considerarse durante el embarazo si fuera necesario.

Lactancia

No existen datos sobre los efectos de la vacuna en recién nacidos/bebés que lactan de mujeres vacunadas con VaxigripTetra durante el periodo de lactancia. Se desconoce si la vacuna se excreta en la leche materna.

VaxigripTetra puede administrarse en mujeres durante la lactancia después de una evaluación de riesgos y beneficios.

Fertilidad

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

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

4.8. REACCIONES ADVERSAS

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal) se basa en estudios realizados con VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) apoyados por los datos de estudios clínicos efectuados con vacunas antigripales que contienen tiomersal: VaxigripTetra y Vaxigrip, en frasco multidosis.

a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de VaxigripTetra en jeringa 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 en jeringa, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en jeringa 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 en jeringa.

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 à 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 à 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. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VaxigripTetra en jeringa durante ensayos clínicos y de 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 ($\geq 1/10$);

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 ($< 1/10.000$).

Frecuencia no determinada (no se puede estimar según 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 ADVERSAS	FRECUENCIA
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, náuseas ⁽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 en jeringa y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en jeringa 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
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Reacciones alérgicas, incluidas las anafilácticas	Indeterminada*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Gemidos ⁽²⁾ , agitación ⁽²⁾	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefaleas	Muy frecuente
Sensación de vértigo ⁽²⁾	Poco frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarreas, vómitos ⁽²⁾ , dolor en la zona abdominal superior ⁽²⁾	Poco frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Mialgias	Muy frecuente
Artralgias ⁽²⁾	Poco frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
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) Informada en un niño de 3 años de edad

(2) Informados en niños de 3 a 8 años de edad

(3) Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

(4) Informados 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 à 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra en jeringa.
- 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⁾ Informados 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⁾ Informados 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.

Se realizó un estudio clínico aleatorizado suplementario en México con VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal) y VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) en niños de 6 meses a 17 años de edad: 122 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra en frasco multidosis o VaxigripTetra en jeringa, 58 niños de 3 a 8 años de edad y 117 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis de VaxigripTetra en frasco multidosis o de VaxigripTetra en jeringa.

No se identificó ningún problema de seguridad después del uso de la vacuna que contiene tiomersal.

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra en frasco multidosis fue globalmente comparable al perfil de tolerancia de VaxigripTetra en jeringa en niños de 3 a 17 años de edad.

En niños de 6 a 35 meses de edad, la frecuencia de reacciones adversas sistémicas solicitadas fue más elevada en el grupo que recibió VaxigripTetra en frasco multidosis que en el grupo que recibió VaxigripTetra en jeringa. Las diferencias más importantes entre los dos grupos de vacuna se observaron en cuanto a:

- llanto anormal (63 % [17/27 niños] contra el 32,4 % [12/37 niños]) y fiebre (38,5 % [10/26 niños] contra 16,2 % [6/37 niños]) en niños de 6 a 23 meses de edad.
- mialgias (34,8 % [8/23 niños] contra 11,8 % [2/17 niños]), fiebre (30,4 % [7/23 niños] contra 17,6 % [3/17 niños]), cefaleas (17,4 % [4/23 niños] contra 5,9 % [1/17 niños]) y escalofríos (17,4 % [4/23 niños] contra 0 % [0/17 niños]) en niños de 24 a 35 meses de edad.

No se observó ninguna diferencia en términos de gravedad de las reacciones adversas.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Esta vacuna contiene tiomersal (un componente organomercurial) como conservante y en consecuencia pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad (ver la sección 4.3).

d. Eventos adversos

Los siguientes eventos adversos se han informado después de la comercialización de Vaxigrip. No se ha establecido una relación causal con VaxigripTetra en jeringa.

- **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 con VaxigripTetra en jeringa solo en algunos grupos de edad (ver Lista tabulada de reacciones adversas).

e. Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra en jeringa (sin tiomersal) 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 jeringa (sin tiomersal) en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones en comparación con la población mundial.

Mujeres embarazadas

Durante un estudio clínico realizado en mujeres embarazadas en Finlandia se administraron VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) y Vaxigrip en jeringa (vacuna sin tiomersal) a mujeres embarazadas en el segundo o tercer trimestre (230 embarazos expuestos y 231 nacimientos vivos para VaxigripTetra y 116 embarazos expuestos y 119 nacimientos vivos para Vaxigrip).

Las frecuencias de reacciones locales y sistémicas solicitadas informadas en los 7 días posteriores a la administración de VaxigripTetra en jeringa, fueron comparables a las informadas para la población adulta (excluyendo las mujeres embarazadas) durante los estudios clínicos realizados con VaxigripTetra en jeringa, 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 ó a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

4.9. SOBREDOSIS

No documentada para VaxigripTetra en frasco multidosis. Se han informado casos de administración de una dosis más importante que la recomendada (sobredosis) con VaxigripTetra en jeringa. Cuando se informaron reacciones adversas, correspondieron al perfil de tolerancia de VaxigripTetra en jeringa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: VACUNAS ANTIGRIPALES, 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 $\geq 1:40$ 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

La eficacia de VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal) se basa en la eficacia de VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal).

Niños de 6 a 35 meses de edad:

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 en jeringa (N=2722), o un placebo (N=2717) con 28 días de intervalo para evaluar la eficacia de VaxigripTetra en la prevención de la gripe biológicamente 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 biológicamente confirmada 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], biológicamente 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 biológicamente confirmada en 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 biológicamente 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 biológicamente debidas a cualquier cepa, y 71,7 % (IC de 95 %: 43,7; 86,9) de gripes graves confirmadas biológicamente debidas 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.

Las gripes graves confirmadas biológicamente se definieron como síndromes pseudogripales biológicamente confirmados por RT-PCR y/o cultivo viral con al menos uno de los siguientes elementos:

- fiebre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ para los sujetos de menos de 24 meses de edad o $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ 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:

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

La inmunogenicidad de VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal) se basa en la inmunogenicidad de VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) apoyados por los datos de estudios clínicos efectuados con vacunas antigripales que contienen tiomersal: VaxigripTetra y Vaxigrip, en frasco multidosis.

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 en jeringa 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 en jeringa 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 en jeringa.

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 en jeringa.

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
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 \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 previo al título posterior a la vacunación

(d) MGIT: Media geométrica de los índices individuales de los títulos (títulos posteriores/previos a la vacunación)

Mujeres embarazadas

Un estudio clínico realizado en mujeres embarazadas en Finlandia describió la respuesta inmunitaria producida con VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) con respecto a MGT en anticuerpos IHA 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 clínico aleatorizado y controlado, los MGTs en anticuerpos IHA el Día 21 posterior a la vacunación con VaxigripTetra en jeringa aumentaron con respecto a los valores de base, con más del 95% de mujeres embarazadas con títulos \geq 40 (1/dil) y más de 79% de mujeres embarazadas con títulos \geq 160 (1/dil) para las 4 cepas de gripe.

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 en jeringa, 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 en jeringa, en función 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 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 antigénica	6-35 meses N=341	3-8 años N=863
MGT (IC à 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 à 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 un aumento de 4 veces o más del título posterior a la vacunación

(c) MGIT: Media geométrica de los índices 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).

Los datos de inmunogenicidad generados durante el estudio clínico realizado en México (ver sección 4.8) mostraron que VaxigripTetra en frasco multidosis indujo una respuesta inmunitaria en niños de 6 a 35 meses de edad, en niños de 3 a 8 años de edad y en niños de 9 a 17 años, evaluada por medio del método IHA,

Las respuestas inmunitarias inducidas por VaxigripTetra en frasco multidosis y VaxigripTetra en jeringa (vacuna sin tiomersal) fueron comparables en todos los grupos de edad y para las cuatro cepas.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No procede.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos no clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según:

- estudios de toxicidad convencionales de dosis repetidas (sistémicos y locales) y farmacología de seguridad realizados con VaxigripTetra jeringa (vacuna sin tiomersal).
- estudio de toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo (incluyendo especialmente la teratogenicidad) realizado con VaxigripTetra en frasco multidosis (vacuna que contiene tiomersal).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Tiomersal

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. PERIODO DE VALIDEZ

1 año

Después de abrirla por primera vez, la vacuna debe usarse en 28 días.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 mL de suspensión en frasco (vidrio de tipo I) equipado de un tapón (clorobutilo). Caja de 10 frascos por 10 dosis cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

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.

Después de abrirlo por primera vez, la vacuna contenida en el frasco debe usarse en 28 días, conservada entre 2°C y 8°C y protegida de la luz.

Por cada dosis extraída y para cada paciente, se debe usar una nueva jeringa estéril equipada con una nueva aguja estéril.

Entre las diferentes extracciones, y en cualquier caso, en 5 minutos máximo después de la extracción de la última dosis, el frasco debe volver a guardarse en la nevera para mantener el producto a la temperatura de conservación exigida, es decir entre 2°C y 8°C (nunca en el congelador).

Un frasco abierto o parcialmente usado debe ser destruido inmediatamente:

- si la extracción realizada no se ha hecho de forma estrictamente estéril,
- si existe cualquier duda de contaminación del frasco,
- si existe un signo visible de contaminación, como un cambio de aspecto o la presencia de partículas en suspensión.

En todo caso, el frasco debe conservarse según las condiciones descritas en las instrucciones de uso del fabricante.

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 PASTEUR
FRANCIA

8. REFERENCIA

- ANSM – Francia
524 VXG QUAD M – CCDS V2
08.2021
- Recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (en el hemisferio sur) para la temporada 2023.

9. REVISION LOCAL

Versión 3.0
Octubre 2023