



Parte II. Módulo SIV: Poblaciones no estudiadas en los estudios clínicos

| | |
|--|--|
| Principio activo | Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las siguientes cepas: - Cepa análoga a A/<cepa oficial> (H1N1) (<cepa real>) - Cepa análoga a A/<cepa oficial> (H3N2) (<cepa real>) - Cepa análoga a B/<cepa oficial> (<cepa real>) (linaje Victoria) - Cepa análoga a B/<cepa oficial> (<cepa real>) (linaje Yamagata) |
| Producto(s) relacionados (nombre(s) comercial(es)) | Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado) |
| Nombre del titular/solicitante de la autorización de comercialización | Sanofi Pasteur SA Sanofi Pasteur MSD |

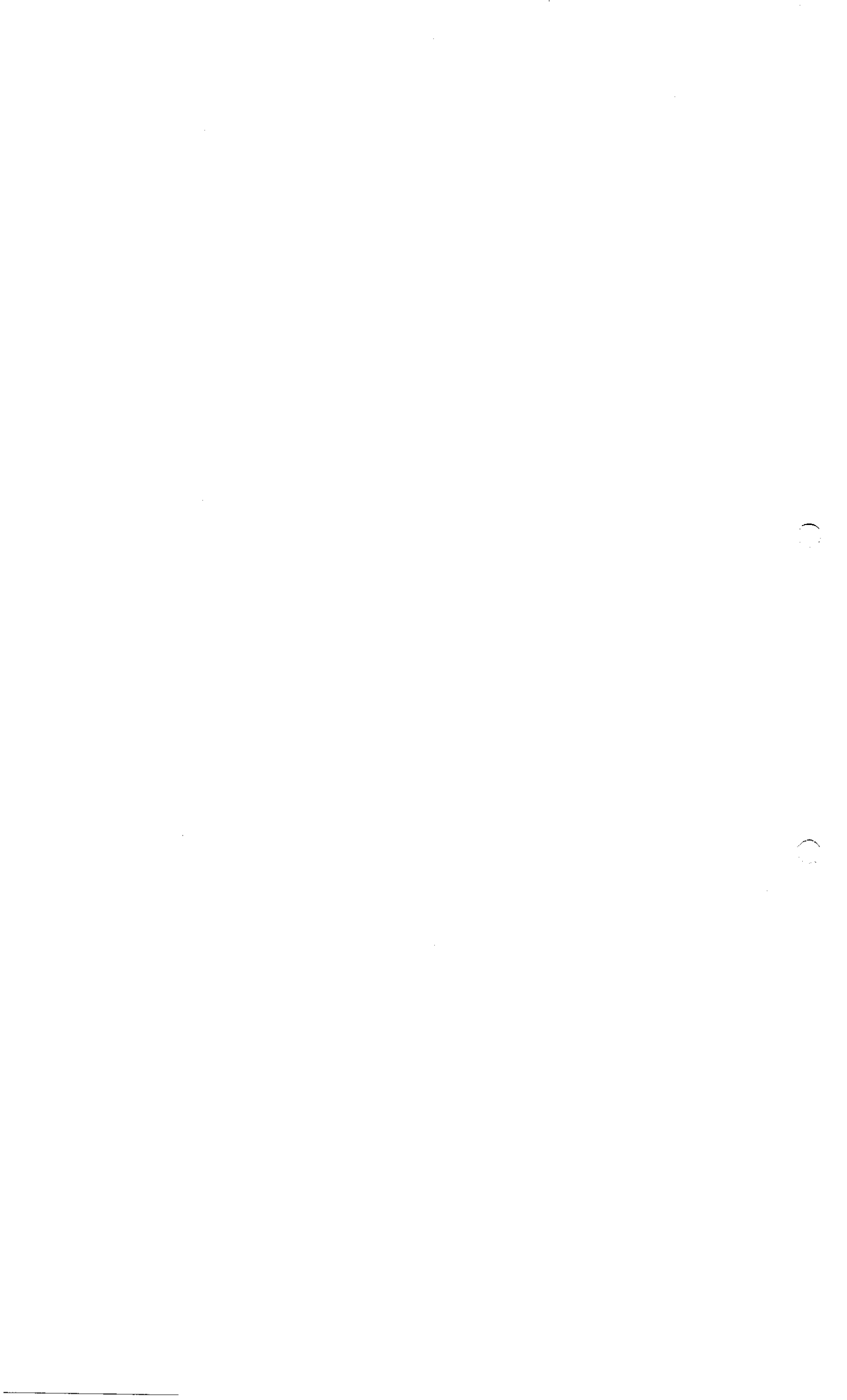
Punto de bloqueo de datos para este módulo 30/ABR/2015

Número de versión del RMP cuando se actualizó por última vez este módulo 3.0

Este documento es confidencial.

Cualquier información presentada en este documento será tratada como confidencial y deberán permanecer como propiedad exclusiva de Sanofi Pasteur. El uso de dicha información confidencial debe estar restringido al receptor para los propósitos convenidos y no deberá ser revelada, publicada o comunicada a ninguna persona no autorizada de ninguna forma, para ningún propósito, sin el consentimiento escrito de Sanofi Pasteur.

Departamento Global de Farmacovigilancia
2, avenue Pont Pasteur, 69367 CEDEX 07 LYON, Francia





Lista de tablas

Tabla 1: Limitaciones en la detección de ADR en el programa de desarrollo de estudios clínicos..4
Tabla 2: Criterios de exclusión que permanecerán como contraindicaciones.....4
Tabla 3: Criterios de exclusión que no se propone que permanezcan como contraindicación5
Tabla 4: Diez eventos adversos informados con mayor frecuencia en niños de 6 meses a 3 años de edad después de la vacunación con Vaxigrip® del 22 de mayo de 2001 al 30 de abril de 20157
Tabla 5: Número de informes de embarazos para las 2 fórmulas de Vaxigrip® de acuerdo con la naturaleza de los EA informados del 22 de mayo de 2001 al 30 de abril de 2015.....10
Tabla 6: Distribución de los 79 casos con complicación del embarazo informados del 22 de mayo de 2001 al 30 de abril de 2015 según el trimestre de embarazo en el momento de la vacunación .11
Tabla 7: Información faltante14





Lista de abreviaturas

| | |
|-----------|--|
| RAI | reacción adversa inesperada al fármaco |
| EA | evento adverso |
| SIDA | síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| DART | toxicidad reproductiva y del desarrollo |
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| UE | Unión Europea |
| VIH | virus de inmunodeficiencia humana |
| IM | intramuscular |
| PBRER | informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios |
| PSUR | informes periódicos de actualización de seguridad |
| TP | término preferido |
| QIV | vacuna antigripal tetravalente |
| RMP | Plan de administración de riesgos |
| RCP | resumen de características del producto |
| TIV | vacuna antigripal trivalente |
| Vaxigrip® | Vacuna antigripal trivalente intramuscular de Sanofi Pasteur (virión fraccionado, inactivado) sin timerosal y con bajo contenido de timerosal. |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |





1 Limitaciones comunes a todos los estudios clínicos

Tabla 1: Limitaciones en la detección de ADR en el programa de desarrollo de estudios clínicos

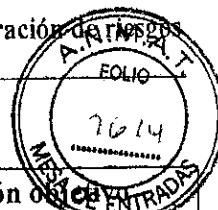
| Capacidad de detectar reacciones adversas | Limitaciones del programa del estudio | Discusión sobre las implicaciones para la población objetivo |
|---|---|---|
| Que son raras | No evaluables durante el programa clínico: sólo 5745 sujetos recibieron la vacuna QIV. | El grupo general de la QIV (N = 5745) presentó una probabilidad aproximada del 95 % de observar cualquier EA con una incidencia real del 0,052 %. |
| Debidas a una exposición prolongada | No es aplicable. | No es aplicable. |
| Debidas a efectos acumulativos | No es aplicable. | No es aplicable. |
| Que tienen una latencia prolongada | No evaluables durante el programa de estudios: solamente 5745 sujetos recibieron QIV con un seguimiento de 6 meses como máximo. | El solicitante cuenta con más de 14 años de experiencia (con Vaxigrip®) que representan más de 1300 millones de dosis distribuidas. Durante este período, el solicitante no identificó ningún problema de seguridad con respecto a las reacciones adversas con un tiempo de latencia prolongado; esta experiencia constituye una base importante para la evaluación de la seguridad de QIV. |

2 Efecto de los criterios de exclusión en el plan de desarrollo del estudio clínico

Tabla 2: Criterios de exclusión que permanecerán como contraindicaciones

| Criterios de exclusión | Implicaciones para la población objetivo |
|---|---|
| Hipersensibilidad a los principios activos, a | Siempre se debe disponer de supervisión y |



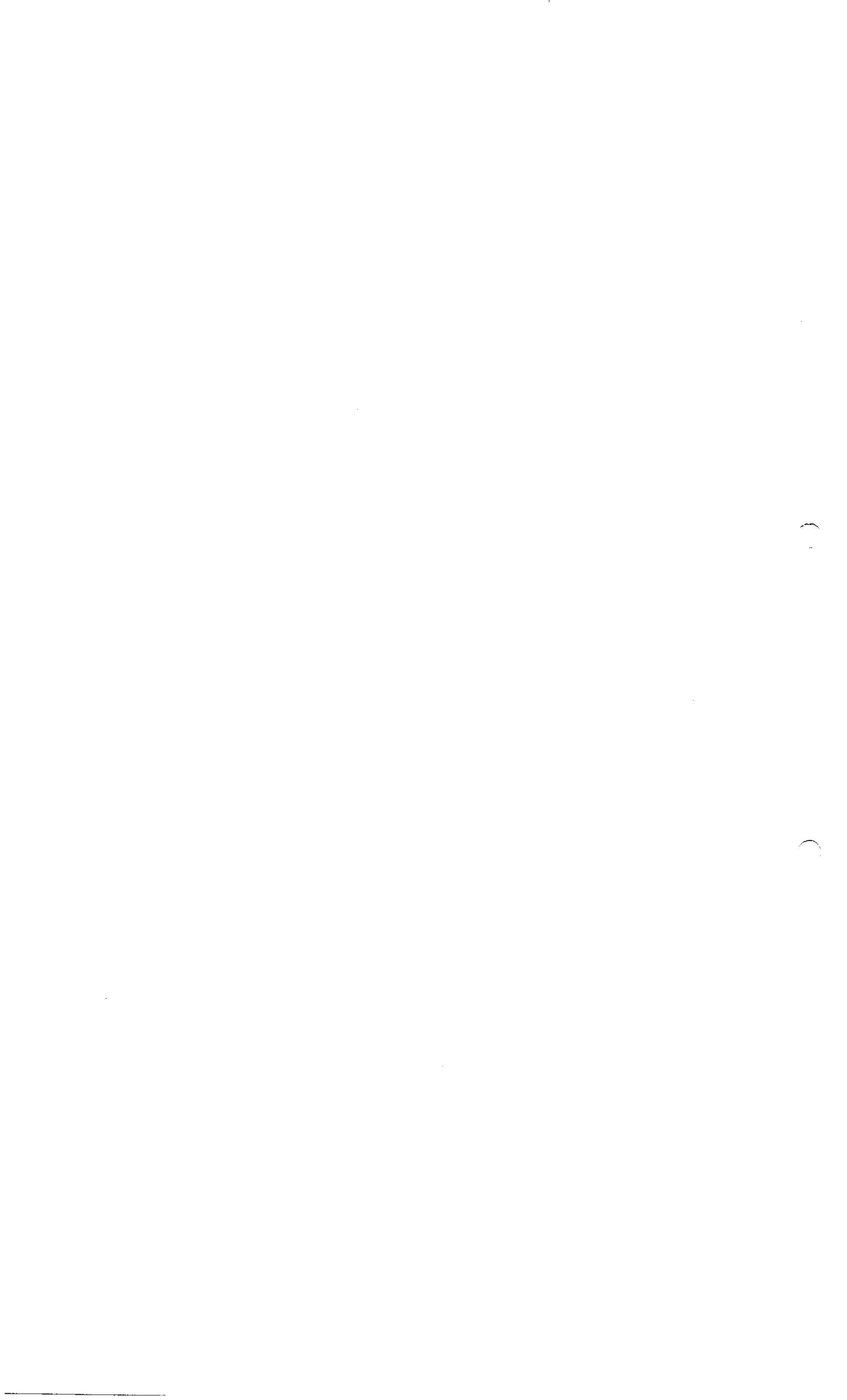


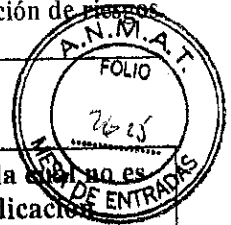
| Criterios de exclusión | Implicaciones para la población |
|---|---|
| cualquiera de los excipientes o a alguno de los componentes que pudieran estar presentes como trazas tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9. | tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna. |
| Enfermedad/infección aguda, moderada o grave, (a criterio del investigador) | La vacunación se debe posponer en caso de enfermedad febril moderada o grave, o en caso de enfermedad aguda. |

Tabla 3: Criterios de exclusión que no se propone que permanezcan como contraindicación

| Criterios de exclusión | Razones para ser un criterio de exclusión | Justificación por la cual no es una contraindicación |
|--|---|--|
| Mujeres embarazadas o en período de lactancia o en edad fértil | No se incluyeron embarazadas en los estudios clínicos por motivos éticos. | <p>La vacunación con la vacuna antigripal inactivada se recomienda para mujeres embarazadas sin importar el trimestre del embarazo en el que se encuentren (1).</p> <p>En la UE se ha acordado que las vacunas antigripales inactivadas se pueden utilizar en todas las etapas del embarazo (como se indica en el RCP básico anterior de la vacuna antigripal trivalente). No se ha observado ninguna preocupación de seguridad con respecto a la administración de Vaxigrip® a mujeres embarazadas hasta el 30 de abril de 2015.</p> <p>La ausencia de efectos dañinos de la vacuna antigripal inactivada sobre la salud materna durante el embarazo también ha sido demostrada en varios estudios publicados en la bibliografía (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15)</p> <p>Los estudios han demostrado que la vacunación antigripal (estacional y pandémica) de la madre se asociaba con mejores resultados fetales y neonatales (menos lactantes pequeños en relación a su edad gestacional, menos partos prematuros, menos</p> |

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.





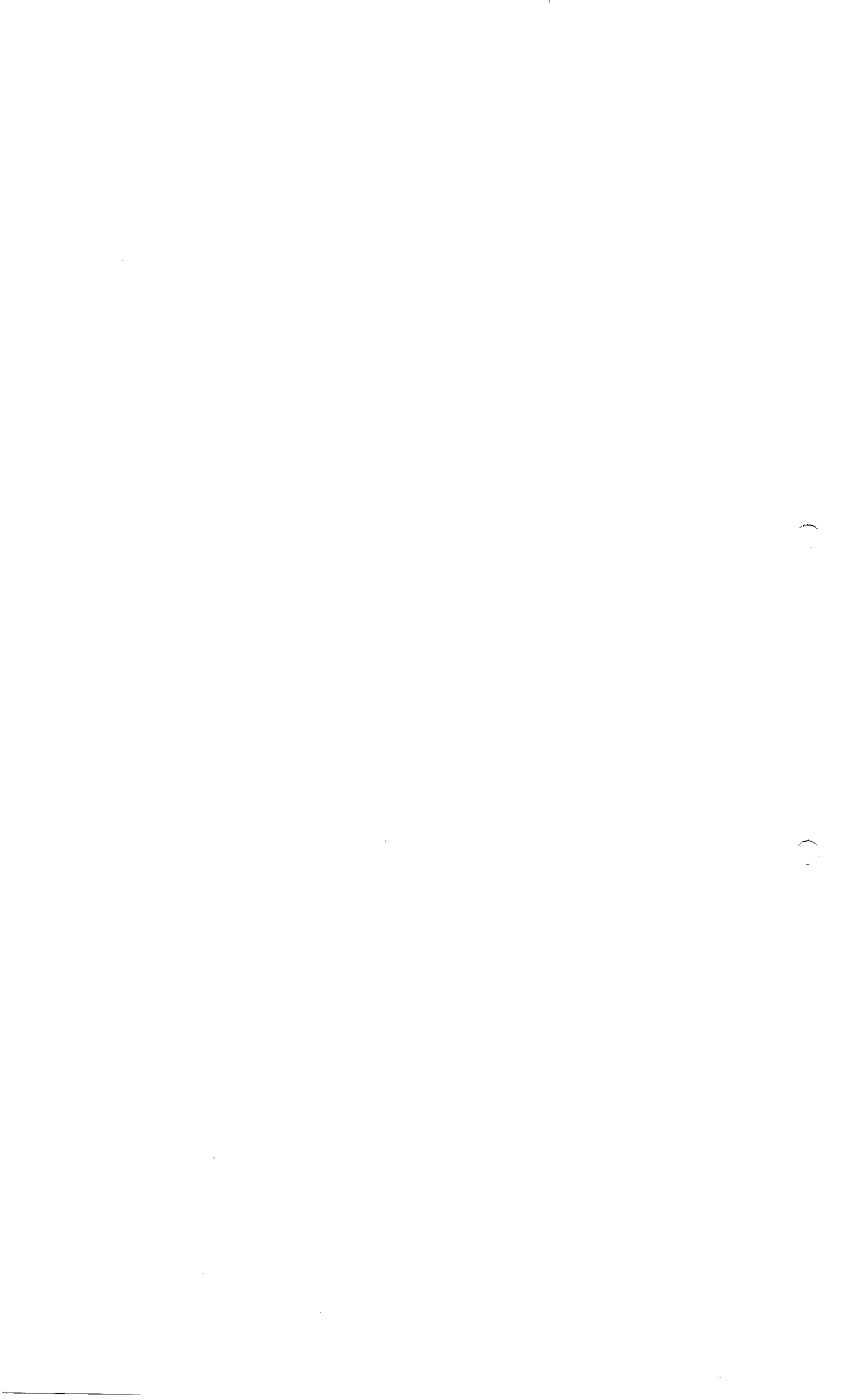
| Criterios de exclusión | Razones para ser un criterio de exclusión | Justificación por la cual no es una contraindicación |
|--|--|---|
| | | muertes fetales) (11) (12) (13) (16) El estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) con QIV no mostró efectos sobre el desarrollo embriofetal y peri- y posnatal en conejos hembra después de 5 administraciones IM de una dosis humana de QIV (0,5 mL). |
| Comorbilidades (trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o administración de anticoagulantes) | La trombocitopenia, los trastornos hemorrágicos o la administración de anticoagulantes en las 3 semanas anteriores a la inclusión que hubiesen sido informados por el paciente que fueran una contraindicación para la vacunación intramuscular se excluyeron a juicio del investigador. | Los beneficios de la vacunación se deben evaluar caso por caso. La vía subcutánea profunda se puede utilizar como una alternativa para la vía intramuscular. |
| Inmunodeficiencia | Se espera que la respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunodepresión endógena o iatrogénica sea reducida. | Los beneficios de la vacunación se deben evaluar caso por caso. Estos pacientes son los que tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones por la infección por gripe. |
| Enfermedad crónica | A juicio del investigador, se excluyeron solamente si la enfermedad crónica estaba en una etapa que pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio. | Los beneficios de la vacunación se deben evaluar caso por caso. Estos pacientes son los que tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones por la infección por gripe. |

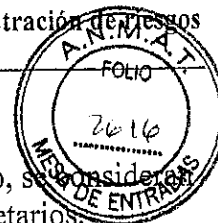
3 Limitaciones con respecto a poblaciones que generalmente tienen una representación insuficiente en el programa de desarrollo del estudio clínico

3.1 Niños

La vacuna QIV no está indicada para menores de 3 años dado que todavía no se dispone de datos clínicos para esta población.

Sin embargo, dado que el proceso de elaboración de QIV se basa en el que se utiliza para Vaxigrip®, los datos de más de 14 años de vigilancia posterior a la comercialización de Vaxigrip®,





que corresponden a más de 1,3 mil millones de dosis distribuidas en todo el mundo, se consideran datos de respaldo para anticipar el perfil de seguridad de QIV en todos los grupos etarios, incluidos los niños menores de 3 años de edad.

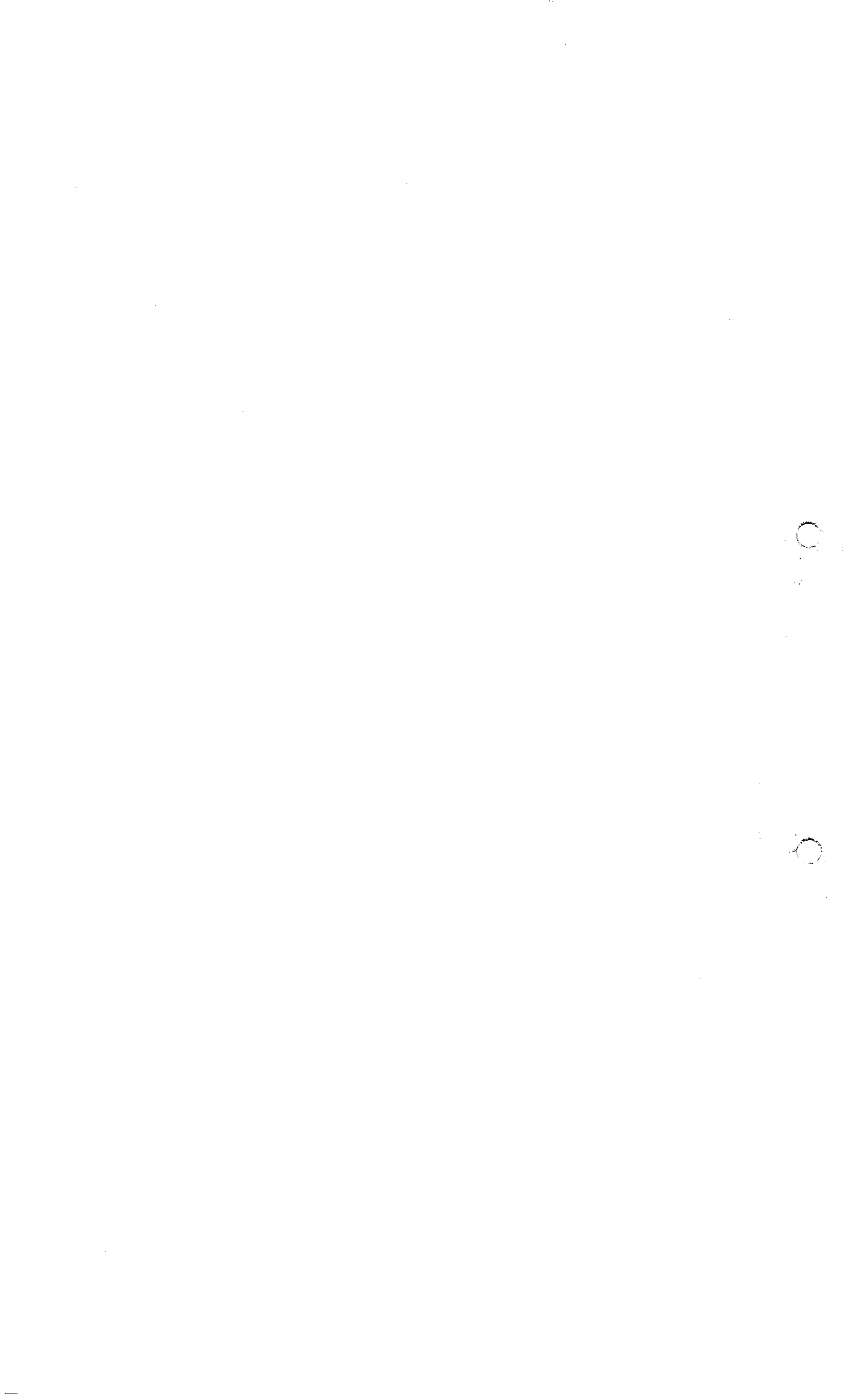
La exposición pediátrica anual a Vaxigrip® no se puede estimar con precisión y, por lo tanto, tampoco se puede estimar el índice de informes de EA en la población pediátrica. Además los niños pueden recibir 1 o 2 dosis de 0,5 mL como parte de su esquema de vacunación; si el niño ya ha sido vacunado en años anteriores y en ausencia de cambios significativos en las cepas circulantes, algunos países recomiendan una sola inyección (17) y la recomendación nacional). Además, la dosis de 0,5 mL también se administra a adultos, de modo que no es posible diferenciar cuáles dosis se administraron a adultos y cuáles se emplearon para vacunar niños.

En el caso de los niños menores de 3 años, se espera que el perfil de seguridad de la vacuna QIV, si se usa fuera de la indicación autorizada, sea comparable al de Vaxigrip®¹ que está indicada en esta población. La Tabla 4 siguiente incluye los diez eventos adversos informados con mayor frecuencia en niños de 6 meses a <3 años después de la administración de Vaxigrip®, entre el 22 de mayo de 2001 (primera comercialización de Vaxigrip® sin timerosal) y el 30 de abril de 2015.

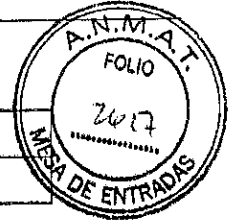
Tabla 4: Diez eventos adversos informados con mayor frecuencia en niños de 6 meses a 3 años de edad después de la vacunación con Vaxigrip® del 22 de mayo de 2001 al 30 de abril de 2015

| Categoría | EA informados (PT) | Porcentaje del número total de EA informados en niños |
|-----------|---|---|
| 1 | Pirexia/hiperpirexia/hipertermia [#] | 17% |
| 2 | Reacciones en el lugar de la inyección y en el lugar de la vacunación* [#] | 9% |
| 3 | Sarpullido (todas las formas) [#] | 5% |
| 4 | Vómitos [#] | 3% |
| 5 | Urticaria [#] | 2% |
| 6 | Convulsiones/convulsiones febriles [#] | 2% |
| 7 | Prurito [#] | 2% |
| 8 | Llanto [#] | 2% |

¹ Cabe destacar que hay datos de vigilancia posterior a la comercialización de Vaxigrip® previos a 2001 pero se refieren a una fórmula distinta de la vacuna antigripal (con alto contenido de timerosal). Por lo tanto, estos datos no se toman en consideración como datos de respaldo para prever el perfil de seguridad de la QIV.



| | | |
|----|----------------------|------|
| 9 | Diarrea [#] | 2% |
| 10 | Tos | 1,5% |



* Todas las reacciones que empiezan con los términos lugar de la inyección o de la vacunación
#Reacciones enumeradas en la hoja de datos básicos de la empresa de Vaxigrip[®] versión 8.0/SmPC
(FR/H/xxxx/WS/037)

La mayoría de los eventos adversos frecuentes informados después de la vacunación con Vaxigrip[®] en niños de 6 meses a < 3 años de edad se enumeran en la información de etiquetado del producto (hoja de datos básicos de la empresa de Vaxigrip[®]) y en la información del producto. El único evento no enumerado informado en este grupo etario fue tos, que se produce con frecuencia en niños y puede indicar infecciones con baja probabilidad de ser causadas por vacunas inactivadas como Vaxigrip[®] o QIV.

Con base en estos datos, el perfil de seguridad de Vaxigrip[®] en niños menores de 3 años de edad concuerda con el perfil de seguridad conocido observado en la población general que recibió Vaxigrip[®].

Como resultado, no se esperan preocupaciones de seguridad en niños menores de 3 años de edad en caso de que la vacuna QIV se administre fuera de la indicación autorizada.

Cabe destacar que el solicitante tiene planificado extender la indicación a sujetos de 6 meses a 3 años de edad tan pronto como estén disponibles los datos clínicos en esta población. El estudio correspondiente (GQM05) comenzó en 2014 y sigue en curso. La dosificación evaluada es la misma para todos los sujetos (0,5 mL administrados una o dos veces, según los antecedentes de vacunación del sujeto).

3.2 Adultos mayores

Se incluyeron sujetos mayores de 60 años en el programa de desarrollo clínico de QIV; por lo tanto, se considera que esta sección no es aplicable.

3.3 Mujeres embarazadas o en período de lactancia

3.3.1 Resultados de los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART)

El estudio DART no mostró efectos sobre el desarrollo embriofetal y peri- y posnatal en conejos hembra después de 5 administraciones IM de una dosis humana de QIV (0,5 mL).

3.3.2 Datos de QIV

La vacuna QIV no se ha estudiado en mujeres embarazadas ni en período de lactancia en la fase previa a la aprobación; sólo están disponibles datos perinatales. De hecho, 10 sujetos quedaron embarazadas durante los estudios GQM01, GQM04 y GQM11 con la vacuna QIV. Todos estos sujetos fueron vacunados con QIV antes del embarazo; solo 4 de ellas fueron vacunadas menos de 30 días antes de su último período menstrual. Nueve sujetos dieron a luz a un bebé sano normal y

0

0



un sujeto se sometió a un aborto voluntario 38 días después de la vacunación; no se observaron complicaciones del embarazo.

Sin embargo, dado que el proceso de elaboración de QIV está basado en el utilizado para Vaxigrip[®], los datos de más de 14 años de vigilancia posterior a la comercialización de Vaxigrip[®], que corresponden a más de 1,3 mil millones de dosis distribuidas en todo el mundo, se consideran datos de respaldo para anticipar el perfil de seguridad de QIV en mujeres embarazadas.

3.3.3 Datos de TIV

No hay datos disponibles relacionados con la exposición de mujeres embarazadas a Vaxigrip[®] a lo largo de los años. Si bien la OMS reconoce que las mujeres embarazadas son uno de los grupos de alta prioridad para la vacunación y la recomienda en cualquier etapa del embarazo (1), los países siguen distintas estrategias con respecto a la vacunación de las mujeres embarazadas contra la gripe estacional, y la implementación en este grupo varía.

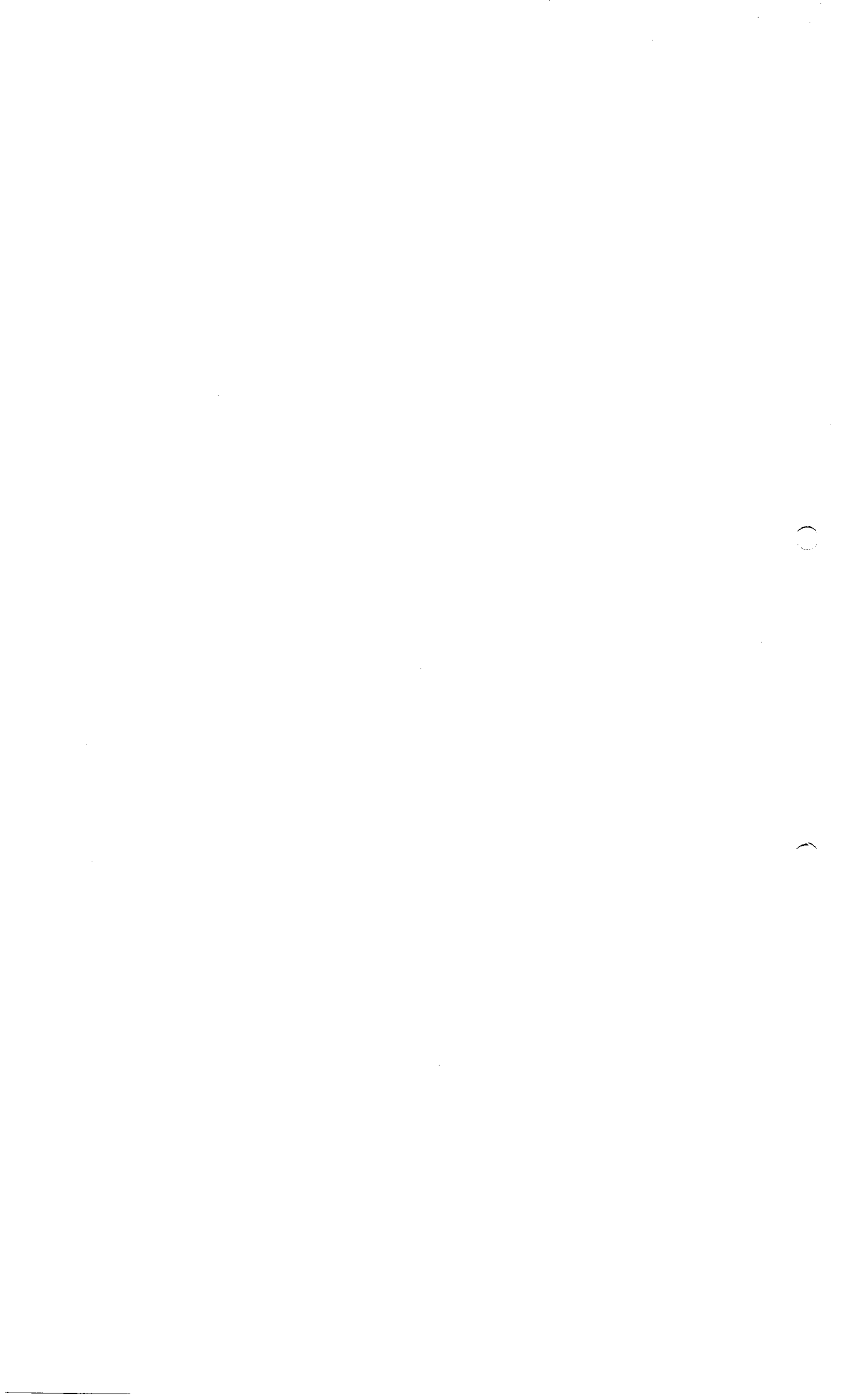
En el contexto de los estudios clínicos, una vez que se produce un embarazo, el solicitante da seguimiento con el investigador del estudio hasta que se conoce el resultado del embarazo.

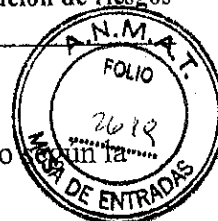
Los casos posteriores a la comercialización de exposición durante el embarazo se notifican de manera espontánea, con la información que indica que una mujer embarazada estuvo expuesta a una vacuna antigripal. Posteriormente, el solicitante se asegura de que se dé seguimiento para saber el resultado del embarazo. También puede producirse una notificación retrospectiva de la ocurrencia de un evento adverso durante o al final del embarazo de una mujer expuesta a la vacuna antigripal durante su embarazo.

Se utiliza un cuestionario específico de seguimiento para los casos de embarazo, que incluye información sobre el embarazo como la fecha de la última regla, factores de riesgo para complicaciones del embarazo y detalles sobre el estado del recién nacido. Debido a la naturaleza voluntaria de los informes y porque no se promueve la información de los casos de vacunación con Vaxigrip[®] durante el embarazo, es posible que se informen más casos con resultados anormales que normales por un sesgo de memoria y una mayor motivación para informar en casos de embarazo donde el resultado es anormal. Los informes de eventos adversos recibidos como seguimiento de los informes iniciales de exposición durante el embarazo o casos informados prospectivamente podrían proporcionar un reflejo más exacto de la notificación espontánea real.

Entre el 22 de mayo de 2001 (primera comercialización de Vaxigrip[®] sin timerosal) y el 30 de abril de 2015, se ha informado un total de 192 casos de exposición durante el embarazo (en estudios clínicos y después de la comercialización) con Vaxigrip^{®2}.

² Cabe destacar que hay datos de vigilancia posterior a la comercialización de Vaxigrip[®] previos a 2001 pero se refieren a una fórmula distinta de la vacuna antigripal (con alto contenido de timerosal). Por lo tanto, estos datos no se toman en consideración como datos de respaldo para prever el perfil de seguridad de la QIV.





La siguiente tabla presenta la distribución de casos de exposición durante el embarazo fórmula de Vaxigrip® y la naturaleza de los EA informados:

Tabla 5: Número de informes de embarazos para las 2 fórmulas de Vaxigrip® de acuerdo con la naturaleza de los EA informados del 22 de mayo de 2001 al 30 de abril de 2015

| | <i>Datos posteriores a la comercialización</i> | | | <i>Datos de estudios clínicos</i> | |
|---|--|---|--|-----------------------------------|---|
| | Embarazos sin EA | Embarazos con EA* no relacionados con el embarazo | Embarazos con EA* relacionados con el embarazo | Embarazos sin EA | Embarazos con EA vinculados con el embarazo |
| Formulación con 2 µg de timerosal por dosis individual (código interno 329) | 2 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Formulación sin timerosal (código interno: 314) | 78** | 45° | 72**/****/° | 0 | 1 |

* Se consideran las complicaciones no graves y graves.

** Incluyen un caso de embarazo que sigue en curso.

*** Incluyen 8 casos que informaron EA vinculados y no vinculados con un embarazo.

° Incluyen 7 casos de lactantes con anomalías congénitas para cuyas madres no se creó un caso, aunque fueron vacunadas con Vaxigrip®

Entre los casos informados, 143 fueron informes prospectivos que se referían principalmente a informes de embarazo sin eventos adversos (59%, 84/143) y 48 fueron informes retrospectivos todos con eventos adversos que confirman un sesgo en el informe de los casos con resultados adversos cuando los casos se informan retrospectivamente.

En general, 38 % de los casos de embarazo (73/192) registrados en la base de datos de Farmacovigilancia Global de Sanofi Pasteur para Vaxigrip® se refieren a embarazos informados sin eventos adversos.

Entre los casos de embarazo en los que se informaron EA, 45 se referían a EA no relacionados con el embarazo y 79 involucraban a una complicación del embarazo. Cabe destacar que en algunos casos se informaron tanto EA que afectaron el resultado del embarazo como EA que no lo afectaron. No se pudo establecer el papel de la vacuna en ninguno de estos casos.

Cabe destacar que se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados con doble ciego y controlados con placebo realizados con 194 mujeres embarazadas infectadas por VIH y otras 2116 no infectadas por VIH que recibieron Vaxigrip®. De los 79 casos con complicaciones del embarazo informados con Vaxigrip®, 44 casos se informaron en estos estudios (39 de la cohorte no infectada por VIH y 5 de la cohorte infectada).

Estos estudios mostraron que el perfil de seguridad de Vaxigrip® en mujeres embarazadas fue compatible con el perfil de seguridad conocido de la vacuna en la población general. Además, no se observaron diferencias significativas entre los vacunados con Vaxigrip® y los vacunados con



placebo en cuanto a los índices de aborto espontáneo, muerte intrauterina, parto prematuro o preeclampsia al nacer en la cohorte no infectada por VIH y la cohorte infectada por VIH (14).

La siguiente tabla presenta la distribución de los casos que involucran una complicación del embarazo según el trimestre del embarazo al momento de la vacunación:

Tabla 6: Distribución de los 79 casos con complicación del embarazo informados del 22 de mayo de 2001 al 30 de abril de 2015 según el trimestre de embarazo en el momento de la vacunación

| | Aborto/aborto espontáneo/mortinato | Anomalia congénita | Otros |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------|-------|
| Primer trimestre del embarazo | 6 | 4 | 3 |
| Segundo trimestre del embarazo | 14 | 4 | 9 |
| Tercer trimestre del embarazo | 9 | 2 | 7 |
| No informado | 11 | 6 | 7 |

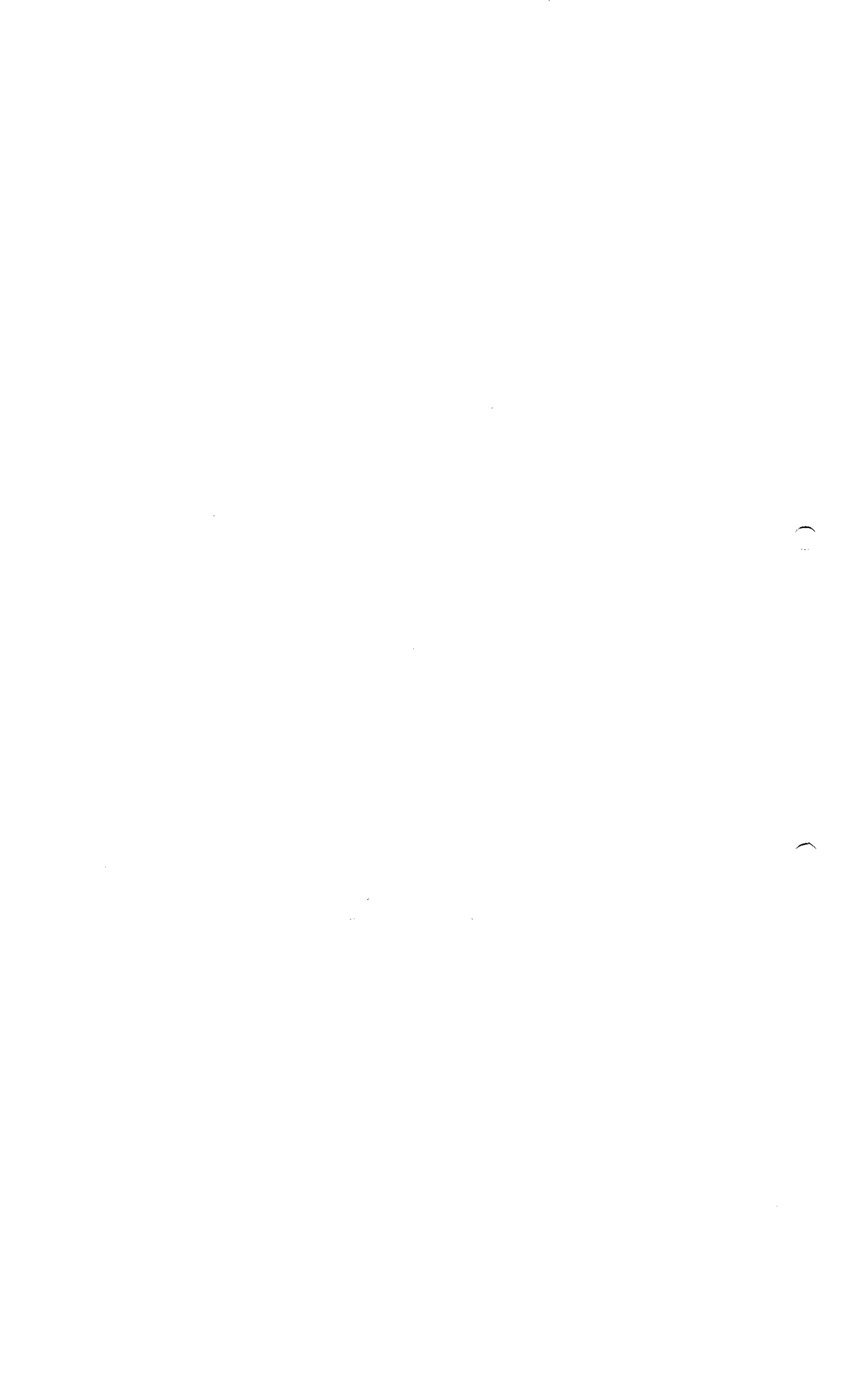
Un 25 % de los casos con complicaciones del embarazo (20/79) se relacionan con un aborto espontáneo durante el primero y el segundo trimestre del embarazo. Un aborto espontáneo se define como un aborto que ocurre en las primeras 20-22 semanas (4-5 meses) de gestación, es decir, durante el primero y parte del segundo trimestre del embarazo. De acuerdo con datos de la EMA, la incidencia de abortos espontáneos entre embarazos se ha calculado en 12-15 % (17-22 % cuando se incluyen las pérdidas en etapas tempranas del embarazo) (18). Además, el 50 % (10/20) de los casos de aborto espontáneo se informaron en el estudio clínico realizado en Sudáfrica, es decir, en un país donde el número de abortos espontáneos podría ser incluso mayor.

Con base en los datos analizados, al 30 de abril de 2015 no se han identificado preocupaciones de seguridad relativas a la administración de Vaxigrip® a mujeres embarazadas.

La ausencia de efectos dañinos de la vacuna antigripal inactivada sobre la salud materna durante el embarazo también ha sido demostrada en varios estudios publicados en la bibliografía (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (15)).

Los estudios han demostrado que la vacunación antigripal (estacional y pandémica) de la madre se asociaba con mejores resultados fetales y neonatales (menos lactantes pequeños en relación a su edad gestacional, menos partos prematuros, menos muertes fetales) (11) (12) (16).

Los neonatos nacidos de madres que recibieron la vacuna TIV en cualquier trimestre no tuvieron un aumento de malformaciones importantes, independientemente del trimestre en que haya ocurrido la vacunación. Los mortinatos, las muertes intrauterinas y los partos prematuros





disminuyeron significativamente en el grupo vacunado (13). Un estudio de casos y controles mostró que no hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de pérdida del empleo en las 4 semanas siguientes a la vacunación antigripal inactivada estacional (10).

3.4 Pacientes con otras comorbilidades relevantes

3.4.1 Sujetos con comorbilidades que están en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe

Los sujetos con enfermedades crónicas estables eran elegibles para su inclusión en los estudios con QIV a menos que la enfermedad pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio, y se consideró que estaban en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe (19). Se identificó a los sujetos que padecían enfermedades crónicas específicas, como trastornos respiratorios, cardíacos, renales, metabólicos o hematológicos, mediante la revisión médica de la historia clínica informada en un análisis a posteriori en los estudios GQM01, GQM04 y GQM09, y en un análisis específico en los estudios GQM02 y GQM11.

Las características demográficas e iniciales fueron por lo general similares en los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe, en comparación con la población general.

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 (EA sistémicos no solicitados que ocurrieron en los 30 minutos siguientes a la vacunación), EAG relacionados, potencialmente mortales y mortales, y EAIE en todos los grupos etarios. Se informaron resultados similares en el grupo de TIV.

El perfil de seguridad fue similar para los sujetos que se clasificaron “en riesgo” en comparación con la población general del estudio, en todos los grupos etarios.

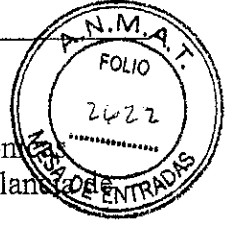
Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de la seguridad de Vaxigrip® y de otras vacunas TIV para los pacientes en riesgo debido a una enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los resultados muestran que las TIV son seguras y se toleran bien, con RA locales transitorias y sistémicas, en su mayoría, sólo leves. Se incluye esta revisión en el anexo 12.

Dado que el perfil de seguridad de la QIV es similar al de la TIV, se espera que los resultados de seguridad de la QIV también sean similares a los de la TIV en personas con afecciones crónicas subyacentes.

Con base en los datos de los estudios clínicos realizados con QIV, GQM01, GQM04, GQM09, GQM02 y GQM11, la experiencia de más de 14 años de vigilancia posterior a la comercialización con Vaxigrip®, así como los datos de la bibliografía sobre TIV, no se considera necesaria ninguna actividad de farmacovigilancia adicional en los sujetos en riesgo con comorbilidades de 3 años de edad o más.

Si bien hay datos clínicos de seguridad sobre pacientes con comorbilidades, el solicitante también implementará cuestionarios dirigidos en esta población para recolectar los antecedentes médicos de los pacientes y permitir identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar gripe grave y





complicaciones de una infección aguda: enfermedad debilitante crónica, afecciones crónicas cardíacas, pulmonares, renales y metabólicas (p. ej. diabetes) a fin de asegurar una vigilancia de seguridad estrecha (vea el Anexo 7).

Se realizarán periódicamente análisis estratificados adicionales por estado inmunológico, comorbilidad y estado de embarazo, y se presentarán en los informes periódicos de seguridad (PBRER/PSUR). Si surge alguna señal, se seguirá el proceso de detección y evaluación de señales de rutina del solicitante.

3.4.2 Sujetos inmunodeprimidos

No se dispone de datos sobre QIV en pacientes inmunodeprimidos. Se considera que falta información sobre esta población.

Una revisión bibliográfica sistemática de la seguridad de Vaxigrip® y de otras vacunas TIV mostró que las vacunas TIV son seguras y bien toleradas, con RA locales y sistémicas, leves y transitorias, en pacientes con afecciones que implican compromiso inmunitario (cáncer [tumores sólidos, cánceres sanguíneos], pacientes con trasplantes y positivos para SIDA/VIH). Se incluye esta revisión en el anexo 12.

El solicitante reforzará la vigilancia de seguridad con un monitoreo estrecho de los pacientes inmunodeprimidos mediante cuestionarios de seguimiento dirigidos para recolectar los antecedentes médicos de los pacientes y permitir identificar a los pacientes inmunodeprimidos, es decir, positivos para VIH, con neoplasias y que reciben quimioterapia, receptores de trasplantes (vea el Anexo 7).

Se realizarán periódicamente análisis estratificados adicionales por estado inmunológico, y se presentarán en los informes periódicos de seguridad (PBRER/PSUR). Si surge alguna señal, se seguirá el proceso de detección y evaluación de señales de rutina del solicitante.

3.5 Subpoblaciones portadoras de polimorfismos conocidos y relevantes

No es aplicable.

3.6 Pacientes de diferentes orígenes raciales y/o étnicos

No es aplicable.

(

)

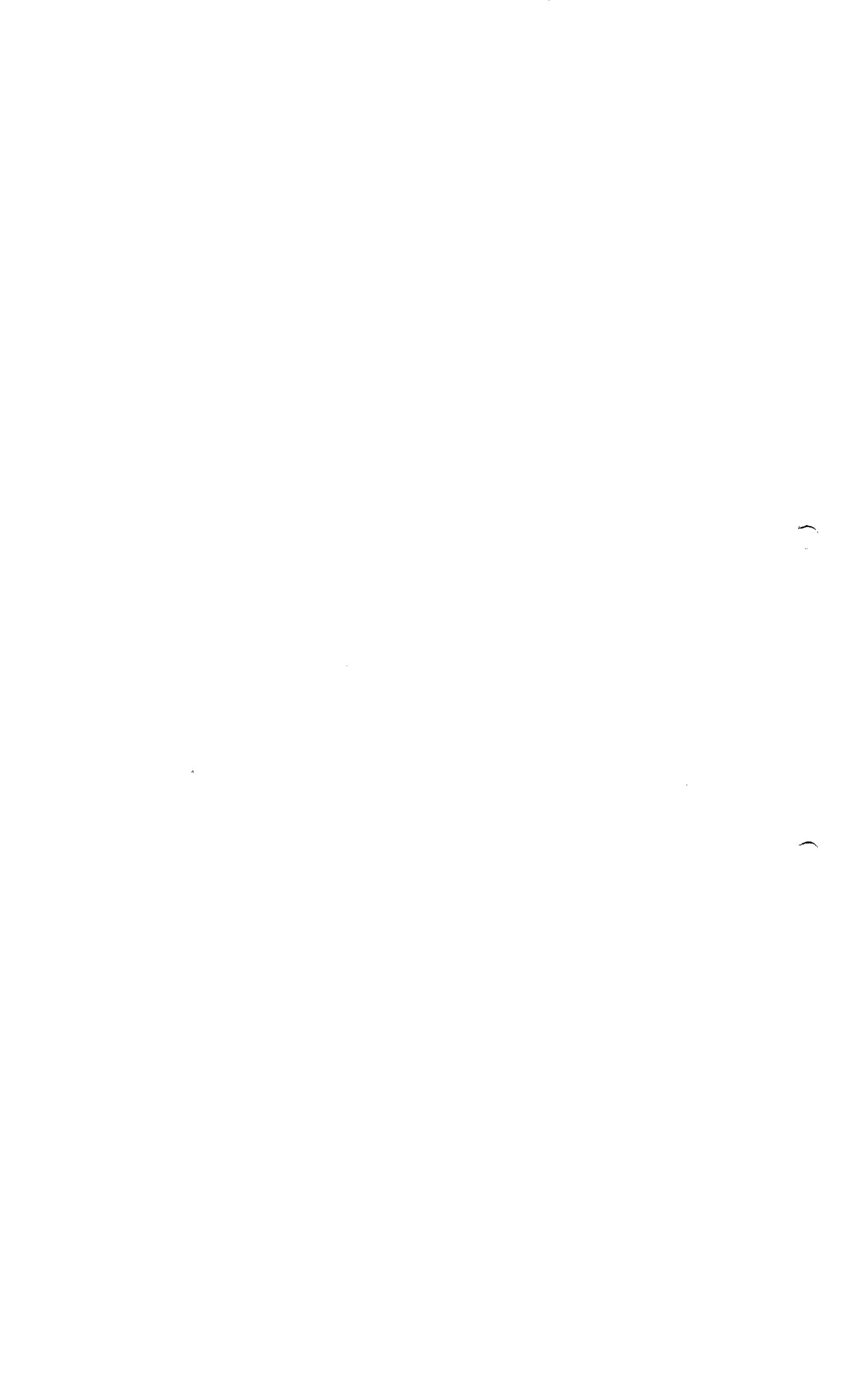


4 Conclusiones sobre las poblaciones no estudiadas

Información faltante

Tabla 7: Información faltante

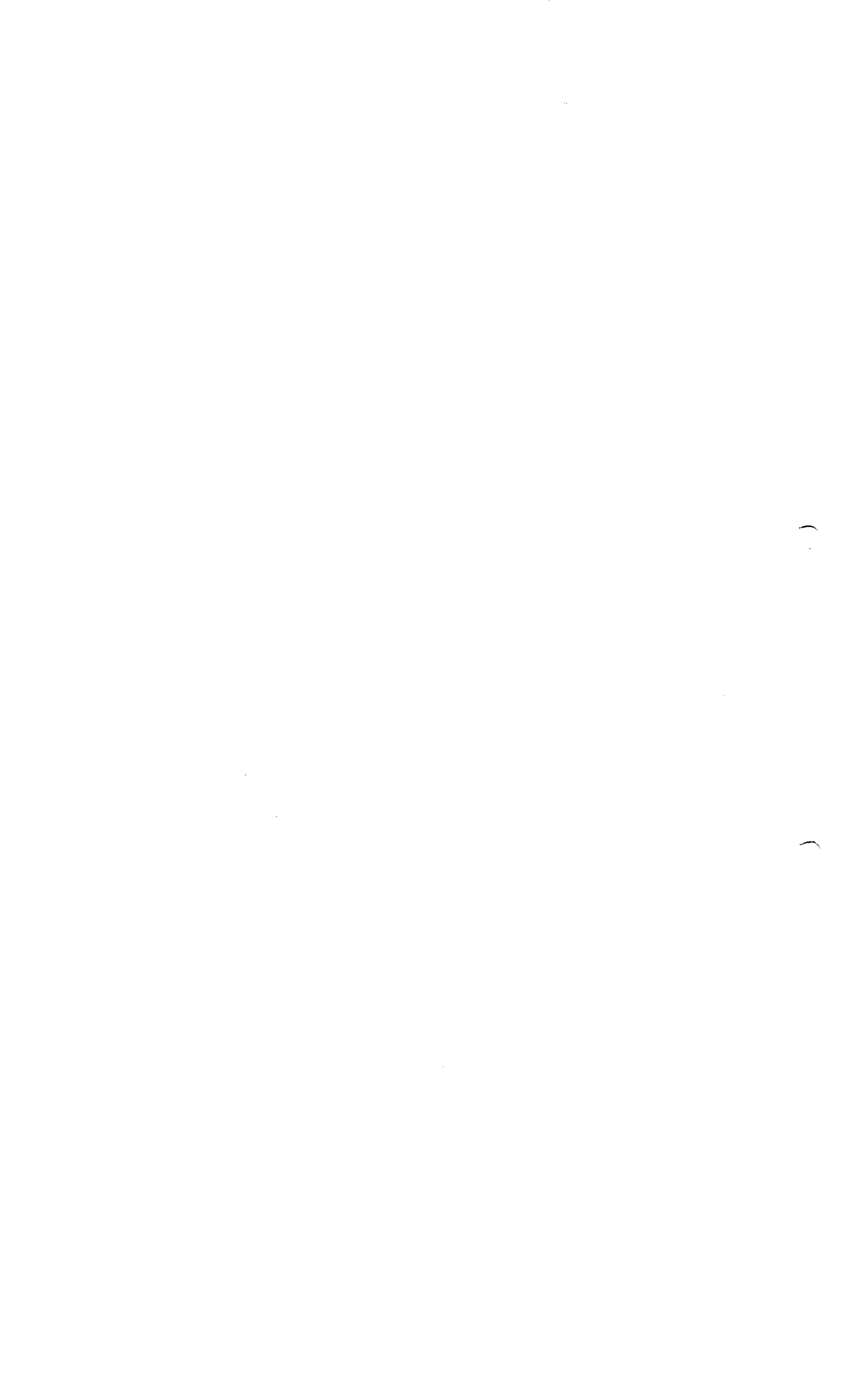
| Preocupaciones de seguridad debidas a limitaciones del programa de estudios clínicos | | ¿Preocupaciones destacadas? |
|--|--|-----------------------------|
| Preocupación de seguridad | Comentarios | Sí/No |
| Embarazadas | <p>No surge ninguna preocupación de seguridad de los datos perinatales de los estudios GQM01, GQM04, GQM11 con respecto a QIV.</p> <p>No se identificaron problemas de seguridad en más de 14 años de uso de Vaxigrip® en mujeres embarazadas.</p> <p>La ausencia de efectos dañinos de la vacuna antigripal inactivada sobre la salud materna, fetal y neonatal durante el embarazo también ha sido demostrada en varios estudios publicados en la bibliografía (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (15) (16)</p> <p>El estudio DART no mostró efectos sobre el desarrollo embríofetal y peri- y posnatal en conejos hembra después de 5 administraciones IM de una dosis humana de QIV (0,5 mL).</p> | No |
| Pacientes inmunodeprimidos | No se ha observado ningún problema de seguridad en los pacientes inmunodeprimidos expuestos a TIV (datos bibliográficos) (vea el Anexo 12). | No |
| Niños menores de 3 años de edad | No se identificaron problemas de seguridad en más de 14 años de uso de Vaxigrip® en niños. | No |





Lista de referencias

- 1 Weekly epidemiological record. 23 November 2012, 87th year. No. 47, 2012, 87, 461-476
<http://www.who.int/wer>
- 2 European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm: ECDC; 2012
- 3 Ortiz JR, Neuzil KM, Ahonkhai VI, Gellin BG, Salisbury DM, Read JS, Adegbola RA, Abramson JS. Translating vaccine policy into action: A report from the Bill & Melinda Gates Foundation Consultation on the prevention of maternal and early infant influenza in resource-limited settings. *Vaccine*. 2012 Sep 29. pii: S0264-410X(12)01345-X. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.034. [Epub ahead of print]
- 4 Englund JA et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *The Journal of Infectious Diseases*, 1993, 168:647-656
- 5 Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555-64
- 6 Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec;201(6):547-52
- 7 Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010 Apr 21;303(15):1517-25.
- 8 Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, et al. Maternal Safety of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2013 Mar; 121(3): 519-525
- 9 Carcione D, Mak D.B, Effler PV, et al. Safety surveillance of influenza vaccine in pregnant women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; 5(1): 98-99
- 10 Irving SA, Kieke BA, Donahue JG et al. Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 121(1): 159-165
- 11 Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yasseen AS 3rd, Wen SW, Smith G, Walker MC; Better Outcomes Registry & Network (BORN) Ontario. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health* 2012 Jun;102(6):e33-40
- 12 Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, Ramakrishnan U. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med* 2011 May;8(5):e1000441
- 13 Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, Roberts SW, Lytle H, McIntire DD, Wendel GD Jr. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012 Sep;120(3):532-7





- 14 Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, Adrian PV, Niekerk N, Treurnicht F, Ortiz JR, Venter M, Violari A, Neuzil KM, Simões EA, Klugman KP, Nunes MC; Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):918-31
- 15 Fell DB, Dodds L, MacDonald NE, Allen VM, McNeil S. Influenza vaccination and fetal and neonatal outcomes. Expert Rev Vaccines 2013 Dec;12(12):1417-30
- 16 Legge A., Dodds L., McNeil S., MacDonald N.E., Scott J. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. CMAJ 2014; 186(4)
- 17 Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, Karron RA, Walter EB; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014-15 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Aug 15;63(32):691-7.
- 18 11th EMA Bulletin on 17 February 2010, EMA 102392/2010, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/10239210en.pdf>
- 19 CDC definition of people at high risk of developing flu-related complications. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm. Last consulted on 20 April 2015





Parte II. Módulo SV: Experiencia posterior a la autorización

| | |
|---|--|
| <p>Principio activo</p> | <p>Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cepa análoga a A/<cepa oficial> (H1N1) (<cepa real>) - Cepa análoga a A/<cepa oficial> (H3N2) (<cepa real>) - Cepa análoga a B/<cepa oficial> (<cepa real>) (linaje Victoria) - Cepa análoga a B/<cepa oficial> (<cepa real>) (linaje Yamagata) |
| <p>Producto(s) relacionado(s) (nombre(s) comercial(es))</p> | <p>Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)</p> |
| <p>Nombre del titular/solicitante de la autorización de comercialización</p> | <p>Sanofi Pasteur SA Sanofi Pasteur MSD</p> |

Punto de bloqueo de datos para este módulo 30/ABRIL/2015

Número de versión del RMP cuando se actualizó por última vez este módulo 3.0

Este documento es confidencial.

Cualquier información presentada en este documento será tratada como confidencial y deberán permanecer como propiedad exclusiva de Sanofi Pasteur. El uso de dicha información confidencial debe estar restringido al receptor para los propósitos convenidos y no deberá ser revelada, publicada o comunicada a ninguna persona no autorizada de ninguna forma, para ningún propósito, sin el consentimiento escrito de Sanofi Pasteur.

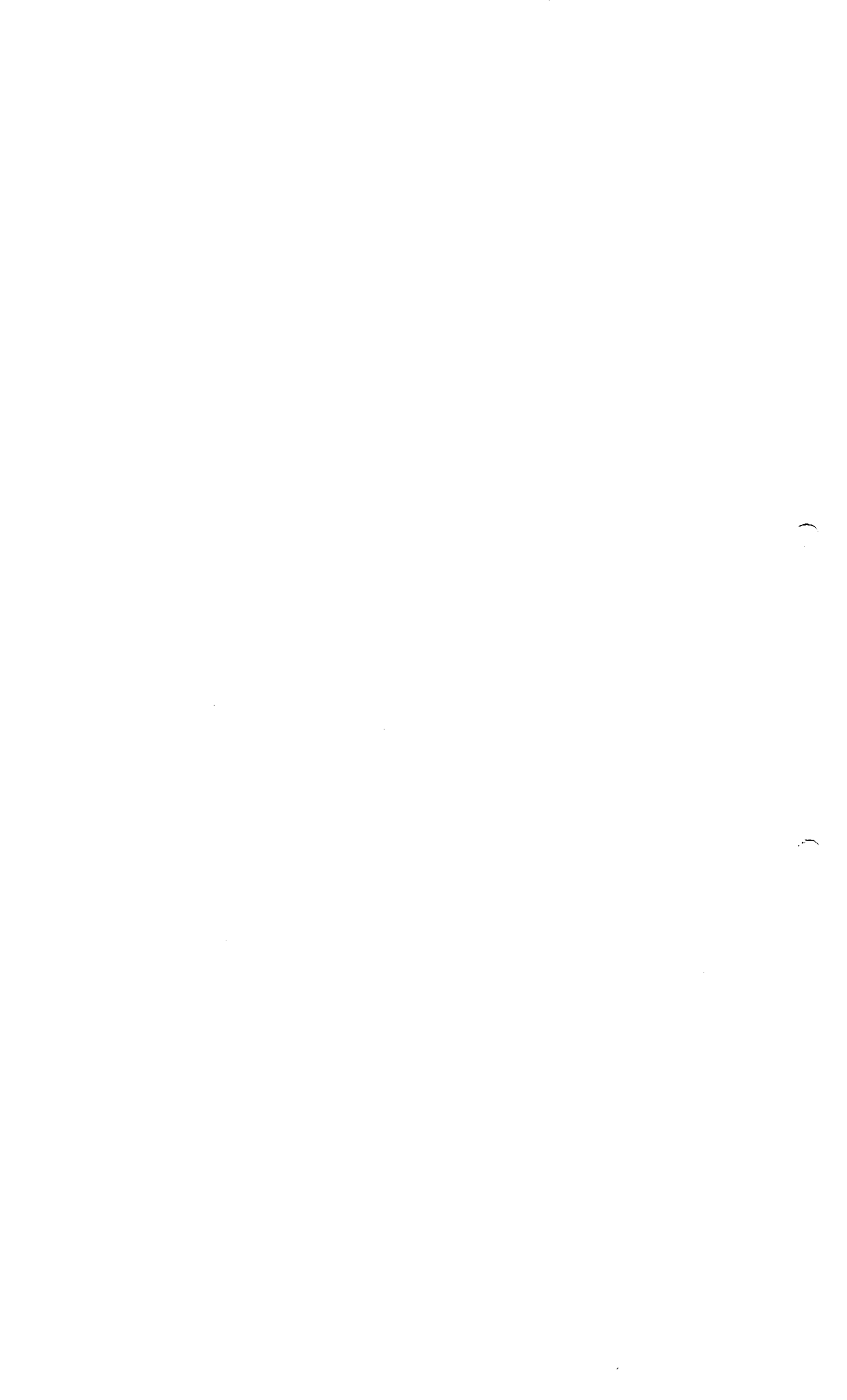
Departamento Global de Farmacovigilancia
2, avenue du Pont Pasteur, 69367 Lyon Cedex 07, Francia

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S.A.



Lista de tablas

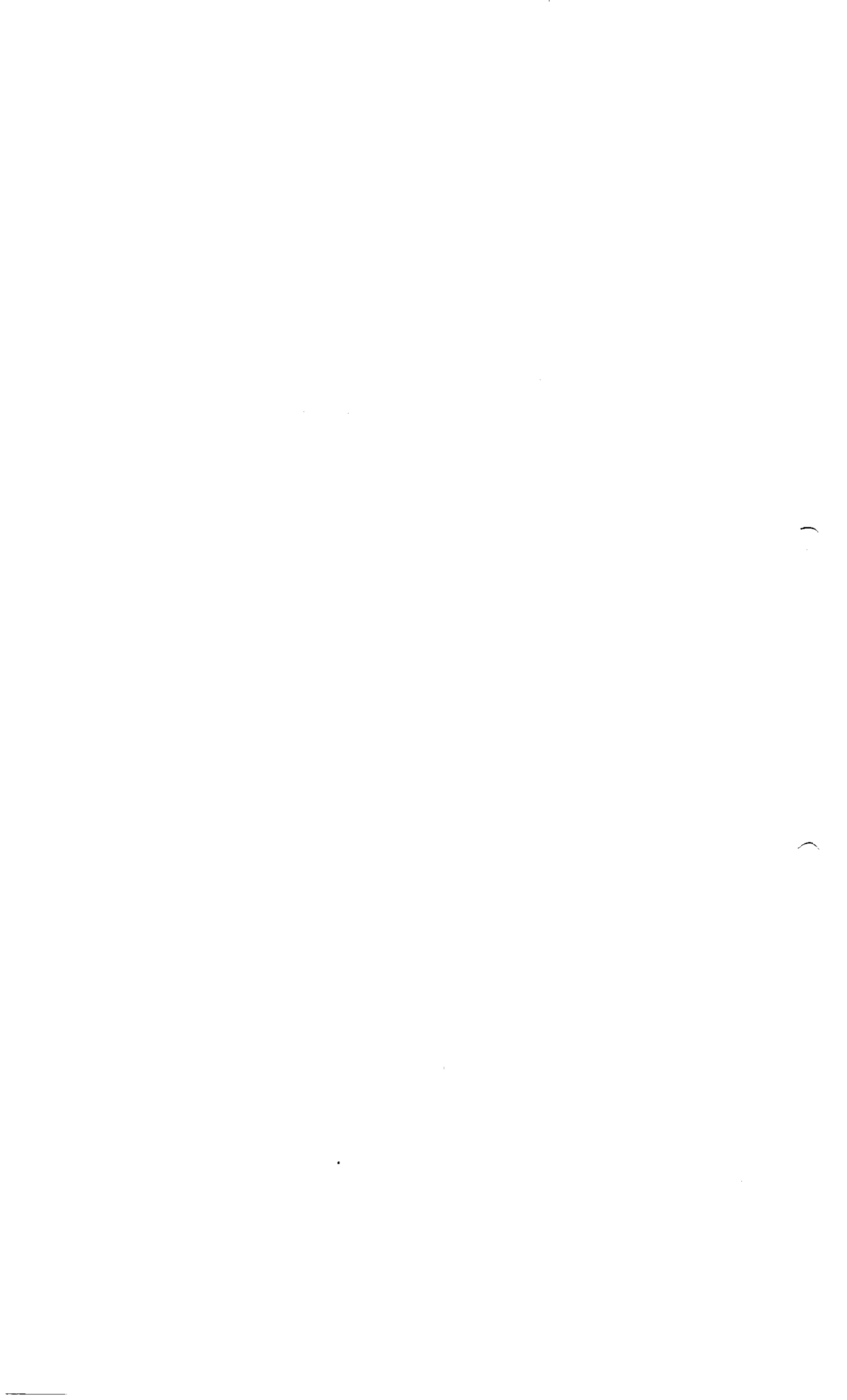
| | |
|---|---|
| Tabla 1: Medidas adoptadas desde la última actualización de este módulo..... | 4 |
| Tabla 2: Lista acumulativa de la medida adoptada desde la última actualización de este módulo ... | 4 |
| Tabla 3: Exposición posterior a la autorización por grupo etario y sexo | 5 |
| Tabla 4: Exposición posterior a la autorización por dosis..... | 5 |
| Tabla 5: Exposición posterior a la autorización por país | 5 |
| Tabla 6: Uso pediátrico | 6 |
| Tabla 7: Uso en adultos mayores..... | 6 |
| Tabla 8: Mujeres embarazadas o en período de lactancia | 7 |
| Tabla 9: Otros: Pacientes con comorbilidades | 7 |
| Tabla 10: Usos fuera de la indicación autorizada en la UE..... | 8 |
| Tabla 11: Exposición en el estudio epidemiológico..... | 8 |





Lista de abreviaturas

| | |
|-----|--------------------------------|
| QIV | vacuna antigripal tetravalente |
| UE | Unión Europea |





1 Medida adoptada por las autoridades regulatorias y/o los titulares de la autorización para comercialización por razones de seguridad

QIV aún no cuenta con licencia; no se ha adoptado ninguna medida por parte de las autoridades regulatorias y/o de los titulares de la autorización para comercialización por razones de seguridad.

1.1 Descripción detallada de la medida adoptada desde la última actualización de este módulo

Tabla 1: Medidas adoptadas desde la última actualización de este módulo

| Problema de seguridad | |
|---------------------------|------------------|
| Antecedentes del problema | No es aplicable. |
| Fuente de las pruebas | |
| Medida adoptada | |
| Países afectados | |
| Fecha(s) de la medida | |

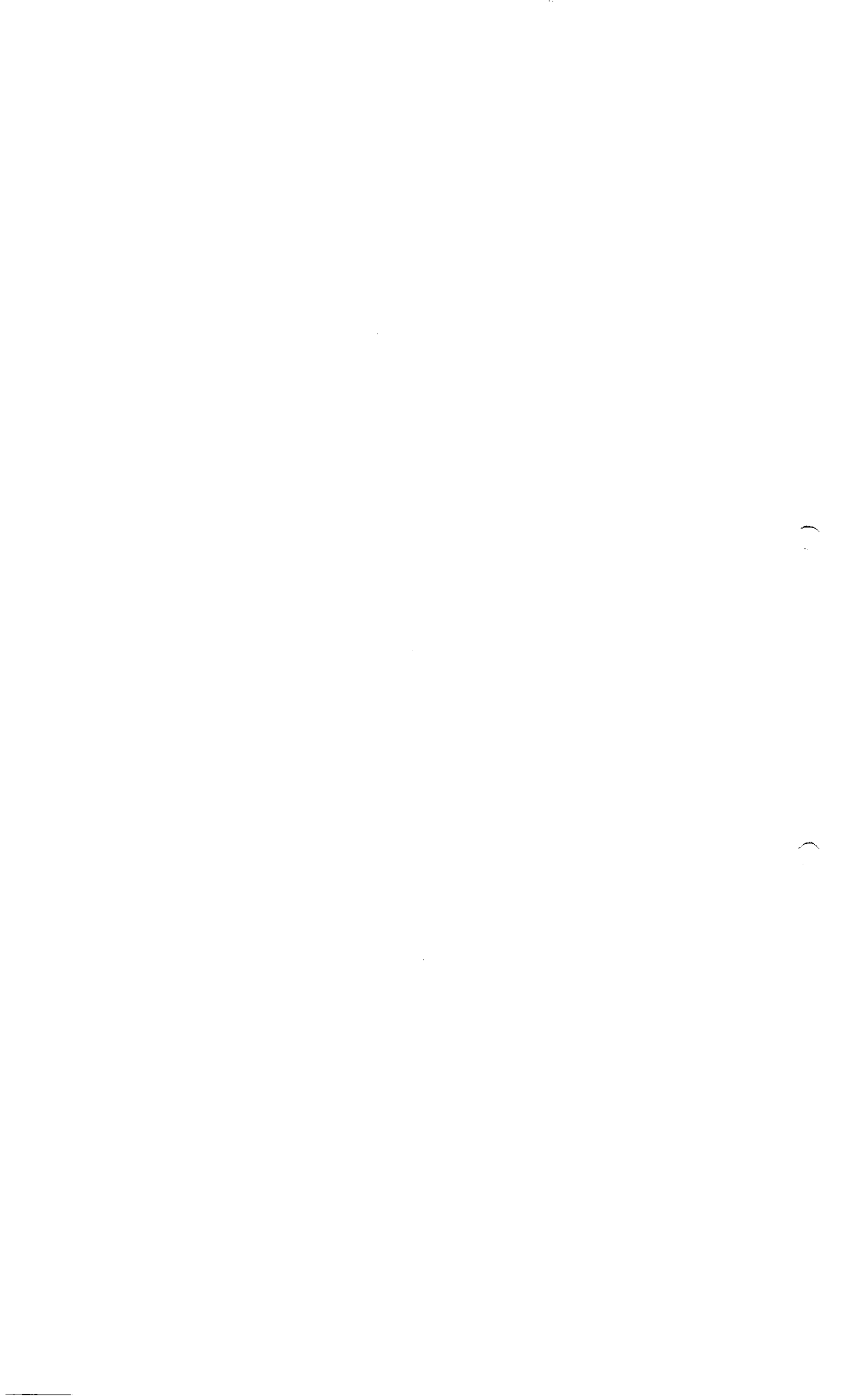
1.2 Lista acumulativa

Tabla 2: Lista acumulativa de la medida adoptada desde la última actualización de este módulo

| Preocupación de seguridad | | | |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|
| País(es) | Medida adoptada | Comentarios | Fecha(s) |
| No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |

2 Exposición posterior a la autorización no relacionada con el estudio

La vacuna QIV aún no está autorizada; el uso de la vacuna QIV se limita al contexto de los estudios clínicos.





2.1 Método utilizado para calcular la exposición

No es aplicable.

2.2 Exposición

No es aplicable.

Tabla 3: Exposición posterior a la autorización por grupo etario y sexo

| Grupo etario | Personas n (%) | | Años-persona | |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Varones | Mujeres | Varones | Mujeres |
| 6 meses a 8 años | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |
| 9 a 17 años | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |
| 18 a 60 años | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |
| >60 años | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |
| Total | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |

Tabla 4: Exposición posterior a la autorización por dosis

No aplicable para EU QIV IM

Tabla 5: Exposición posterior a la autorización por país

| País | Personas n (%) | Años-persona |
|--------------------------|------------------|------------------|
| UE | No es aplicable. | No es aplicable. |
| Total de países de la UE | No es aplicable. | No es aplicable. |
| Total (todos) | No es aplicable. | No es aplicable. |

