



Lista de abreviaturas

| | |
|------|--|
| EAIE | eventos adversos de interés especial |
| GBS | síndrome de Guillain-Barré |
| QIV | vacuna antigripal tetravalente |
| RMP | Plan de administración de riesgos de farmacovigilancia |
| RCP | resumen de características del producto |
| TIV | vacuna antigripal trivalente |

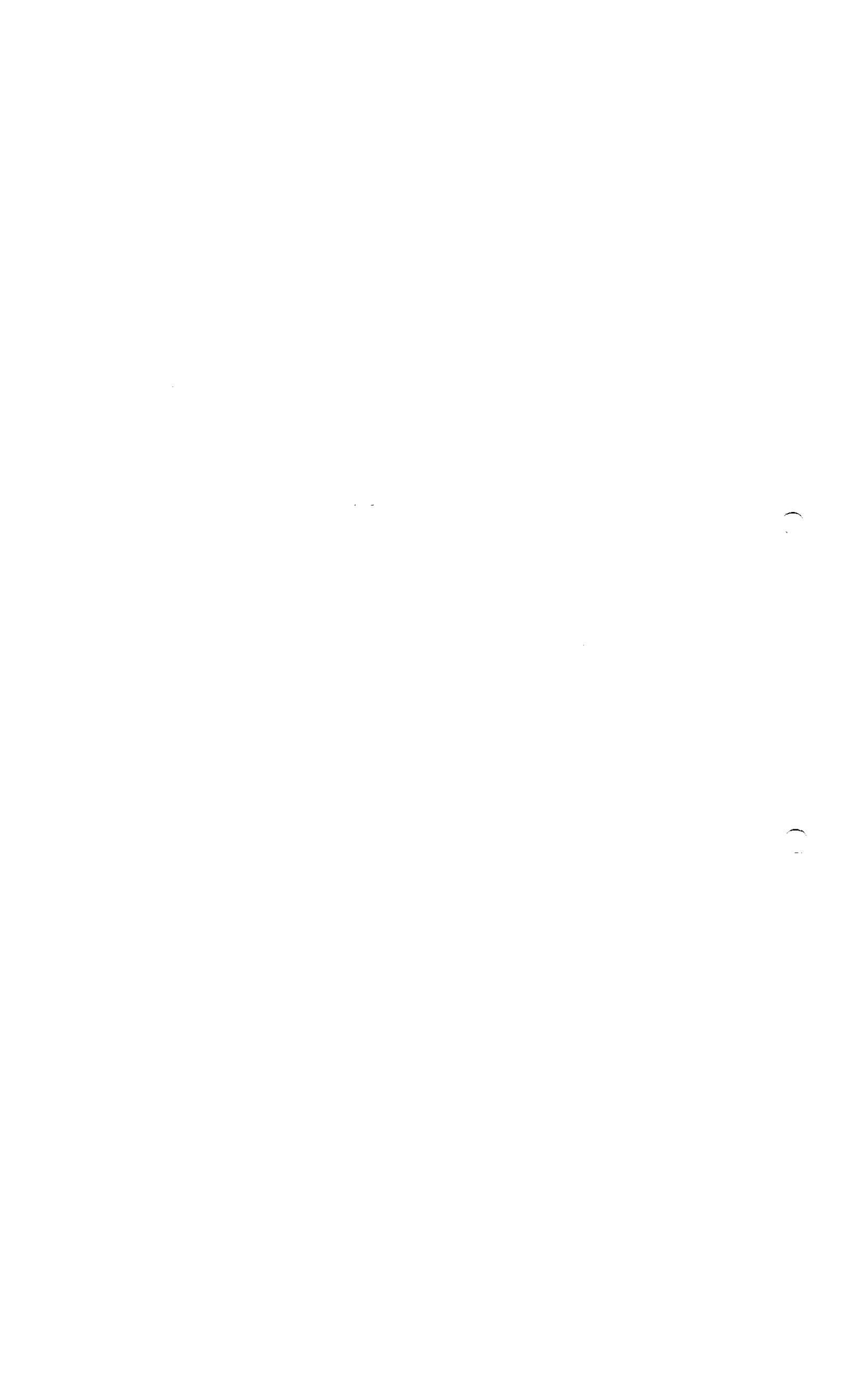




1 Medidas de minimización de riesgos por preocupaciones de seguridad

Tabla 1: Medidas de minimización de riesgos para eventos adversos de interés especial: Reacción anafiláctica

| Preocupación de seguridad | Evento adverso de interés especial: Reacción anafiláctica |
|---|--|
| <p>Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos</p> | <p>Reducir el riesgo de reacción anafiláctica en pacientes con antecedentes médicos de hipersensibilidad</p> <p>Asegurar un manejo adecuado de una reacción alérgica inmediata después de la vacunación.</p> |
| <p>Medidas rutinarias de minimización de riesgos</p> | <p>Texto del RCP abreviado:</p> <p>Sección 4.3 Contraindicación: “Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes enlistados en la sección 6.1 o a alguno de los componentes que puedan estar presentes como trazas tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.”</p> <p>Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso: “Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de un tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.”</p> <p>Enlistado en la sección 4.8b: Hipersensibilidad, reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria, prurito, prurito generalizado, dermatitis alérgica, angioedema</p> <p>Enlistado en la sección 4.8c: Eventos adversos potenciales:</p> <p>“...las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los estudios clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización y pueden producirse en las personas que reciban Vaxigrip Tetra: Reacciones alérgicas graves: shock, reacción alérgica, sarpullido o eritema generalizado...”</p> <p>Comentarios</p> <p>No es aplicable.</p> |





| | |
|---|--|
| Preocupación de seguridad | Evento adverso de interés especial: anafiláctica |
| | Otras medidas de minimización de riesgos de rutina: Ninguno No es aplicable. |
| Medida(s) adicionales de minimización de riesgos | Objetivo y justificación de porqué se necesita: No es aplicable. |
| | Medidas/componentes propuestos y fundamentación: No es aplicable. |
| Efectividad de las medidas de minimización de riesgos | |
| Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para las preocupaciones de seguridad | No es aplicable. |
| Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas | No es aplicable. |
| Fechas planificadas para la evaluación | No es aplicable. |
| Resultados de la medición de la efectividad | No es aplicable. |
| Efecto sobre la minimización de riesgos | No es aplicable. |
| Comentarios | No es aplicable. |


 ROXANA MONTEMILOÑE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

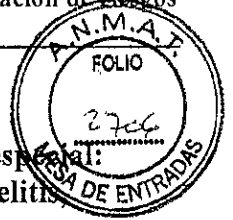
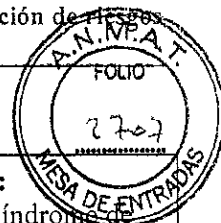


Tabla 2: Medidas de minimización de riesgos para eventos adversos de interés especial: Convulsiones (incluidas las febriles), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis (incluida la parálisis de Bell), vasculitis y trombocitopenia

| | |
|--|---|
| Preocupación de seguridad | Eventos adversos de interés especial: Convulsiones (incluidas las febriles), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis (incluida la parálisis de Bell), vasculitis y trombocitopenia |
| Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos | Proporcionar información de seguridad adecuada a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el perfil de seguridad de la vacuna QIV. Monitorear de cerca los EAIE para asegurar que no sean riesgos importantes identificados. |
| Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Texto del RCP abreviado: Enlistado en la sección 4.8b: Trombocitopenia Enlistado en la sección 4.8c: Eventos adversos potenciales: "... las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los estudios clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización y pueden producirse en las personas que reciban Vaxigrip Tetra: Síndrome de Guillain-Barre (GBS), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomielitis y vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con compromiso renal transitorio en algunos casos." |
| | Comentarios: No es aplicable. |
| | Otras medidas de minimización de riesgos de rutina: No es aplicable. |
| Medida(s) adicionales de minimización de riesgos | Objetivo y justificación de porqué se necesita: No es aplicable. |
| | Medidas/componentes propuestos y fundamentación: No es aplicable. |

(

)



| | |
|---|---|
| Preocupación de seguridad | Eventos adversos de interés especial: Convulsiones (incluidas las febriles), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis (incluida la parálisis de Bell), vasculitis y trombocitopenia |
| Efectividad de las medidas de minimización de riesgos | |
| Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para las preocupaciones de seguridad | No es aplicable. |
| Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas | No es aplicable. |
| Fechas planificadas para la evaluación | No es aplicable. |
| Resultados de la medición de la efectividad | No es aplicable. |
| Efecto sobre la minimización de riesgos | No es aplicable. |
| Comentarios | No es aplicable. |

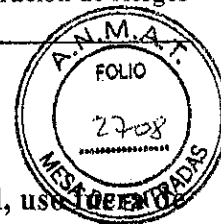


Tabla 3: Medidas de minimización de riesgos por preocupaciones de seguridad, uso de la indicación autorizada en niños menores de 3 años

| Preocupación de seguridad | Uso pediátrico fuera de la indicación autorizada |
|---|--|
| Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos | Asegurar que la vacuna no se administre a pacientes menores de 3 años de edad. |
| Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Texto del RCP abreviado: Sección 4.1 Indicación terapéutica: "Vaxigrip Tetra está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad o más..." Sección 4.2 Posología y método de administración: "Niños menores de 3 años: no se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Vaxigrip Tetra". |
| | Comentarios (p. ej. sobre cualquier diferencia entre los RCP): No es aplicable. |
| | Otras medidas de minimización de riesgos de rutina: Se adoptarán medidas para evitar la confusión entre la vacuna QIV y la vacuna TIV, como se detalla en el plan de transición (Anexo 12): <ul style="list-style-type: none"> • Comunicación de las diferencias entre la vacuna TIV y la vacuna QIV, incluida la mayor cobertura de cepas y la indicación restringida a ciertas edades de la vacuna QIV. • Acondicionamiento distintivo entre la vacuna TIV y la vacuna QIV para minimizar el riesgo de confundir los productos. • Trazabilidad de la marca mediante las diferencias entre los números de lote de la vacuna TIV y la vacuna QIV. La información sobre el número de lote se solicitará sistemáticamente si no se proporciona inicialmente. |
| Medida(s) adicionales de minimización de riesgos | Objetivo y justificación de porqué se necesita: No es aplicable. |
| | Medidas/componentes propuestos y fundamentación: No es aplicable. |



| Preocupación de seguridad | Uso pediátrico fuera de la indicación autorizada |
|---|---|
| Efectividad de las medidas de minimización de riesgos | |
| Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para las preocupaciones de seguridad | Los casos de uso fuera de la indicación autorizada en pacientes de menos de 3 años se monitorearán estrechamente mediante actividades de farmacovigilancia de rutina hasta que se otorgue la indicación para esta población. Las medidas adoptadas inicialmente para minimizar el riesgo de confusión entre la vacuna TIV y la vacuna QIV, según se detalla en el plan de transición (Anexo 12), serán evaluadas y reforzadas de ser necesario. |
| Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas | Se realizará un análisis de los informes sobre usos fuera de la indicación autorizada para definir si tales informes constituyen una preocupación de seguridad o si su número y/o patrón de informe indican la necesidad de contar con medidas adicionales de minimización de riesgos. |
| Fechas planificadas para la evaluación | Fecha de preparación del primer informe periódico de seguridad de la vacuna QIV. |
| Resultados de la medición de la efectividad | No es aplicable. |
| Efecto sobre la minimización de riesgos | No es aplicable. |
| Comentarios | No es aplicable. |

2 Falla de las medidas de minimización de riesgos

La vacuna QIV todavía no está autorizada, por lo que esta sección no se aplica a esta versión del RMP.

Tabla 4: Falla de la minimización de riesgos

| Preocupación de seguridad | Medida de minimización de riesgos |
|---------------------------|-----------------------------------|
| No es aplicable. | No es aplicable. |

2.1 Análisis de la falla de la(s) medida(s) de minimización de riesgos

Dado que no se observó una falla en las medidas de minimización de riesgos, esta sección no se aplica.





Tabla 5: Análisis de la falla de la(s) medida(s) de minimización de riesgos

| Preocupación de seguridad | |
|--|------------------|
| Medida(s) adicionales de minimización de riesgos | No es aplicable. |
| Discusión | No es aplicable. |

2.2 Propuesta revisada de minimización de riesgos

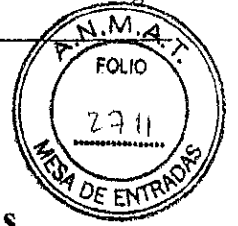
Dado que no se observó una falla en las medidas de minimización de riesgos, esta sección no se aplica.

Tabla 6: Propuesta revisada de minimización de riesgos

| Preocupación de seguridad | <escriba la preocupación de seguridad> |
|--|--|
| Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos | No es aplicable. |
| Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Texto (propuesto) del RCP abreviado: No es aplicable. |
| | Comentarios |
| | Otras medidas de minimización de riesgos de rutina: No es aplicable. |
| Medida(s) adicionales de minimización de riesgos | Objetivo y justificación de porqué se necesita: No es aplicable. |
| | Medidas/componentes propuestos y fundamentación: No es aplicable. |
| Efectividad de las medidas de minimización de riesgos | |
| Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para las preocupaciones de seguridad | No es aplicable. |
| Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas | No es aplicable. |

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



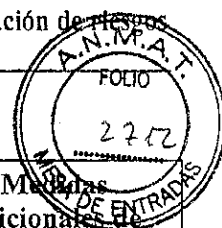


3 Tabla de resumen de las medidas de minimización de riesgos

Tabla 7: Tabla de resumen de las medidas de minimización de riesgos

| Preocupación de seguridad | Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Medidas adicionales de minimización de riesgos |
|---|---|--|
| <p>Evento adverso de interés especial: Reacción anafiláctica</p> | <p>Texto del RCP abreviado: Sección 4.3 Contraindicación: “Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes enlistados en la sección 6.1 o a alguno de los componentes que puedan estar presentes como trazas tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.” Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso: “Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de un tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.” Enlistado en la sección 4.8b: Hipersensibilidad, reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria, prurito, prurito generalizado, dermatitis alérgica, angioedema Enlistado en la sección 4.8c: Eventos adversos potenciales: “...las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los estudios clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización y se pueden producir en las personas que reciban Vaxigrip Tetra: Reacciones alérgicas graves: shock, reacción alérgica, sarpullido, eritema generalizado...”</p> | <p>Ninguno</p> |
| <p>Eventos adversos de interés especial: Convulsiones (incluidas las febriles), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis (incluida la parálisis de Bell), vasculitis y trombocitopenia</p> | <p>Texto del RCP abreviado: Enlistado en la sección 4.8b: Trombocitopenia Enlistado en la sección 4.8c: Eventos adversos potenciales: “...las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los estudios clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización y se pueden producir en las personas que reciban Vaxigrip Tetra: Síndrome de Guillain-Barre (GBS), neuritis, neuralgia, convulsiones,</p> | <p>Ninguno</p> |





| Preocupación de seguridad | Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Medidas adicionales de minimización de riesgos |
|--|--|--|
| | encefalomielitis y vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con compromiso renal transitorio en algunos casos.” | |
| <p>Uso fuera de la indicación autorizada en niños menores de 3 años de edad</p> | <p>Sección 4.1 Indicación terapéutica: “Vaxigrip Tetra está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad o más...”</p> <p>Sección 4.2 Posología y método de administración: “Niños menores de 3 años: no se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Vaxigrip Tetra”.</p> <p>Se adoptarán medidas para evitar la confusión entre la vacuna QIV y la vacuna TIV, como se detalla en el plan de transición (Anexo 12):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicación de las diferencias entre la vacuna TIV y la vacuna QIV, incluida la mayor cobertura de cepas y la indicación restringida a ciertas edades de la vacuna QIV. • Acondicionamiento distintivo entre la vacuna TIV y la vacuna QIV para minimizar el riesgo de confundir los productos. • Trazabilidad de la marca mediante las diferencias entre los números de lote de la vacuna TIV y la vacuna QIV. La información sobre el número de lote se solicitará sistemáticamente si no se proporciona inicialmente. | <p>Ninguno</p> |

HOXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.





Parte VI: Resumen de las actividades del plan de administración de riesgos por producto

| | |
|---|--|
| <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) Vaxigrip® Tetra</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/ABR/2015

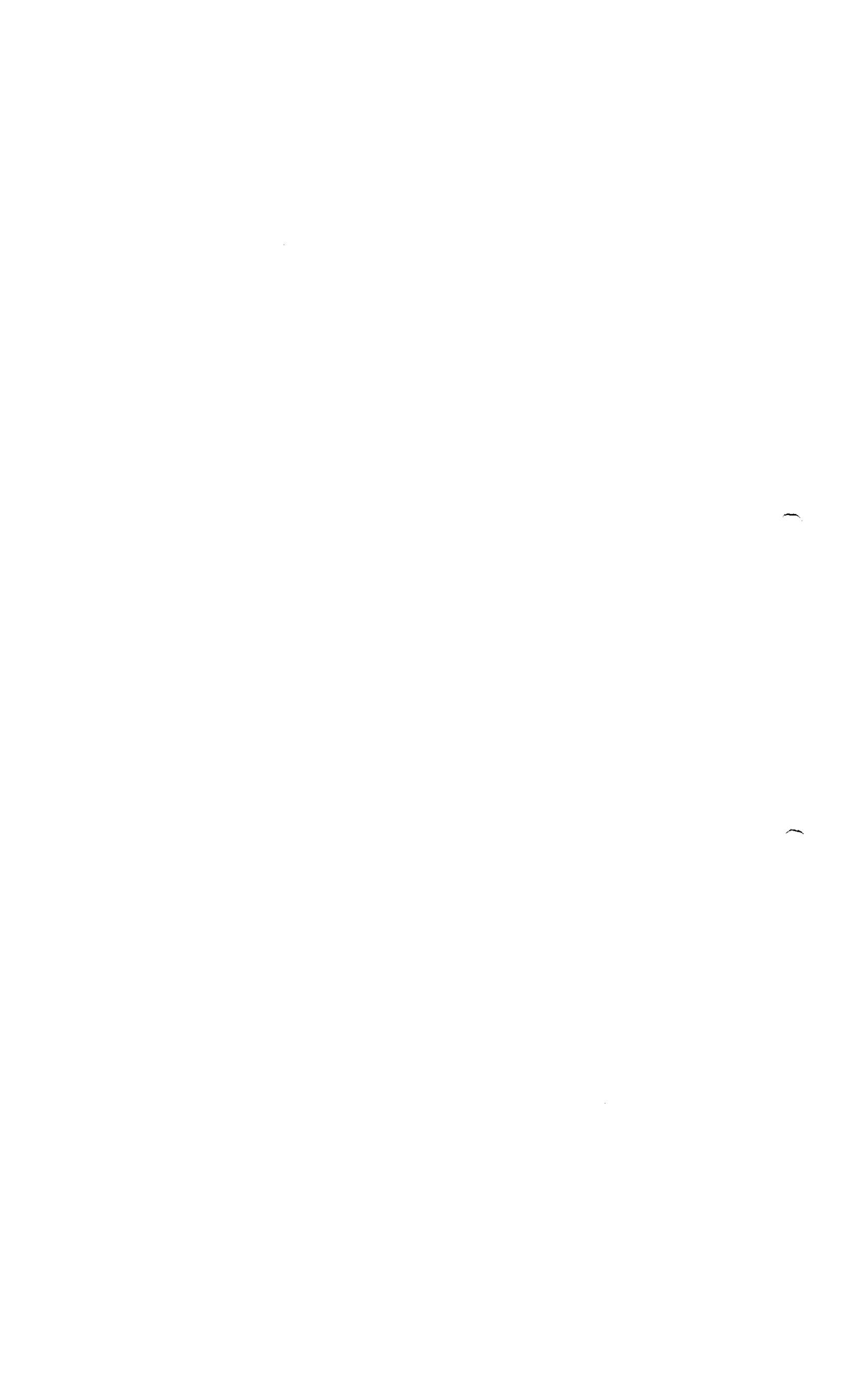
Número de versión del RMP cuando se actualizó por última vez este módulo 4.0

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 se debe limitar al receptor para los propósitos convenidos y no deberá ser revelada, publicada o comunicada a ninguna persona no autorizada de ninguna forma, para cualquier 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
SANOFI PASTEUR S. A.





Lista de tablas

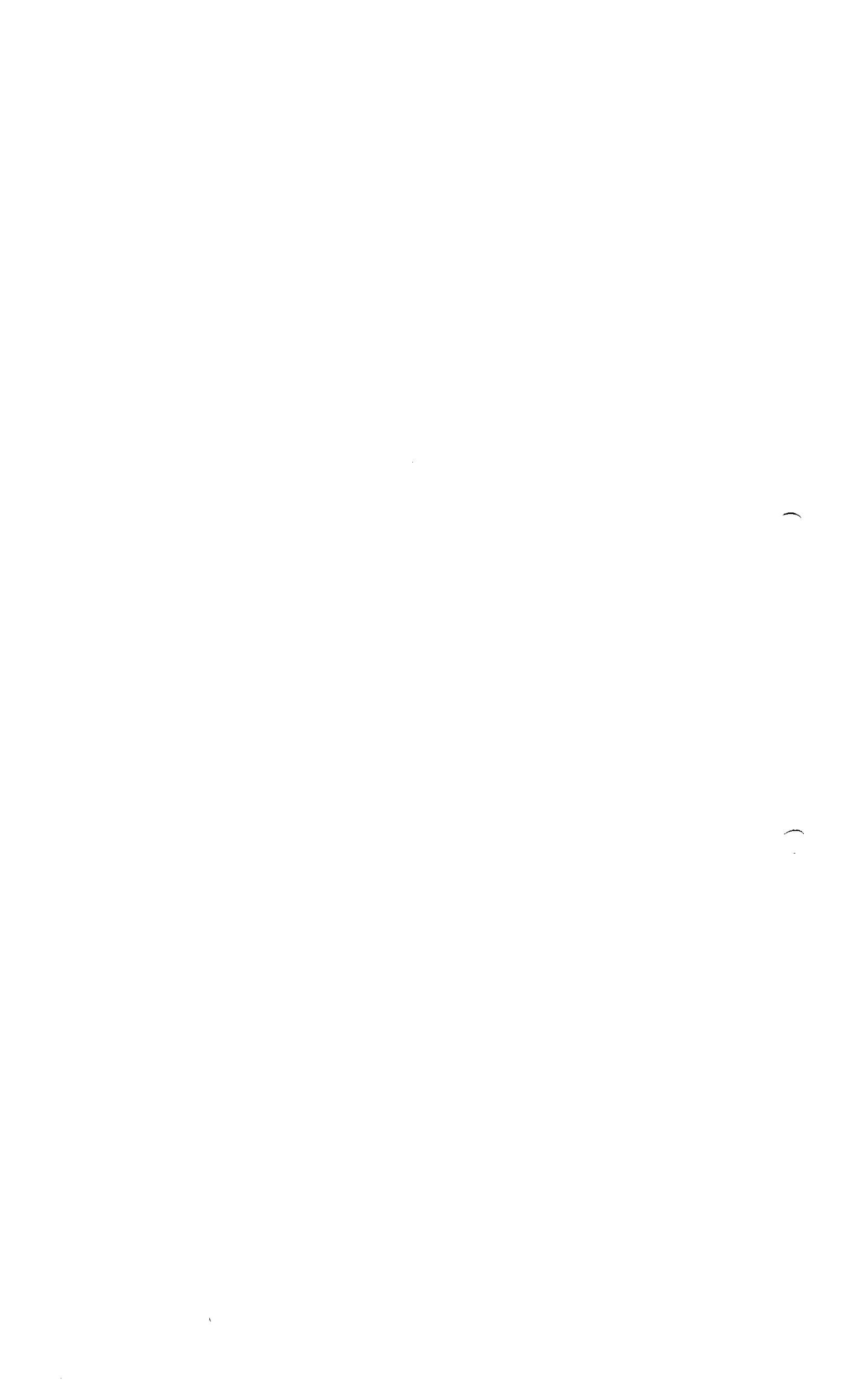
| | |
|--|----|
| Tabla 1: Tabla de resumen de las inquietudes sobre la seguridad..... | 4 |
| Tabla 2: Estudios/actividades de PV adicionales en curso y planificados según el plan de farmacovigilancia | 5 |
| Tabla 3: Resumen del plan de desarrollo de eficacia posterior a la autorización..... | 5 |
| Tabla 4: Tabla de resumen de las medidas de minimización de riesgos | 7 |
| Tabla 5: Riesgos importantes identificados..... | 10 |
| Tabla 6: Riesgos potenciales importantes | 11 |
| Tabla 7: Información faltante | 12 |
| Tabla 8: Lista de estudios del plan de desarrollo posterior a la autorización..... | 13 |
| Tabla 9: Cambios importantes del plan de administración de riesgos en el tiempo..... | 15 |

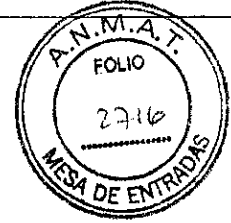




Lista de abreviaturas

| | |
|-----------------|---|
| EA | evento adverso |
| GBS | síndrome de Guillain-Barré |
| GIHSN | Red Global de Vigilancia de la Gripe en Hospitales |
| VIH | virus de inmunodeficiencia humana |
| IVE | efectividad de la vacuna antigripal |
| JIVES | Vigilancia conjunta de la efectividad de las vacunas antigripales |
| MAH | titular de la autorización de comercialización |
| PRAC | Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia |
| PV | Farmacovigilancia |
| QIV | vacuna antigripal tetravalente |
| RMP | Plan de administración de riesgos de farmacovigilancia |
| 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. |
| Vaxigrip® Tetra | Vacuna antigripal tetravalente intramuscular de Sanofi Pasteur (virión fraccionado, inactivado) sin timerosal y con bajo contenido de timerosal |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |





1 Elementos de las tablas de resumen del EPAR

1.1 Tabla de resumen de las inquietudes sobre la seguridad

Tabla 1: Tabla de resumen de las inquietudes sobre la seguridad

| | |
|--|--|
| Riesgos importantes identificados | Ninguno |
| Riesgos potenciales importantes | Eventos adversos de interés especial: <ul style="list-style-type: none">• Reacción anafiláctica• Convulsiones (incluidas las febriles)• Síndrome de Guillain-Barré• Encefalitis/mielitis• Neuritis (incluida la parálisis de Bell)• Vasculitis• Trombocitopenia Uso fuera de la indicación autorizada en niños menores de 3 años de edad |
| Información faltante | EA no esperados muy raros que no se pudieron identificar durante el desarrollo clínico En el momento de redactar esta versión del RMP, QIV no se había estudiado en: <ul style="list-style-type: none">• Niños menores de 3 años de edad• Mujeres embarazadas y en período de lactancia• Pacientes inmunodeprimidos Eficacia/efectividad de la vacuna |

1.2 Tabla de los estudios/actividades de PV adicionales en curso y planificados según el plan de farmacovigilancia

Al momento de redactar este RMP, no se consideraron necesarios estudios/actividades de farmacovigilancia adicionales.

No obstante, para cumplir con la guía provisional sobre vigilancia reforzada de gripe para las vacunas antigripales estacionales (1), y de conformidad con la recomendación de PRAC para los MAH (2), se debe establecer una vigilancia de seguridad pasiva mejorada basada en la PV de rutina para las vacunas antigripales. Esta vigilancia de seguridad pasiva mejorada permitirá





detectar casi en tiempo real las primeras señales de cambios en el perfil de seguridad que pudieran ser clínicamente significativos en comparación con la composición estacional anterior.

QIV seguirá el mismo programa de vigilancia de seguridad mejorada que el implementado para Vaxigrip® al momento de la comercialización de QIV.

Tabla 2: Estudios/actividades de PV adicionales en curso y planificados según el plan de farmacovigilancia

| Estudio/actividad | Objetivos | Preocupaciones relativas a la seguridad que se abordan | Estado | Fecha de presentación de los informes intermedios o finales |
|-------------------|------------------|--|------------------|---|
| No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |

1.3 Resumen del plan de desarrollo de eficacia posterior a la autorización

Tabla 3: Resumen del plan de desarrollo de eficacia posterior a la autorización

| Estudio | Objetivos | Preocupaciones relativas a la eficacia/efectividad que se abordan | Estado | Fecha de presentación del informe final |
|---|---|---|----------|---|
| GQM05: Estudio de eficacia e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños sanos de 6 a 35 meses (estudio aleatorizado, con doble ciego, controlado con placebo) | Evaluar la eficacia respecto del placebo, la inmunogenicidad y el perfil de seguridad | Información faltante sobre la eficacia en niños | En curso | Se desconoce |





| Estudio | Objetivos | Preocupaciones relativas a la eficacia/efectividad d que se abordan | Estado | Fecha de presentación del informe final |
|--|---|--|---|---|
| <p><u>Programa de respaldo</u>: Red Global de Vigilancia de la Gripe en Hospitales (GIHSN): estudio prospectivo, de casos y controles realizado en hospitales, en diferentes países y diferentes temporadas (sin datos específicos de Sanofi Pasteur)*</p> | <p>Documentar la circulación de las cepas por temporada, la carga de la gripe grave (que provoque la hospitalización) y proporcionar información sobre la efectividad de la vacuna para prevenir las hospitalizaciones asociadas con infección por gripe hasta que haya una tasa de cobertura vacunal suficiente en los países de la UE que participan.</p> | <p>Necesidad de contar con evidencia continua sobre la efectividad de la vacuna antigripal</p> | <p>En curso para vacunas antigripales autorizadas</p> | <p>Anualmente en los informes periódicos de seguridad tras la publicación de los resultados</p> |
| <p><u>JIVES</u>: Se está analizando una estrategia conjunta de los fabricantes en colaboración con la EMA y el ECDC.</p> | <p>Proyecto de investigación operativa centrado en la recolección de datos de efectividad de la vacuna comercial en Europa.</p> | <p>Factibilidad de IVE específico de marca, análisis conjunto público-privado de los resultados, comunicación de los resultados a un público no especializado.</p> | <p>En preparación durante 4 años (enero de 2016 a enero de 2020).</p> | <p>Anualmente en los informes periódicos de seguridad tras la publicación de los informes.</p> |

* Este programa no se implementó específicamente para QIV sino para las vacunas antigripales con licencia en general; se considera de respaldo.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.





1.4 Tabla de resumen de las medidas de minimización de riesgos

Tabla 4: Tabla de resumen de las medidas de minimización de riesgos

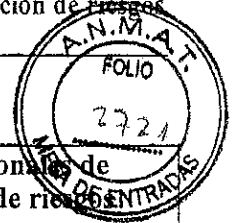
| Preocupación de seguridad | Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Medidas adicionales de minimización de riesgos |
|---|--|--|
| <p>Evento adverso de interés especial: Reacción anafiláctica</p> | <p>Texto del RCP abreviado: Sección 4.3 Contraindicación: <i>"Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1 o a alguno de los componentes que puedan estar presentes como trazas tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol 9"</i>. Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso: <i>"Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de un tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna."</i> Enlistado en la sección 4.8b: Hipersensibilidad, reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria, prurito, prurito generalizado, dermatitis alérgica, angioedema Enlistado en la sección 4.8c: Eventos adversos potenciales: <i>"...las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los estudios clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización y se pueden producir en las personas que reciban Vaxigrip Tetra: Reacciones alérgicas graves: shock, reacción alérgica, sarpullido, eritema generalizado..."</i></p> | <p>Ninguno</p> |





| Preocupación de seguridad | Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Medidas adicionales de minimización de riesgos |
|---|--|--|
| <p>Eventos adversos de interés especial: convulsiones (incluidas las febriles), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis (incluida la parálisis de Bell), vasculitis y trombocitopenia</p> | <p>Texto del RCP abreviado: Enlistado en la sección 4.8b: Trombocitopenia Enlistado en la sección 4.8c: Eventos adversos potenciales: "...las siguientes reacciones adversas se han informado con Vaxigrip durante los estudios clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización y pueden producirse en las personas que reciban Vaxigrip Tetra: Síndrome de Guillain-Barre (GBS), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomiélitis y vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con compromiso renal transitorio en algunos casos".</p> | <p>Ninguno</p> |
| <p>Uso fuera de la indicación autorizada en niños menores de 3 años de edad</p> | <p>Texto del RCP abreviado Sección 4.1 Indicación terapéutica: "Vaxigrip Tetra está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad o más..." Sección 4.2 Posología y método de administración: "Niños menores de 3 años: no se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Vaxigrip Tetra". Se adoptarán medidas para evitar confusiones entre la QIV y la TIV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicación de las diferencias entre la vacuna TIV y la vacuna QIV, incluida la mayor cobertura de cepas y la indicación restringida a ciertas edades de la vacuna QIV. • Acondicionamiento distintivo entre la vacuna TIV y la vacuna QIV para evitar el riesgo de confundir los productos. • La información sobre el | <p>Ninguno</p> |

ROXANA MONTEMILO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



| Preocupación de seguridad | Medidas rutinarias de minimización de riesgos | Medidas adicionales de minimización de riesgos |
|---------------------------|--|--|
| | número de lote se solicitará sistemáticamente si no se brinda al comienzo a fin de diferenciar la administración de la vacuna TIV y la vacuna QIV. | |

2 Elementos para un resumen público

2.1 ¿Qué es la gripe?

La gripe, también conocida como influenza, es una enfermedad muy común y contagiosa causada por un virus: *Myxovirus influenzae*. La infección sin complicaciones por lo general va acompañada por un inicio abrupto de fiebre (a veces de 39 °C a 40 °C) y por algunos de los siguientes síntomas, o todos: fatiga, dolor de cabeza, tos, dolor muscular y de las articulaciones, y escurrimiento nasal.

La gripe se produce en personas de todas las edades, incluso en personas sanas. Por lo general no es una enfermedad dañina pero puede causar una enfermedad grave, especialmente en los adultos mayores, las mujeres embarazadas, los niños de menos de 2 años, y las personas con ciertas enfermedades crónicas como asma, bronquitis crónica o enfermedades cardíacas, sin importar su edad, porque estos grupos de personas tienen riesgos mayores de sufrir complicaciones como neumonía, afecciones que ponen en peligro la vida e incluso la muerte. No obstante, incluso en personas sanas, la gripe puede causar una enfermedad considerable, por ejemplo cuando surge un nuevo virus de la gripe que es altamente infeccioso. Además, el efecto negativo de la enfermedad es alto si se tienen en cuenta las licencias por enfermedad, las alteraciones en la familia, la pérdida de productividad y los costos de atención sanitaria.

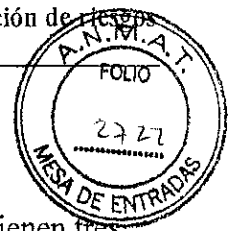
2.2 Resumen de los beneficios del tratamiento

La vacunación anual contra la gripe es el método más efectivo para prevenir la gripe estacional y sus complicaciones. Los medicamentos antivirales y los tratamientos para los síntomas de la gripe como los analgésicos y los medicamentos para la fiebre también pueden usarse para tratar la gripe cuando ya está enfermo (consulte con su médico).

Después de la vacunación, la protección contra la gripe dura generalmente de 6 a 12 meses, dependiendo de la respuesta de su cuerpo a la vacuna.

Dado que los dos tipos de virus (tipo A y tipo B) responsables de la gripe pueden cambiar de un año al otro, la composición de la vacuna también se debe actualizar todos los años. Por ello, cada año expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), o personas que colaboran con dicha organización, se reúnen y proponen recomendaciones de las cepas del virus de la gripe que se utilizarán en la composición de la vacuna de la próxima temporada.





Históricamente, las vacunas antigripales han sido trivalentes, lo que significa que contienen tres (tri-) virus distintos inactivados de la gripe para brindar protección contra la gripe: dos subtipos del virus de la gripe A y un virus de la gripe B. Vaxigrip® es una vacuna trivalente de este tipo. Desde 2001, han aparecido y cocirculado dos linajes (familias) diferentes del virus tipo B. Por lo tanto, a fin de aumentar la protección contra la gripe causada por los virus de tipo B, Sanofi Pasteur ha desarrollado una vacuna antigripal tetravalente que contiene cuatro (tetra-) virus distintos inactivados de la gripe: dos subtipos del virus de la gripe A y ambos linajes (familias) de las cepas B. QIV es una vacuna tetravalente de este tipo.

2.3 Cosas que se desconocen de los beneficios del tratamiento

Existe una necesidad constante de contar con información exacta y reciente sobre los efectos protectores de la vacuna antigripal en las poblaciones elegibles para recibir esta vacuna.

Dado que la gravedad de los brotes de gripe y la composición de la vacuna antigripal pueden variar de un año a otro, es importante evaluar continuamente los efectos protectores de la vacuna.

A fin de evaluar el efecto protector de las vacunas antigripales en el uso de rutina en la población general y en las poblaciones consideradas específicamente en riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la gripe, Sanofi Pasteur ha promovido el desarrollo de una Red Global de Vigilancia de la Gripe en Hospitales en varios países del mundo (España, China, Turquía, Brasil, la República Checa y la Federación Rusa). Este programa tiene la intención de documentar la carga de la gripe grave (que deriva en una hospitalización) y estimar los efectos protectores de la vacuna antigripal (la efectividad de la vacuna contra la gripe grave). Sanofi Pasteur y Sanofi Pasteur MSD también participan en un proyecto de investigación operativo colaborativo europeo entre varios fabricantes de vacunas focalizado en generar datos de efectividad específicos de marca en Europa.

Como con todas las vacunas, Vaxigrip® Tetra podría no proteger completamente a todas las personas que sean vacunadas.

2.4 Resumen de las preocupaciones de seguridad

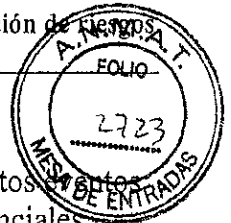
No se identificaron riesgos importantes con Vaxigrip® Tetra durante los estudios clínicos.

Tabla 5: Riesgos importantes identificados

| Riesgo | Qué se sabe | Capacidad de prevención |
|------------------|------------------|-------------------------|
| No es aplicable. | No es aplicable. | No es aplicable. |

Vaxigrip® (formulación trivalente) se utiliza desde hace más de 14 años y se han distribuido más de 1300 millones de dosis de esta vacuna en el mundo. Durante este uso posterior a la autorización, se observaron algunos eventos adversos y se consideró que eran riesgos importantes

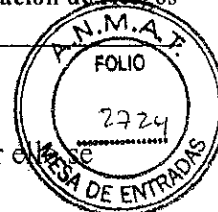




identificados o potenciales para Vaxigrip®. Dada la similitud entre la TIV y la QIV, estos eventos adversos se podrían producir con Vaxigrip® Tetra, y se considera que son riesgos potenciales importantes para esta vacuna.

Tabla 6: Riesgos potenciales importantes

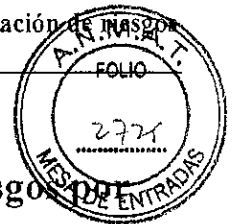
| Riesgo | Qué se sabe |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> En ocasiones raras, reacciones alérgicas que pueden provocar una emergencia médica en la que el sistema circulatorio no puede mantener un flujo adecuado de sangre a los diferentes órganos (shock). Dolor ubicado en la raíz nerviosa (neuralgia), ataques/convulsiones asociados con fiebre; trastornos del sistema nervioso que pueden provocar rigidez del cuello, confusión, adormecimiento, dolor y debilidad de las extremidades, pérdida del equilibrio, pérdida de los reflejos y parálisis de una parte o de todo el cuerpo (encefalomielitis, neuritis, síndrome de Guillain-Barré). Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar una erupción cutánea y en casos muy inusuales problemas renales temporales. | <p>Observados después de más de 14 años de uso de Vaxigrip® que corresponden a más de 1300 millones de dosis distribuidas en todo el mundo pero que no se han observado en los estudios clínicos con Vaxigrip® Tetra que incluyeron a 5745 sujetos, y que se consideran riesgos potenciales importantes.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> Disminución temporal del número de cierto tipo de partículas sanguíneas, llamadas plaquetas; un número bajo de estas partículas puede dar como resultado amoratamiento o sangrado excesivo (trombocitopenia transitoria). | <p>Se observó un caso de trombocitopenia transitoria relacionada con Vaxigrip® Tetra durante los estudios clínicos.</p> <p>Observados después de más de 14 años de uso de Vaxigrip® que corresponden a más de 1300 millones de dosis distribuidas en todo el mundo y que se consideran riesgos potenciales importantes.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> Uso fuera de la indicación autorizada (intencional o no intencional) en niños menores de 3 años de edad. | <p>Vaxigrip® Tetra está indicada para pacientes mayores de 3 años de edad. Como la vacuna antigripal trivalente actual del solicitante está indicada para utilizarse en mayores de 6 meses, se podría esperar un posible uso incorrecto de la vacuna antigripal tetravalente en pacientes de entre 6 meses y < 3 años de edad.</p> <p>Como los procesos de elaboración de ambas vacunas son muy similares, no se espera que se produzcan más eventos adversos tras la vacunación con la vacuna tetravalente.</p> |



Durante el desarrollo de Vaxigrip® Tetra, algunas poblaciones no se estudiaron y por ende se considera que hay información faltante en esta etapa del desarrollo.

Tabla 7: Información faltante

| Riesgo | Qué se sabe |
|--|---|
| Niños menores de 3 años de edad | Como los procesos de elaboración de Vaxigrip® Tetra y de Vaxigrip® son muy similares, no se espera que la vacunación con Vaxigrip® Tetra cause más eventos adversos que la vacunación con Vaxigrip® en el caso de utilizarse en niños menores de 3 años de edad. |
| Mujeres embarazadas y en período de lactancia | La experiencia reunida del uso en todo el mundo de la vacuna antigripal trivalente inactivada indica que la vacuna es segura para mujeres embarazadas y en período de lactancia. Los resultados obtenidos en estudios realizados en animales con Vaxigrip® Tetra no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos. |
| Los pacientes con inmunidad disminuida ya sea por sus antecedentes médicos o por medicación concomitante | La información sobre el uso de vacunas antigripales trivalentes inactivadas en pacientes con inmunidad reducida es limitada. Un estudio clínico realizado con Vaxigrip® en receptores con trasplante renal y que estaban recibiendo medicación que disminuía su inmunidad mostraron que la vacunación (con vacuna antigripal inactivada) es segura y bien tolerada. Otros estudios con vacunas antigripales trivalentes inactivadas de otros fabricantes mostraron que la vacuna era segura en pacientes con inmunidad reducida, como los pacientes VIH positivos. Al igual que con otras vacunas, se espera que los pacientes con inmunidad disminuida puedan presentar una respuesta reducida a Vaxigrip® Tetra. |
| Eficacia/efectividad de la vacuna | Como con todas las vacunas, Vaxigrip® Tetra podría no proteger completamente a todas las personas que sean vacunadas. Los datos sobre el efecto protector de la vacuna se obtendrán en un estudio clínico realizado en niños de 6 a 35 meses (GQM05). Una vez comercializada la vacuna, La Red Global de Vigilancia de la Gripe en Hospitales podrá brindar información sobre la efectividad de la vacuna antigripal en varios países del mundo (España, China, Turquía, Brasil, la República Checa y la Federación Rusa) a la espera de que haya suficiente cobertura vacunal. Además, se está preparando la iniciativa conjunta de los fabricantes europeos de vacunas. |



3 Resumen de medidas adicionales para minimización de riesgos y preocupaciones de seguridad

Dado que el proceso de elaboración de Vaxigrip® Tetra se desarrolló con base en el que se utiliza para Vaxigrip®, los más de 14 años de datos provenientes de más de 1300 millones de dosis distribuidas en el mundo con Vaxigrip® se consideran datos de respaldo cuando se trata de prever el perfil de seguridad de Vaxigrip® Tetra.

Con base en los datos disponibles para Vaxigrip® Tetra and Vaxigrip®, las actividades de rutina de farmacovigilancia y de minimización de riesgos se consideran suficientes; no se consideró necesario solicitar medidas adicionales de minimización de riesgos para Vaxigrip® Tetra”.

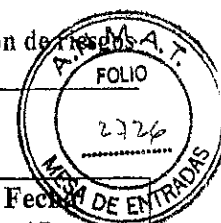
4 Plan de desarrollo posterior a la autorización planificado

4.1 Lista de estudios del plan de desarrollo posterior a la autorización

Tabla 8: Lista de estudios del plan de desarrollo posterior a la autorización

| Estudio/actividad (incluido el número de estudio) | Objetivos | Preocupaciones de seguridad/cuestiones de eficacia que se abordan | Estado | Fecha planificada para la presentación de los resultados finales |
|---|---|---|--|--|
| GQM05: Estudio de eficacia e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños sanos de 6 a 35 meses (estudio aleatorizado, con doble ciego, controlado con placebo) | Evaluar la eficacia respecto del placebo, la inmunogenicidad y el perfil de seguridad | Información faltante sobre la eficacia en niños | En curso | Se desconoce |
| Programa de respaldo: Red Global de Vigilancia de la Gripe (GIHSN): estudio prospectivo, de casos y controles, realizado en hospitales, en diferentes países y diferentes temporadas (sin datos específicos de Sanofi Pasteur)* | Documentar la circulación de las cepas por temporada, la carga de la gripe grave (que provoque la hospitalización) y brindar información sobre la efectividad de la vacuna para | Necesidad de contar con evidencia continua sobre la efectividad de la vacuna antigripal | En curso para vacunas antigripales autorizadas | Anualmente en los informes periódicos de seguridad tras la publicación de los resultados |





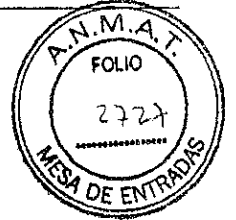
| Estudio/actividad (incluido el número de estudio) | Objetivos | Preocupaciones de seguridad/cuestiones de eficacia que se abordan | Estado | Fecha planificada para la presentación de los resultados finales |
|---|--|---|--|--|
| | prevenir las hospitalizaciones asociadas con infección por gripe a la espera de una tasa de cobertura vacunal suficiente en los países de la UE. | | | |
| Programa de respaldo: JIVES: Se está analizando una estrategia conjunta de los fabricantes europeos en colaboración con la EMA y el ECDC. | Proyecto de investigación operativa centrado en la recolección de datos de efectividad de la vacuna comercial. | Factibilidad de IVE específico de marca, análisis conjunto público-privado de los resultados, comunicación de los resultados a un público no especializado. | En preparación durante 4 años (enero de 2016 a enero de 2020). | Anualmente en los informes periódicos de seguridad. |

* Este programa no se implementó específicamente para Vaxigrip® Tetra sino para las vacunas antigripales con licencia en general; se considera de respaldo.

4.2 Estudios que son una condición para la autorización de comercialización

No es aplicable.





5 Resumen de cambios del plan de manejo de riesgos a lo largo del tiempo

Tabla 9: Cambios importantes del plan de administración de riesgos en el tiempo

| Versión | Fecha | Preocupación de seguridad | Comentarios |
|---------|-----------------------|--|------------------|
| 3.0 | 31 JUL 2015 | <u>Riesgos identificados:</u> Ninguno | No es aplicable. |
| | | <u>Riesgos potenciales:</u> Eventos adversos de interés especial: <ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica • Convulsiones (incluidas las febriles) • Síndrome de Guillain-Barré • Encefalitis/mielitis • Neuritis (incluida la parálisis de Bell) • Vasculitis • Trombocitopenia Uso fuera de la indicación autorizada en niños menores de 3 años de edad | |
| | | EA no esperados muy raros que no se pudieron identificar durante el desarrollo clínico En el momento de redactar esta versión del RMP, QIV no se había estudiado en: <ul style="list-style-type: none"> • Niños menores de 3 años de edad • Mujeres embarazadas y en período de lactancia • Pacientes inmunodeprimidos Eficacia/efectividad de la vacuna | |
| 2.0 | 25 de octubre de 2013 | <u>Riesgos identificados:</u> Ninguno | No es aplicable. |
| | | <u>Riesgos potenciales:</u> Eventos adversos de interés especial: <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anafilaxia • Síndrome de Guillain-Barré • Convulsiones (incluidas las febriles) | |





| Versión | Fecha | Preocupación de seguridad | Comentarios |
|---------|--|--|------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis (incluida la parálisis de Bell) • Encefalitis/mielitis • Vasculitis Uso fuera de la indicación autorizada en niños menores de 9 años de edad <u>Información faltante:</u> EA no esperados muy raros que no se pudieron identificar durante el desarrollo clínico En el momento de redactar esta versión del RMP, QIV no se había estudiado en: <ul style="list-style-type: none"> • Niños menores de 9 años de edad • Mujeres embarazadas y en período de lactancia • Pacientes inmunodeprimidos • Pacientes con comorbilidades, subpoblaciones con polimorfismos genéticos o pacientes de diferentes orígenes étnicos Eficacia/efectividad de la vacuna | |
| 1.0 | 31 de enero de 2012 (solicitud de autorización de comercialización previa retirada por el solicitante) | <u>Riesgos identificados:</u> Ninguno <u>Riesgos potenciales:</u> Eventos adversos de interés especial: <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anafilaxia • Síndrome de Guillain-Barré • Convulsiones (incluidas las febriles) • Neuritis (incluida la parálisis de Bell) • Encefalitis/mielitis • Vasculitis | No es aplicable. |

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



| Versión | Fecha | Preocupación de seguridad | Comentarios |
|---------|-------|---|-------------|
| | | <p><u>Información faltante:</u> EA no esperados muy raros que no se pudieron identificar durante el desarrollo clínico En el momento de redactar esta versión del RMP, QIV no se había estudiado en:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mujeres embarazadas y en período de lactancia• Pacientes inmunodeprimidos• Pacientes con comorbilidades, subpoblaciones con polimorfismos genéticos o pacientes de diferentes orígenes étnicos Eficacia/efectividad de la vacuna | |





Lista de referencias

- 1 Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU, 10 April 2014, EMA/PRAC/222346/2014
- 2 Letter 12th of December 2014 from EMA/Emil Cochino





PARTE VII: Anexos

| | |
|--|--|
| Principio activo (DCI o nombre genérico): | 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) |
| Grupo farmacoterapéutico (código ATC): | Sustancias antiinfecciosas de uso sistémico – vacunas – vacunas virales – vacunas antigripales – virus fraccionados e inactivados o antígeno de superficie de la gripe (J07BB02) |
| Nombre de los titulares o de los solicitantes de la autorización de comercialización: | Sanofi Pasteur SA Sanofi Pasteur MSD |
| Número de productos medicinales a los que se refiere este RMP: | uno |
| Producto(s) relacionado(s): | Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado) |
| N.º de documento | RA_0610414 |

Punto de bloqueo de datos para este RMP

30/ABR/2015

Versión número

3.0

Fecha de autorización final 29/JUL/2015

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
 SANOFI PASTEUR S. A.

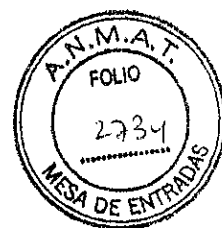




Índice

- Anexo 1.** Interfaz EudraVigilance
- Anexo 2.** RCP abreviado y prospecto
- Anexo 3.** Autorización de comercialización mundial por país (incluyendo el AEE)
- Anexo 4.** Resumen del programa de estudios clínicos en curso y terminados
- Anexo 5.** Resumen del programa de estudios farmacoepidemiológicos en curso y terminados
- Anexo 6.** Protocolos para estudios propuestos y en curso en las categorías 1-3 de la sección "Tabla de Resumen de actividades de farmacovigilancia adicionales", parte III del RMP
- Anexo 7.** Formas de seguimiento de eventos adversos específicos
- Anexo 8.** Protocolos para los estudios propuestos y en curso, parte IV del RMP
- Anexo 9.** Nuevos informes disponibles de estudios para las partes III y IV del RMP
- Anexo 10.** Detalles de las medidas propuestas para minimización de riesgos adicionales (si corresponde)
- Anexo 11.** Modelo de las medidas adicionales propuestas para minimización de riesgos (si corresponde)
- Anexo 12.** Otros datos de respaldo (incluyendo material de referencia)





Anexo 1. Interfaz Eudravigilance



No se aplica ya que el producto se encuentra en un procedimiento descentralizado.



