

enfermedad autoinmunitaria. En este caso no se realizaron investigaciones que respaldasen una etiología alternativa. En el seguimiento a largo plazo, los niveles plaquetarios aumentaron y permanecieron estables dentro de intervalos normales, lo que confirmó un carácter transitorio del evento, que es un EA potencial tras la vacunación antigripal. Con base en la relación de tiempo y en la ausencia de investigaciones suficientes para otras explicaciones alternativas, el investigador y el patrocinador consideraron que el evento estaba relacionado con la QIV.

3 Evaluaciones de laboratorio clínico

No se evaluaron datos de laboratorio clínico.

4 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

Durante este programa de desarrollo clínico no se evaluó ninguna otra información clínica relevante además de la que se ha resumido previamente.

5 Seguridad en grupos y situaciones especiales

5.1 Factores intrínsecos

5.1.1 Seguridad por grupo etario

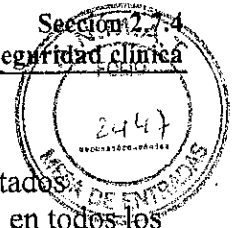
Grupos etarios en los estudios

Los siguientes grupos etarios se utilizaron en los estudios:

Grupo etario	Estudios	QIV N	TIV N
Adultos de 18 a 60 años de edad	GQM11, GQM01 y GQM04	3040	557
Adultos mayores de >60 años	GQM11 y GQM01	1392	502
Niños y adolescentes de 9 a 17 años	GQM04 y GQM09	429	55
Niños de 3 a 8 años	GQM02	884	354

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.6

Las características demográficas e iniciales para cada grupo etario se presentan en la sección 1.3.



La seguridad se describe por grupo etario a lo largo del presente resumen y los resultados mostraron que el perfil de seguridad de la QIV es satisfactorio y similar al de la TIV en todos los grupos etarios.

Se informaron pocos EA inmediatos, relacionados, potencialmente mortales y mortales, y los EAIE se informaron en todos los grupos etarios. En general, las reacciones solicitadas fueron menos frecuentes en los adultos mayores que en los adultos más jóvenes y en los niños y adolescentes. El perfil de seguridad fue similar entre los grupos etarios, con la excepción de las reacciones solicitadas de hinchazón, eritema e induración en el lugar de la inyección, que se observaron con mayor frecuencia en los niños de 3 a 8 años de edad que en otros grupos etarios, y las reacciones sistémicas solicitadas, que se observaron con menor frecuencia en los adultos mayores de >60 años que en los demás grupos etarios. En cuanto a la intensidad, el tiempo hasta el inicio y el número de días de ocurrencia, las tendencias fueron similares en todos los grupos etarios.

Subgrupos etarios adicionales

Para poder contar con una descripción más detallada del perfil de seguridad por edad, se analizaron grupos etarios adicionales para los grupos de la QIV y de la TIV. Las características demográficas e iniciales en los grupos etarios adicionales se resumen en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.76. Se analizaron los siguientes rangos de edad, con el número de sujetos en el grupo de la QIV que aparece a continuación: de 18 a 35 años (1315 sujetos), de 36 a 50 años (1021 sujetos), de 51 a 65 años (1192 sujetos), mayores de 65 años (904 sujetos), de 66 a 80 años (830 sujetos) y mayores de 80 años (74 sujetos). Los rangos de edad se seleccionaron para incluir el umbral de >65 años de edad, que se recomienda en la guía provisional sobre vigilancia de seguridad mejorada para las vacunas antigripales estacionales en la UE (15), que también es el límite de edad para las recomendaciones sobre vacunación antigripal estacional en algunos países europeos y también para obtener los mismos rangos para los análisis de inmunogenicidad y seguridad del subconjunto.

Los resultados de seguridad por subgrupo etario se presentan en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tablas 1.78 a 1.89. El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio en todos los subgrupos etarios. No se observaron tendencias en términos de EA inmediatos, EAG o EAIE relacionados, potencialmente mortales y mortales. Los resultados fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV.

En general, hubo una disminución en las frecuencias de las reacciones solicitadas con el aumento en la edad en todos los subgrupos etarios, desde el subgrupo de 18 a 35 años de edad hasta el de los mayores de 80 años de edad (una disminución del 72,9 % en el subgrupo de 18 a 35 años al 21,6 % en los sujetos del subgrupo de más de 80 años de edad). En todos los subgrupos etarios, se informaron más reacciones solicitadas en el lugar de la inyección que reacciones sistémicas, y pocas fueron de grado 3. Para todos los subgrupos etarios, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea y mialgia.

En los subgrupos etarios de la QIV, los porcentajes de RA no graves, no solicitadas fueron bajos para todos los grupos (1,4 % a 5,6 % de los sujetos), y pocas se informaron como reacciones de grado 3. En general, la mayoría de estas RA se encuadraron en la SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.



Se informaron pocos o ningún EAG en cada subgrupo etario entre el D0 y el D21, con un rango de cero sujetos con EAG (>80 años de edad) a 5 sujetos con EAG (de 66 a 80 años de edad). Ninguno se consideró relacionado con la vacunación.

5.1.2 Seguridad por sexo

Las características demográficas e iniciales fueron, en general, similares en los sujetos masculinos y femeninos en todos los grupos etarios (vea la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.90).

Los resultados de seguridad por sexo se presentan en la sección 5.3.5.3 Informes del análisis integrado de seguridad, tablas 1.92 a 1.103 y en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 15.83, 15.86, 15.90 y 15.93. El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio tanto en hombres como en mujeres, en todos los grupos etarios. Se informaron pocos EA inmediatos, EAG relacionados, potencialmente mortales y mortales, o EAIE, independientemente del sexo. Se informaron resultados similares en el grupo de la TIV.

Adultos de 18 a 60 años de edad

En el grupo etario de 18 a 60 años, fueron más sujetos femeninos (1845 sujetos [60,7 %]) que masculinos (1195 sujetos [39,3 %]) los que recibieron la QIV.

En los grupos de la QIV, las mujeres informaron un porcentaje mayor de reacciones solicitadas (70,7 % [68,5; 72,8]) que los hombres (57,9 % [55,0; 60,7]), y pocas fueron de grado 3 (3,8 % y 1,1 % de los sujetos, respectivamente). Para ambos sexos, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea y mialgia.

Tanto en mujeres como en hombres, se informaron porcentajes bajos de RA no graves, no solicitadas (6,0 % y 4,1 % de los sujetos, respectivamente), con pocas informadas como reacciones de grado 3 (0,5 % y 0,3 % de los sujetos, respectivamente). En general, la mayoría de estas RA se encuadraron en la SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

También se informaron pocos EAG entre el D0 y D21, con EAG informados por 2 (0,1 %) mujeres y 4 (0,3 %) hombres.

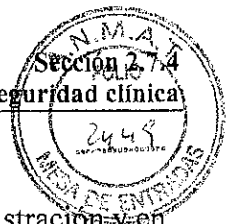
Adultos mayores de >60 años

En el grupo etario de >60 años, fueron ligeramente más los sujetos femeninos (722 sujetos [51,9 %]) que masculinos (670 sujetos [48,1 %]) los que recibieron la QIV.

En el grupo de la QIV, las mujeres informaron un porcentaje mayor de reacciones solicitadas (49,8% [46,1; 53,5]) que los hombres (33,7% [30,2; 37,5]), y pocas fueron de grado 3 (1,7% y 0,6% de los sujetos, respectivamente). Para ambos sexos, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea y mialgia.

Tanto en mujeres como en hombres, se informaron porcentajes bajos de RA no graves, no solicitadas (5,0% y 2,5% de los sujetos, respectivamente), con 0,1 % informadas como reacciones de grado 3 tanto para hombres como para mujeres. En general, la mayoría de estas RA se





encontraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y en Infecciones e infestaciones.

También se informaron pocos EAG entre el D0 y el D21, con EAG informados por 3 mujeres y 1 hombre.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad

En el grupo etario de 9 a 17 años, fueron similares los porcentajes de mujeres (204 sujetos [47,6 %]) y varones (225 sujetos [52,4 %]) que recibieron la QIV.

En el grupo de la QIV, las mujeres informaron un porcentaje ligeramente mayor de reacciones solicitadas (70,1 % [63,3; 76,3]) que los hombres (60,9 % [54,2; 67,3]), y pocas fueron de grado 3 (2,5 % y 2,2 % de los sujetos, respectivamente). Para ambos sexos, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea y mialgia; sin embargo, las mujeres también informaron malestar general con una frecuencia similar a la cefalea.

Cinco (2,5 %) sujetos femeninos y un (0,4 %) sujeto masculino informaron RA no graves, no solicitadas, ninguna de las cuales se informaron como reacciones de grado 3. Las RA no graves, no solicitadas informadas por las mujeres se encuadraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y en Infecciones e infestaciones, con dos informes en cada una; y un informe en la SOC de Trastornos gastrointestinales. La RA informada por el hombre se encuadró en la SOC de Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

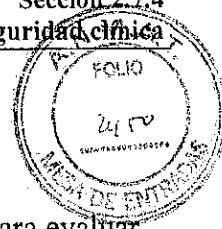
Un sujeto femenino informó un EAG (infección viral) entre el D0 y el D21, mientras que no hubo informes entre los hombres.

Niños de 3 a 8 años de edad

El perfil de seguridad de la QIV fue similar en los 446 sujetos femeninos (50,5 %) y 438 sujetos masculinos (49,5 %). El 71,1 % de sujetos femeninos y el 70,0 % de sujetos masculinos informaron reacciones solicitadas. Para ambos sexos, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron malestar, mialgia y cefalea. El 41,5 % de sujetos femeninos y el 41,6 % de sujetos masculinos informaron EA no graves, no solicitados. El 3,4 % de sujetos femeninos y el 3,2 % de sujetos masculinos informaron RA no graves, no solicitadas. Tres sujetos femeninos (0,7 %) y un sujeto masculino (0,2 %) informaron EAG dentro de los 28 días. La naturaleza y la frecuencia de las reacciones solicitadas fueron similares entre los sujetos femeninos y masculinos.

Resumen

En general, las mujeres informaron porcentajes mayores de reacciones solicitadas que los hombres, a excepción de los niños de 3 a 8 años de edad, grupo en el que informaron reacciones solicitadas de manera similar para ambos sexos. Para los EA no solicitados, no hubo diferencias entre hombres y mujeres. Se informó una tendencia similar para el grupo de la TIV.



5.1.3 Seguridad según el estado de vacunación antigripal previo

En todos los estudios se recopiló información sobre la vacunación antigripal previa, para evaluar la influencia de la administración de la QIV a sujetos que habían sido vacunados previamente con una vacuna antigripal autorizada.

En el análisis integrado, así como en el análisis individual del estudio GQM02, se utilizó la información de la temporada anterior al estudio respectivo, es decir, de la temporada 2010-2011 en los estudios GQM01 y GQM04, de la temporada 2012-2013 en los estudios GQM02 y GQM09, y de la temporada 2013-2014 en el estudio GQM11.

Las características demográficas e iniciales fueron, en general, similares en los sujetos con y sin vacunación antigripal previa en todos los grupos etarios; sin embargo, se observó una ligera diferencia en la edad promedio y una diferencia regional en los sujetos de 18 a 60 años de edad (vea la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.118).

Los resultados de seguridad por el estado de vacunación antigripal previa se presentan en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tablas 1.120 a 1.131 y en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 15.97 y 15.100. El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio, independientemente del estado de vacunación antigripal anterior y del grupo etario. Se informaron resultados similares en el grupo de la TIV.

Adultos de 18 a 60 años de edad

En el grupo etario de 18 a 60 años, había 711 (23,4 %) sujetos en el grupo de la QIV que habían recibido anteriormente la vacunación antigripal y 2308 (75,9 %) sujetos que no habían sido vacunados previamente.

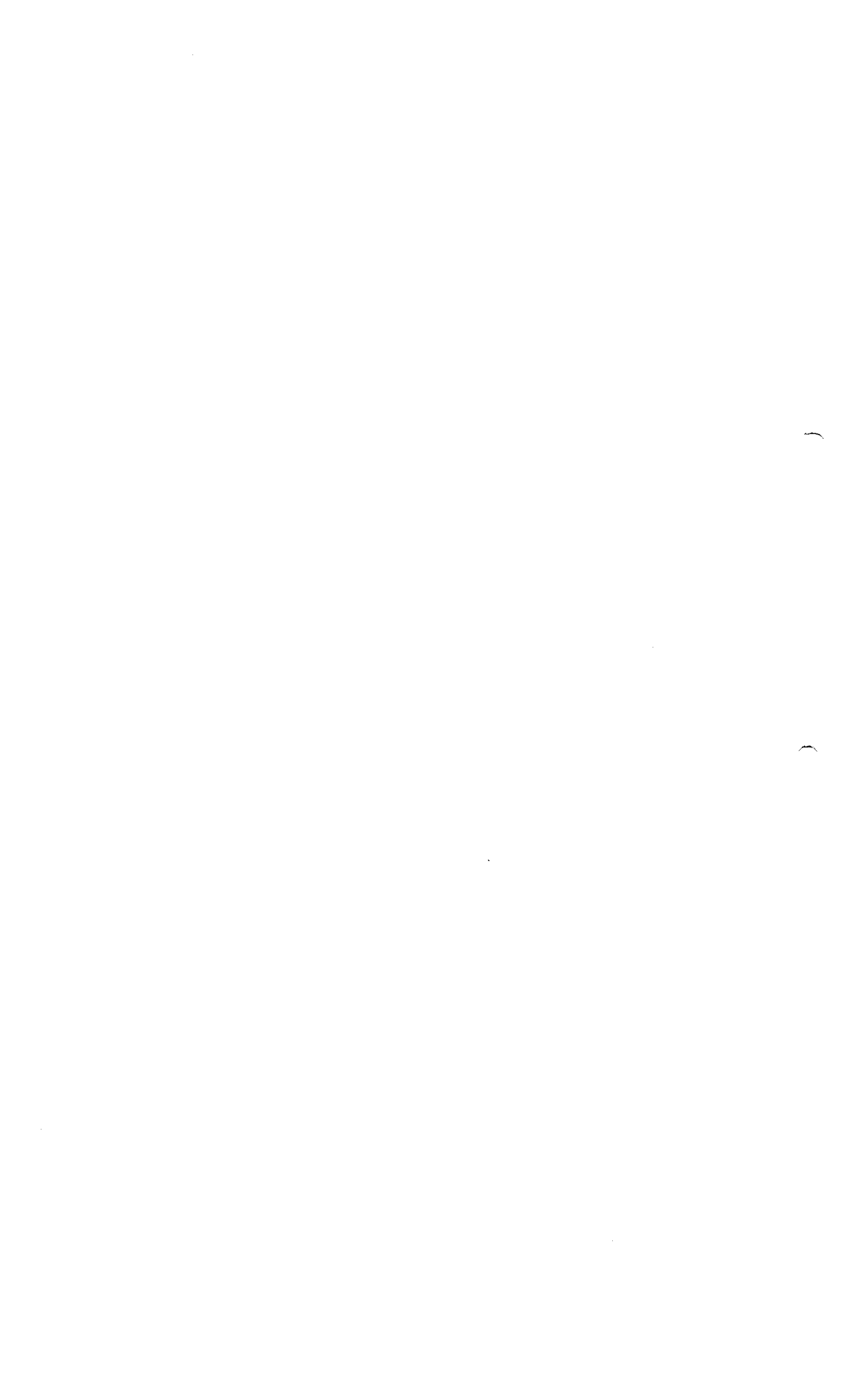
Los informes de reacciones solicitadas fueron similares para los que habían recibido y los que no habían recibido previamente la vacunación antigripal (68,3 % y 64,7 % de los sujetos, respectivamente), y pocos fueron de grado 3 (2,4 % y 2,8 %, respectivamente). En ambos grupos de estado de vacunación, la reacción solicitada en el lugar de la inyección que se informó con mayor frecuencia fue dolor, mientras que la reacción sistémica solicitada que se informó con mayor frecuencia fue cefalea.

Los porcentajes de RA no graves, no solicitadas fueron bajos en ambos grupos, vacunados y no vacunados previamente (4,1 % y 5,5 % de los sujetos, respectivamente); de los cuales sólo dos (0,3 %) se informaron como reacciones de grado 3 en el grupo de vacunados previamente, y 11 (0,5 %) se informaron como reacciones de grado 3 entre los sujetos no vacunados previamente. En general, la mayoría de estas RA se encuadraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y en Infecciones e infestaciones.

Dos (0,3 %) sujetos vacunados previamente informaron un total de dos EAG, y cuatro (0,2 %) sujetos no vacunados previamente informaron un total de cuatro EAG.

Adultos mayores de >60 años

En el grupo etario de >60 años, el número sujetos en el grupo de la QIV que habían recibido vacunación antigripal previamente (700 sujetos [50,3 %]) fue similar al de los que no habían sido vacunados previamente (682 sujetos [49,0 %]).





Los informes de reacciones solicitadas fueron similares para los que habían recibido y los que no habían recibido previamente la vacunación antigripal (44,2% y 40,2% de los sujetos, respectivamente), y pocos fueron de grado 3 (1,3% y 1,0%, respectivamente). En ambos grupos de estado de vacunación, la reacción solicitada en el lugar de la inyección que se informó con mayor frecuencia fue dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea y mialgia; sin embargo, en el grupo de los que no habían sido vacunados previamente, los informes de malestar general siguieron de manera similar a los de mialgia.

Los porcentajes de RA no graves, no solicitadas fueron bajos en ambos grupos, vacunados y no vacunados previamente (2,6 % y 4,8 % de los sujetos, respectivamente); dos de las cuales se informaron como reacciones de grado 3 (únicamente en el grupo de los que habían recibido vacunación previa). En general, la mayoría de estas RA se encuadraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y en Infecciones e infestaciones.

Dentro de cada grupo de estado de vacunación, dos (0,3 %) sujetos informaron dos EAG.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad

En el grupo etario de 9 a 17 años, el grupo de la QIV tenía menos sujetos que habían recibido vacunación antigripal previamente (79 sujetos [18,4 %]) que sujetos que no habían sido vacunados previamente (346 sujetos [80,6 %]).

Los informes de reacciones solicitadas fueron similares para los que habían recibido y los que no habían recibido previamente la vacunación antigripal (68,4% y 64,2% de los sujetos, respectivamente), y pocos fueron de grado 3 (1,3% y 2,6%, respectivamente). En ambos grupos de estado de vacunación, la reacción solicitada en el lugar de la inyección que se informó con mayor frecuencia fue dolor. En ambos grupos, las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea, malestar y mialgia; estas reacciones se informaron con mayor frecuencia en los sujetos vacunados previamente, debido a la frecuencia más elevada de mialgia (49,4 %) y malestar (29,1 %).

No se informaron RA no graves, no solicitadas en el grupo vacunado previamente; no obstante, seis sujetos que no habían sido vacunados previamente informaron RA, ninguna de las cuales se informaron como reacciones de grado 3. No se observaron tendencias relacionadas con la inclusión en la SOC, con 1 o 2 RA informadas en cada SOC.

No se informaron EAG en el grupo de los que habían recibido vacunación previamente, sin embargo, un sujeto informó un EAG en el grupo de los que no habían sido vacunados previamente.

Niños de 3 a 8 años de edad

El perfil de seguridad de la QIV de los 242 (27,4 %) sujetos que habían recibido vacunación previamente fue similar a la población general del estudio de 884 sujetos. El 69,3 % de los sujetos que habían recibido vacunación antigripal previamente y el 70,5 % de la población general del estudio informaron reacciones solicitadas. El 38,0 % de los sujetos que habían recibido vacunación antigripal previamente y el 41,5 % de la población general del estudio informaron EA no graves, no solicitadas. El 4,1% de los sujetos que habían recibido vacunación antigripal previamente y el 3,3% de la población general del estudio informaron RA no graves, no solicitadas. Cuatro sujetos de la población general del estudio informaron EAG dentro de los



28 días, pero ninguno de ellos pertenecía al grupo de los que habían recibido vacunación antigripal previa. La naturaleza y la frecuencia de las reacciones solicitadas fueron similares entre los sujetos que habían recibido vacunación antigripal previa y la población general del estudio.

Resumen

Para todos los grupos etarios de la QIV, eran menos los sujetos que habían recibido previamente la vacunación antigripal que los sujetos que no habían sido vacunados previamente, a excepción de los adultos mayores de >60 años, de los cuales aproximadamente la mitad habían recibido vacunación previa.

El estado de vacunación antigripal previo no afectó la seguridad de la QIV, dado que el perfil de seguridad fue similar entre los que habían recibido vacunación previamente y los que no la habían recibido.

No se observaron tendencias diferentes en el grupo de la TIV.

5.1.4 Seguridad en sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe

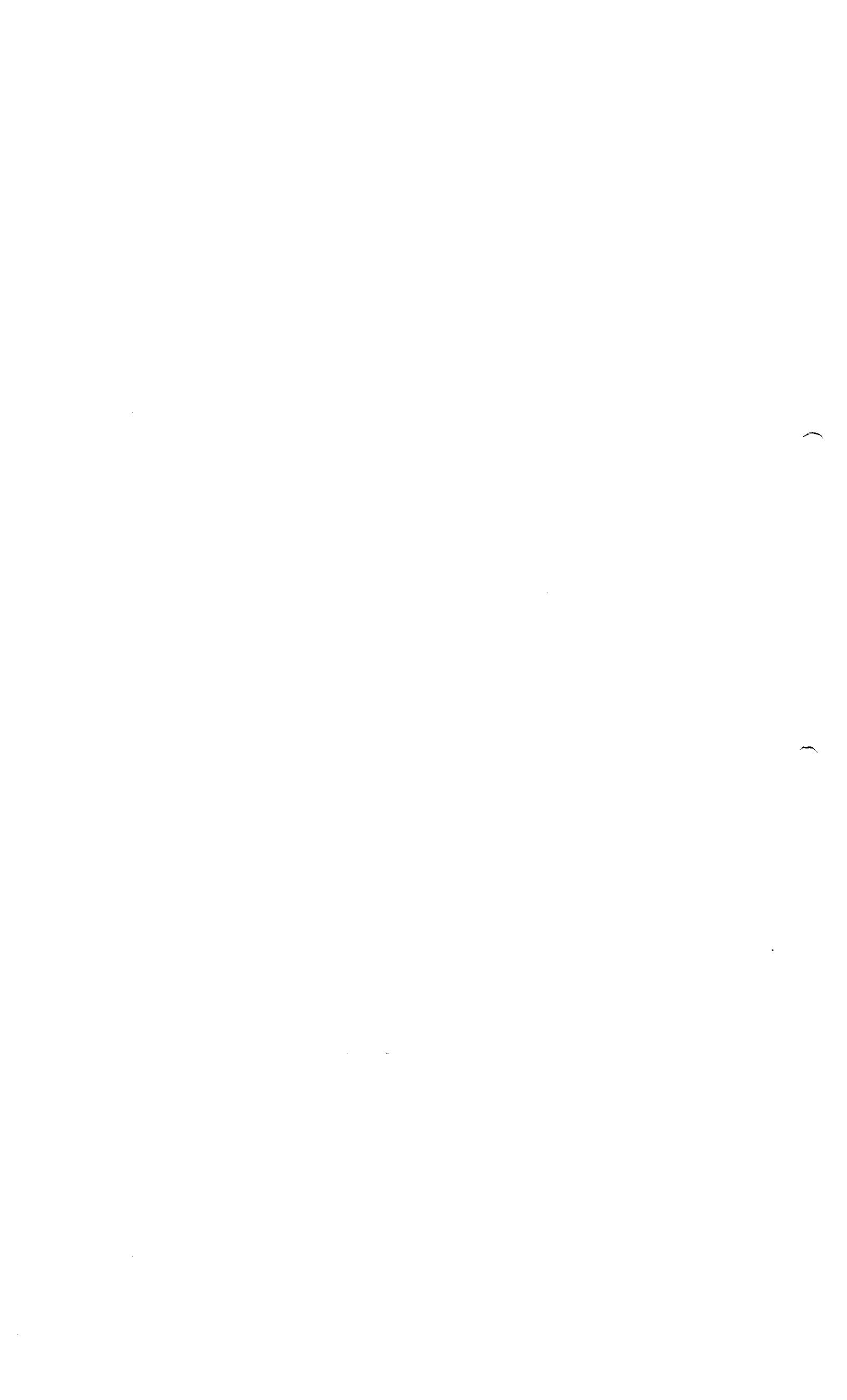
Los sujetos con una enfermedad crónica estable eran elegibles para su inclusión en los estudios de la QIV, a menos de que la enfermedad pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio con los sujetos y de que éstos se consideraran en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe (16). Se identificó a los sujetos que padecían enfermedades crónicas específicas, como trastornos respiratorios, cardíacos, renales, metabólicos o hematológicos, mediante la revisión médica con el historial médico informado en un análisis a posteriori en los estudios GQM01, GQM04 y GQM09, y en un análisis específico en los estudios GQM02 y GQM11. Se excluyó de los estudios a los sujetos inmunocomprometidos. Las afecciones subyacentes más frecuentes por SOC para todos los grupos etarios fueron: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Entre los niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad se informaron con frecuencia Trastornos congénitos, familiares y genéticos, mientras que entre los adultos de 18 a 60 años de edad y los adultos mayores de más de 60 años se informaron Trastornos vasculares, Trastornos del metabolismo y de la nutrición y Trastornos cardíacos.

Las características demográficas e iniciales fueron, en general, similares en los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe y en la población general (vea la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.132 y 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.7.)

Los resultados de seguridad para los sujetos en riesgo se presentan en la sección 5.3.5.3 Análisis integrado de seguridad, tablas 1.132 a 1.145, y en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 15.48 y 15.51. El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio en los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe en todos los grupos etarios. Los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe informaron pocos EA inmediatos, EAG relacionados, potencialmente mortales y mortales, y EAIE en todos los grupos etarios. Se informaron resultados similares en el grupo de la TIV.

Adultos de 18 a 60 años de edad

El perfil de seguridad de la QIV fue similar en los 317 (10,4 %) sujetos en riesgo en comparación con la población general del estudio (3040 sujetos).





Los informes de reacciones solicitadas fueron similares para los sujetos que estaban en riesgo y para toda la población del estudio (64,0 % y 65,6 % de los sujetos, respectivamente), con porcentajes bajos de reacciones informadas de grado 3 (4,7 % y 2,7 %, respectivamente). Para ambos grupos, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea, malestar y mialgia.

Los porcentajes de RA no graves, no solicitadas fueron bajos en el grupo de sujetos en riesgo y en toda la población del estudio (5,7 % y 5,2 % de los sujetos, respectivamente); pocas de las cuales se informaron como reacciones de grado 3 (0,6 % y 0,4 %, respectivamente). En general, la mayoría de estas RA en ambos grupos se encuadraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, y Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos; sin embargo, en la población general, también hubo informes de Infecciones e infestaciones con una frecuencia similar a la de Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

En la población general de sujetos de 18 a 60 años de edad, seis sujetos informaron un total de seis EAG entre el D0 y el D21; ninguno de los sujetos estaban en la población en riesgo.

Adultos mayores de >60 años

El perfil de seguridad de la QIV fue similar en los 573 (41,2%) sujetos en riesgo en comparación con la población general del estudio (1392 sujetos).

El 40 % de los sujetos en riesgo informaron reacciones solicitadas, con un porcentaje bajo de reacciones informadas de grado 3 (1,0 %). La reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea, mialgia y malestar.

El porcentaje de RA no graves, no solicitadas fue bajo en el grupo de sujetos en riesgo (2,3 %), y ninguna se informó como reacción de grado 3. En general, la mayoría de estas RA se encuadraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración o en Infecciones e infestaciones.

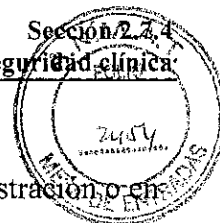
En la población general de sujetos de más de 60 años de edad, cuatro (0,3 %) sujetos informaron un total de cuatro EAG entre el D0 y el D21; tres (0,4 %) de estos sujetos estaban en la población en riesgo e informaron un total de tres EAG.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad

El perfil de seguridad de la QIV fue similar en los 30 (7,0%) sujetos en riesgo en comparación con la población general del estudio (429 sujetos).

Los informes de reacciones solicitadas fueron similares para los sujetos que estaban en riesgo y para toda la población del estudio (73,3% y 65,3% de los sujetos, respectivamente), con porcentajes bajos de reacciones informadas de grado 3 (6,7% y 2,3%, respectivamente). Para ambos grupos, la reacción solicitada en el lugar de inyección que se informó con mayor frecuencia fue el dolor, mientras que las reacciones sistémicas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia fueron cefalea, mialgia y malestar.

Los porcentajes de RA no graves, no solicitadas fueron bajos en el grupo de sujetos en riesgo y en toda la población del estudio (6,7% y 1,4% de los sujetos, respectivamente); ninguna de las cuales se informó como reacción de grado 3. En general, para ambos grupos, la mayoría de estas RA se



encontraron en las SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración o en Infecciones e infestaciones.

Entre los sujetos de 9 a 17 años de edad, un sujeto informó un EAG entre el D0 y el D21; este sujeto no formaba parte de la población en riesgo.

Niños de 3 a 8 años de edad

El perfil de seguridad de la QIV fue similar en los 66 (7,5%) sujetos en riesgo en comparación con la población general del estudio (884 sujetos).

El 60,6 % de los sujetos en riesgo y el 70,5 % de la población general del estudio informaron reacciones solicitadas.

El 45,5 % de los sujetos en riesgo y el 41,5 % de la población general del estudio informaron EA no graves, no solicitadas. El 1,5 % de los sujetos en riesgo y el 3,3 % de la población general del estudio informaron RA no graves, no solicitadas.

Un (1,5 %) sujeto del grupo en riesgo y cuatro (0,5 %) sujetos de la población general del estudio informaron EAG dentro de los 28 días. La naturaleza y la frecuencia de las reacciones solicitadas fueron similares entre los sujetos en riesgo y la población general del estudio.

Resumen

El perfil de seguridad de la QIV fue similar para los sujetos clasificados en riesgo en comparación con la población general del estudio, en todos los grupos etarios.

5.2 Factores extrínsecos

5.2.1 Seguridad por región

En el análisis integrado se definieron las regiones de Europa, Australia y Asia, y cubrieron los grupos etarios de 9 a 17 años y 18 a 60 años.

Los datos de los adultos mayores de >60 años de edad de los estudios GQM11 y GQM01 no se incluyeron en el análisis integrado por región, ya que ambos estudios se realizaron en Europa.

Los niños de 3 a 8 años de edad del estudio GQM02 no se incluyeron en el análisis integrado por región. Sin embargo, para el análisis individual del estudio, se realizó un análisis por país, es decir, Taiwán, México, Polonia y Finlandia, que se presenta en esta sección.

Las características demográficas e iniciales fueron, en general, similares a través de las regiones y los países en cada grupo etario, a excepción de los sujetos asiáticos en el grupo etario de 18 a 60 años, que eran más jóvenes (vea la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.104, 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.6 y la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.6).

Los resultados de seguridad por región se presentan en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tablas 1.106 a 1.117 y la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 15.55 a 15.82. El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio en todos los países y regiones, y en todos los grupos etarios. Se informaron pocos EA inmediatos, EAG relacionados, potencialmente mortales y mortales, y los EAIE se informaron independientemente de la región o país en todos los grupos etarios. Se informaron resultados similares en el grupo de la TIV.





Adultos de 18 a 60 años de edad

Para los adultos de 18 a 60 años de edad en el grupo de la QIV, estaban disponibles los datos de seguridad de las regiones siguientes:

- Europa (N = 1392)
 - Francia (N = 615): Estudios GQM01 y GQM11
 - Alemania (N = 375): Estudios GQM01 y GQM11
 - Bélgica (N = 177): Estudio GQM11
 - Polonia (N = 225): Estudio GQM11
- Australia (N = 580): Estudio GQM04
- Asia (N = 1068)
 - Filipinas (N = 1068): Estudio GQM04

En general, no hubo diferencias importantes en el perfil de seguridad entre las 3 regiones. No obstante, se observaron tendencias de menor cantidad de informes para Asia que para Europa y Australia; y en algunos casos, dichas tendencias eran mucho menores (es decir, la cantidad de informes de reacciones solicitadas fue mucho menor para Asia [50,6%] que para Europa y Australia [70,9 % y 80,8 %, respectivamente]).

Niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad

Para los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad en el grupo de la QIV, estaban disponibles los datos de seguridad de las regiones siguientes:

- Australia (N = 85): Estudio GQM04
- Asia (N = 344)
 - Filipinas (N = 244): Estudio GQM04
 - Taiwán (N = 100): Estudio GQM09

Se observaron algunas diferencias en las frecuencias de las reacciones solicitadas y en los EA no solicitados entre las regiones. Los sujetos de Australia (en el grupo de la QIV) informaron las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección con mayor frecuencia que los sujetos de Asia (80,0 % [69,9; 87,9] y 51,5 % [46,0; 56,8], respectivamente), las reacciones sistémicas solicitadas (72,9 % [62,2; 82,0] y 37,5 % [32,4; 42,9], respectivamente), y los EA no solicitados (28,2 % [19,0; 39,0] y 14,8 % [11,2; 19,0], respectivamente).

Niños de 3 a 8 años de edad

El análisis de seguridad incluyó 428 sujetos de México, 203 sujetos de Polonia, 142 sujetos de Taiwán y 111 sujetos de Finlandia. Se observaron algunas diferencias en las frecuencias de las reacciones solicitadas y en los EA no solicitados entre los países. Los sujetos de 3 a 8 años de edad de Finlandia (en el grupo de la QIV) informaron una mayor frecuencia de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (85,6 %), reacciones sistémicas solicitadas (60,4 %) y EA no solicitados (63,1 %) que los sujetos de los demás países del estudio. Los sujetos de Taiwán presentaron una incidencia menor de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (47,2 %), y los sujetos de Polonia presentaron una incidencia menor de reacciones sistémicas solicitadas



(56,7 %) y EA no solicitados (34,0 %) que los sujetos de los demás países. Estas diferencias también se observaron en los grupos de la TIV de cada país.

Resumen

En general, para todos los grupos etarios, los perfiles de seguridad fueron similares entre los países y regiones; no obstante, se observó una diferencia en los países asiáticos, en los que se presentaron menos informes de EA no solicitados y reacciones solicitadas. Este efecto de país podría explicar las diferencias en algunos resultados de seguridad de los estudios GQM01/GQM11 y del estudio GQM04.

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

5.3 Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios sobre la administración simultánea de la QIV y otras vacunas.

No obstante, están disponibles los datos sobre la administración concomitante de la TIV y una vacuna de polisacáridos neumocócicos (Pneumo 23[®]), Tdap-IPV (Repevax[®]), y una vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®]) (17) (18) (19). Los resultados de seguridad fueron similares cuando la TIV se administró sola y cuando la TIV se administró de forma concomitante con la vacuna antineumocócica, la vacuna Tdap-IPV o la vacuna contra el herpes zóster.

Vacuna de polisacáridos neumocócicos (Pneumo 23)

Se vacunó un total de 124 sujetos adultos (de 41 a 94 años de edad) con la TIV sola, la vacuna antineumocócica sola, o con las dos vacunas de forma concomitante en diferentes lugares. Se observaron resultados de seguridad similares después de la administración de la TIV sola y después de la administración concomitante de la TIV y la vacuna antineumocócica (17).

Tdap-IPV (Repevax[®])

A un total de 954 sujetos adultos mayores (≥ 60 años de edad) que habían recibido un refuerzo de la vacuna contra difteria/tétanos en los 5 a 15 años previos a la inclusión en el estudio se les administró la vacuna Tdap-IPV y la TIV de forma concomitante, o la TIV sola como primera inyección, seguida por la vacuna Tdap-IPV sola de 28 a 35 días más tarde (18).

La frecuencia y la naturaleza de los EA informados después de la inyección de la vacuna fueron similares en los dos grupos, y no se informó ningún EAG relacionado con la vacunación.

Vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®])

Se asignó aleatoriamente un total de 762 adultos (≥ 50 años de edad) para recibir una vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®]) y la TIV de forma concomitante, o la TIV sola, seguida por la vacuna contra el herpes zóster sola cuatro semanas más tarde.

La frecuencia y la naturaleza de los EA informados después de la inyección de la vacuna fueron similares en los dos grupos, a excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, que se informaron con un índice ligeramente mayor en el grupo de vacunación concomitante que en el grupo no concomitante. No se informó ningún EAG considerado como relacionado con la vacunación en ninguno de los grupos (19).





Conclusiones

Con base en la experiencia con la TIV de Sanofi Pasteur, se puede administrar la QIV al mismo tiempo que otras vacunas.

Cuando la QIV se administra de forma concomitante con otras vacunas, se deben utilizar lugares de inyección y jeringas diferentes.

5.4 Uso durante el embarazo y la lactancia

No se realizaron estudios con la QIV en mujeres embarazadas; sin embargo, los datos en animales no mostraron ningún efecto en el embarazo (vea la sección 2.4 Panorama no clínico).

Además, ninguno de los datos del uso mundial de las vacunas antigripales inactivadas en mujeres embarazadas ni la experiencia del uso de la TIV en países donde las vacunas antigripales inactivadas se recomiendan en todas las etapas del embarazo indican resultados adversos fetales ni maternos atribuibles a la vacuna (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49).

No existen datos de recién nacidos/niños amamantados por mujeres vacunadas con la QIV durante el período de lactancia. No obstante, con base en la experiencia con las vacunas antigripales inactivadas, no existen problemas de seguridad para el uso de la QIV durante la lactancia.

5.5 Sobredosis

No se han documentado casos de sobredosis de la QIV.

Se han informado casos de administración de dosis mayores a las recomendadas (sobredosis) con la TIV de Sanofi Pasteur. En los casos en que se informaron RA, la información concordaba con el perfil de seguridad conocido de la TIV de Sanofi Pasteur (50).

5.6 Abuso de fármacos

Como los sujetos no se administran este producto por sí mismos, no se prevé ningún riesgo de abuso del fármaco. Además, no hay indicios de que las vacunas tengan el potencial de inducir comportamientos de abuso de fármacos.

5.7 Abstinencia y rebote

No es aplicable.

5.8 Efectos sobre la capacidad para conducir o para operar maquinaria o deterioro de la capacidad mental

Como en el caso de cualquier otra vacuna, el efecto de recibir la QIV en la capacidad para conducir o para operar maquinaria, o en el deterioro de la capacidad mental, no se ha estudiado durante los estudios clínicos.





Sin embargo, con base en el perfil de seguridad del producto, no se prevé ningún efecto en la capacidad para conducir ni para operar maquinaria, ni el deterioro de la capacidad mental, después de recibir la QIV.

6 Datos posteriores a la comercialización

Esto no es aplicable en este momento puesto que la QIV todavía no cuenta con licencia en ningún país.

No obstante, considerando las similitudes en la composición y el perfil de seguridad de la QIV y de la TIV, después de la inyección de la QIV se pueden producir las RA enumeradas en la Tabla 16, que se han informado durante los estudios clínicos o en la experiencia posterior a la comercialización con la TIV de Sanofi Pasteur, incluso aunque no se hayan observado en los estudios clínicos con la QIV.



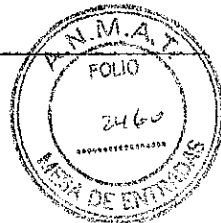


Tabla 16: RA informadas después del uso comercial de la TIV

SOC	PT
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas graves: shock anafiláctico Reacción alérgica: sarpullido, eritema generalizado
Trastornos del sistema nervioso	GBS, neuritis, incluida la parálisis de Bell, neuralgia, convulsiones, incluidas convulsiones febriles, encefalomiелitis/mielitis
Trastornos vasculares	Vasculitis, como la púrpura de Henoch-Schonlein, (51), con afectación renal transitoria en algunos casos.

7 Conclusiones de seguridad

- En todos los grupos etarios y en los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe, el perfil de seguridad de la QIV descrito en el análisis integrado indica que la QIV es bien tolerada y tiene un perfil de seguridad similar al de la TIV autorizada de Sanofi Pasteur (52) (50).
- En todas las poblaciones evaluadas, la reacción adversa informada con más frecuencia después de la vacunación con la QIV fue dolor en el lugar de la inyección (entre el 52,8 % y el 56,5 % de los niños de 3 a 17 años de edad y en los adultos, y en el 25,8 % de los adultos mayores).
- La mayoría de las reacciones, generalmente ocurrieron dentro de los primeros 3 días posteriores a la vacunación y desaparecieron espontáneamente de 1 a 3 días después del inicio. La intensidad de estas reacciones fue grado 1.
- Los índices de EA no solicitados fueron comparables en todos los grupos etarios para la QIV y la TIV.
- No se observó ninguna señal de seguridad tras la administración de la QIV.
- En niños de 3 a 8 años de edad, el perfil de seguridad de la QIV fue similar después de la primera y segunda inyección.



8 Anexo

ROYANA MONTIELONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

