



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-1-0047-2002-000675-20-3

VISTO el EX-1-0047-2002-000675-20-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR, solicita el cambio de cepas y la autorización de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ISTIVAC 4/ vacuna antigripal inactivada de virus fraccionados, Forma farmacéutica: Suspensión inyectable, aprobada por Certificado N° 58.593.

Que los proyectos presentados se encuentran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable en el cambio de cepa y cumplimenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la formulación de las vacunas antigripales del Hemisferio Sur para la temporada 2021 también confirmado por el Comité Australiano de Vacunas (AIVC) de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Australia (Therapeutics Goods Administration- TGA).

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SANOFI PASTEUR, el cambio de cepas, nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada ISTIVAC 4/ vacuna antigripal inactivada de virus fraccionados, cuyas cepas quedarán integradas por recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para la temporada 2021 en el hemisferio sur por las consignadas en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2020-88149112-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2020-88132009 -APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-88131921 -APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-88131811-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-1-0047-2002-000675-20-3

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma SANOFI PASTEUR la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.593 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: ISTIVAC 4/ vacuna antigripal inactivada de virus fraccionados.

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cepas	<p>Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS para el hemisferio sur para la Temporada actual, cada dosis de 0,5 ml contiene Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*:</p> <p>A/ (H1N1).....15 mcg HA**</p> <p>A/ (H3N2)..... 15 mcg HA**</p> <p>B/ (linaje Yamagata) 15 mcg HA**</p> <p>B/ (linaje Victoria) 15 mcg HA**</p> <p>* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos.</p> <p>** hemaglutinina.</p> <p>TEMPORADA 2020</p>	<p>Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS para el hemisferio sur para la Temporada 2021, cada dosis de 0,5 ml contiene Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*</p> <p>A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09-cepa análoga (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) 15 microgramos de HA**;</p> <p>A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)- cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208) 15 microgramos de HA**;</p> <p>B/Washington/02/2019), cepa análoga (B/Washington/02/2019,</p>

		<p>tipo salvaje) 15 microgramos de HA*; B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje) 15 microgramos de HA*;</p> <p>* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos.</p> <p>** hemaglutinina</p> <p>TEMPORADA 2021</p>
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-1-0047-2002-000675-20-3



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO SANOFI 1-47-2002-000675-20-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.17 14:32:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.17 14:32:01 -03:00

ISTIVAC4
VACUNA ANTIGRI PAL TETRAVALENTE (INACTIVADA, DE VIRUS FRACCIONADOS)

Temporada 2021
Suspensión inyectable en jeringa prellenada
Vía Intramuscular o Subcutánea

1 jeringa prellenada monodosis (0,5 ml) con aguja acoplada

Industria de origen: Francesa

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS para el Hemisferio Sur para la Temporada 2021, cada dosis de 0,5 ml contiene Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/2570/2019, IVR-215)15 mcg HA**
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)15 mcg HA**
B/Washington/02/2019 - cepa análoga (B/Washington/02/2019, tipo salvaje)15 mcg HA**
B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje)15 mcg HA**

* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos.

** hemaglutinina.

Excipientes:

Solución tampón: cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico dihidratado, fosfato monopotásico, agua para inyectables.

ISTIVAC4 puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina, trazas de neomicina, formaldehído y octoxinol-9, utilizados durante el proceso de fabricación (ver la sección CONTRAINDICACIONES).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto.

Indicada en la prevención de la gripe

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

PERÍODO DE VIDA ÚTIL:

Utilizar solo hasta la fecha autorizada que figura en la caja

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
CERTIFICADO N° 58.593

Elaborada en Francia por:

SANOFI PASTEUR

Parc Industriel d'Incarville - 27100 - VAL DE REUIL - FRANCIA

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard industriel Zone Industrielle - 76580 - LE TRAIT - FRANCIA

Importado por:

SANOFI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640) Martínez - Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar - Provincia de Buenos Aires

ARG HS 2021

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°

Nota: este texto se repetirá en los envases conteniendo 10 y 20 jeringas prellenadas monodosis (0,5 ml) con aguja acoplada y en los envases conteniendo 1, 10 ó 20 jeringas prellenadas monodosis (0,5 ml) sin aguja.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SANOFI 1-47-000675-20-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.17 13:57:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.17 13:57:48 -03:00

ISTIVAC4
VACUNA ANTIGRI PAL TETRAVALENTE (INACTIVADA, DE VIRUS FRACCIONADOS)

Temporada 2021
Suspensión inyectable en jeringa prellenada
Vía Intramuscular o Subcutánea

Industria de origen: Francesa

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS para el Hemisferio Sur para la Temporada 2021, cada dosis de 0,5 ml contiene Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/2570/2019, IVR-215)15 mcg HA**
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)15 mcg HA**
B/Washington/02/2019 - cepa análoga (B/Washington/02/2019, tipo salvaje)15 mcg HA**
B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje)15 mcg HA**

* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos.

** hemaglutinina.

Excipientes:

Solución tampón: cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico dihidratado, fosfato monopotásico, agua para inyectables.

ISTIVAC4 puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina, trazas de neomicina, formaldehído y octoxinol-9, utilizados durante el proceso de fabricación (ver la sección CONTRAINDICACIONES).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inmunización activa contra los virus de influenza tipos A y B.

DESCRIPCIÓN:

Suspensión inyectable en jeringa prellenada.

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

INDICACIONES:

ISTIVAC4 está indicada para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna para:

- la inmunización activa de adultos, incluyendo las mujeres embarazadas y los niños a partir de 6 meses de edad.
- la protección pasiva de bebés de menos de 6 meses de edad y nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

ISTIVAC4 debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

- Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.
En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.
- Bebés de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de ISTIVAC4 (inmunización activa). No se dispone de ningún dato.
Con respecto a la protección pasiva, una dosis de 0,5 ml administrada a una mujer embarazada puede proteger a los bebés desde el nacimiento hasta cerca de los 6 meses de edad: sin embargo, puede que no todos los bebés estén protegidos (ver sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Forma de administración:

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

Para consultar las instrucciones de la preparación del medicamento antes de la administración, ver a continuación, la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de usar.

Agitar antes de usar. Antes de administrar, verifique el contenido visualmente.

La vacuna no debe usarse si hay partículas extrañas en la suspensión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Incompatibilidades:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna antigripal, código ATC: J07BB02.

Mecanismo de acción:

ISTIVAC4 proporciona una inmunización activa contra cuatro cepas virales de la gripe (dos subtipos A y dos tipos B) contenidos en la vacuna.

ISTIVAC4 induce la producción de anticuerpos humorales dirigidos contra las hemagglutininas en 2 a 3 semanas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

No existe ninguna correlación entre las tasas específicas de los títulos de anticuerpos después de la vacunación con las vacunas antigripales inactivadas, según lo medido por la inhibición de la hemagglutinación (IHA) y la protección contra la gripe, pero se utilizaron los títulos de anticuerpos IHA como medida de la actividad vacunal. En estudios en humanos, los títulos de anticuerpos IHA $\geq 1:40$ se asociaron a una protección contra la gripe hasta en el 50 % de los sujetos.

Dado que los virus de la gripe están en evolución constante, las cepas virales seleccionadas para las vacunas son revisadas por la OMS cada año.

No se ha estudiado la revacunación anual con **ISTIVAC4**. Sin embargo, según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, se recomienda la vacunación anual contra la gripe dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus de la gripe en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Eficacia de ISTIVAC4:

Población pediátrica:

- **Niños de 6 a 35 meses de edad (inmunización activa):**

Se realizó un estudio aleatorizado contra placebo en 4 regiones (África, Asia, América Latina y Europa) sobre 4 temporadas gripales, en más de 5.400 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis (0,5 ml) de **ISTIVAC4** (N=2.722), o un placebo (N=2.717) con 28 días de intervalo para evaluar la eficacia de **ISTIVAC4** en la prevención de la gripe biológicamente confirmada, causada por una cepa A y/o B, cualquiera que sea, y causada por cepas similares a las de la vacuna (determinadas por secuenciación).

La gripe biológicamente confirmada se definió como un síndrome pseudogripal [aparición de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (que persiste al menos 24 horas) al mismo tiempo que al menos uno de los síntomas siguientes: tos, congestión nasal, rinorrea, faringitis, otitis, vómito o diarrea], biológicamente confirmado por la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa [RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*)] y/o por cultivo viral.

Tabla 1: tasa de ataque de la gripe y eficacia de ISTIVAC4 contra la gripe biológicamente confirmada en niños de 6 a 35 meses de edad

	ISTIVAC4 (N=2.584)		Placebo (N=2.591)		Eficacia
	n	Tasa de ataque de la gripe (%)	n	Tasa de ataque de la gripe (%)	% (IC bilateral a 95 %)
Gripe biológicamente confirmada causada por :					
- Cualquier gripe de tipo A o B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24 ; 61,66)
- Cepas virales similares a las que contiene la vacuna	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93 ; 81,03)

N : número de niños analizados (población total)

n : número de niños que cumplen los criterios enumerados

IC : intervalo de confianza

Además, un análisis complementario predefinido demostró que **ISTIVAC4** prevenía 56,6% (IC de 95%: 37,0; 70,5) de gripes graves confirmadas biológicamente debidas a cualquier cepa, y 71,7 % (IC de 95 %: 43,7; 86,9) de gripes graves confirmadas biológicamente debidas a cepas similares a las de la vacuna. Por otro lado, los sujetos que recibieron **ISTIVAC4** tuvieron 59,2 % (IC de 95 %: 44,4; 70,4) menos de riesgo de presentar una gripe que necesita consulta médica que los sujetos que recibieron el placebo.

Las gripes graves confirmadas biológicamente se definieron como síndromes pseudogripales

biológicamente confirmados por RT-PCR y/o cultivo viral con al menos uno de los siguientes elementos:

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

- y/o al menos un síntoma significativo de síndrome pseudogripal que impide la actividad cotidiana (tos, congestión nasal, rinorrea, faringitis, otitis, vómito, diarrea),
- y/o uno de los eventos siguientes: otitis media aguda, infección aguda de las vías respiratorias inferiores (neumonía, bronquiolitis, bronquitis, crup), hospitalización.

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

Según las respuestas inmunitarias observadas en niños de 3 a 8 años de edad, la eficacia de **ISTIVAC4** en esta población debería ser al menos similar a la eficacia observada en los niños de 6 a 35 meses (ver "Niños de 6 a 35 meses de edad" anteriormente e "Inmunogenicidad de **ISTIVAC4**" a continuación).

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

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

No se ha estudiado la eficacia en los bebés nacidos de mujeres que recibieron una sola dosis de 0,5 ml de **ISTIVAC4** durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. Sin embargo, la eficacia en bebés nacidos de mujeres que recibieron una sola dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal trivalente inactivada (Vaxigrip) durante el segundo o tercer trimestre de embarazo se ha demostrado durante los estudios clínicos y puede extrapolarse a **ISTIVAC4**.

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

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

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

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

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

* Vacuna contra el meningococo

N: número de mujeres embarazadas incluidas en el análisis

n: número de sujetos que presentan una gripe biológicamente confirmada

IC: intervalo de confianza

Durante los mismos estudios clínicos de fase IV, aleatorizados y controlados realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica, 4530 bebés de 4898 (92%) nacidos de mujeres que recibieron Vaxigrip (vacuna antigripal trivalente) durante el segundo o el tercer trimestre de embarazo, y 4532 bebés de 4868 (93%) nacidos de mujeres que recibieron un placebo o una vacuna de control (vacuna conjugada tetravalente contra el meningococo) durante el segundo o tercer trimestre de embarazo (ver Tabla 3) fueron seguidos hasta los 6 meses de edad aproximadamente.

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

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

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

* Vacuna contra el meningococo

N: número de bebés incluidos en el análisis.

n: número de sujetos que presentan una gripe biológicamente confirmada

IC: intervalo de confianza

Los datos de eficacia indican una disminución con el tiempo, después del nacimiento, de la protección de los bebés nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.

Durante el estudio clínico realizado en Sudáfrica, la eficacia de la vacuna fue más elevada en los bebés de 8 semanas de edad o menos (85,8 % [IC 95 % : 38,3 ; 98,4]) y disminuyó con el tiempo; la eficacia de la vacuna fue de 25,5 % (IC 95 % : -67,9 ; 67,8) en bebés de 8 a 16 semanas de edad y de 30,4 % (IC 95 % : -154,9 ; 82,6) en bebés de 16 a 24 semanas de edad.

Durante el estudio clínico realizado en Mali, la eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada tendía igualmente a ser más elevada en bebés durante los primeros cuatro meses después del nacimiento, con una eficacia menor durante el 5º mes y un descenso marcado durante el 6º mes en el que la protección ya no es evidente.

La prevención de la gripe solo puede esperarse si los bebés son expuestos a las cepas incluidas en la vacuna administrada a la madre.

Inmunogenicidad de ISTIVAC4:

Estudios clínicos realizados en adultos de 18 a 60 años de edad, en personas de más de 60 años de edad, en niños de 3 a 8 años de edad y en niños de 6 a 35 meses de edad evaluaron la respuesta inmunitaria de **ISTIVAC4** con respecto a la media geométrica de los títulos (MGT) de anticuerpos IHA en el día 21 (para los adultos) y en el día 28 (para los niños), el índice de seroconversión IHA (multiplicación por 4 del valor inverso del título o aumento de un título indetectable [<10] hasta obtener un valor inverso del título ≥ 40) y la MGIT IHA (títulos posteriores/previos a la vacunación).

Un estudio clínico realizado en adultos de 18 a 60 años de edad y en niños de 9 a 17 años de edad describió la respuesta inmunitaria de **ISTIVAC4** con respecto a la MGT de anticuerpos IHA en el día 21. Otro estudio clínico realizado en niños de 9 a 17 años de edad describió la respuesta inmunitaria de **ISTIVAC4**.

Un estudio clínico realizado en mujeres embarazadas describió la respuesta inmunitaria producida con **ISTIVAC4** con respecto a MGT en anticuerpos IHA en el día 21, la tasa de seroconversión de IHA y la MGIT IHA después de una dosis administrada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. En este estudio, la transferencia transplacentaria se evaluó mediante las MGT en anticuerpos IHA de la sangre materna, la sangre del cordón umbilical y el cociente de la sangre de cordón umbilical/sangre materna, en el parto.

ISTIVAC4 indujo una respuesta inmunitaria significativa contra las 4 cepas gripales que contiene la vacuna.

Adultos y personas mayores:

En total, 832 adultos de 18 a 60 años de edad y 831 personas de más de 60 años de edad fueron evaluadas en cuanto a la respuesta inmunitaria después de haber recibido una dosis de **ISTIVAC4**.

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

Tabla 4: resultados de inmunogenicidad en adultos de 18 a 60 años de edad y en personas de más de 60 años de edad

Cepa antigénica	18 a 60 años N=832	Más de 60 años N=831
MGT (IC al 95 %)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	608 (563 ; 657)	219 (199 ; 241)
A (H3N2)	498 (459 ; 541)	359 (329 ; 391)
B (Victoria)	708 (661 ; 760)	287 (265 ; 311)
B (Yamagata)	1715 (1607 ; 1830)	655 (611 ; 701)
% de SC (IC al 95 %) ^(c)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	64,1 (60,7 ; 67,4)	45,6 (42,1 ; 49,0)
A (H3N2)	66,2 (62,9 ; 69,4)	47,5 (44,1 ; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7 ; 74,0)	45,2 (41,8 ; 48,7)

B (Yamagata)	63,7 (60,3 ; 67,0)	42,7 (39,3 ; 46,2)
MGIT (IC al 95 %) ^(d)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	9,77 (8,69 ; 11,0)	4,94 (4,46 ; 5,47)
A (H3N2)	10,3 (9,15 ; 11,5)	5,60 (5,02 ; 6,24)
B (Victoria)	11,6 (10,4 ; 12,9)	4,61 (4,18 ; 5,09)
B (Yamagata)	7,35 (6,66 ; 8,12)	4,11 (3,73 ; 4,52)

N= número de sujetos para los que están disponibles los datos sobre el criterio de valoración considerado

MGT: media geométrica de los títulos; IC: intervalo de confianza;

^(a) N=833 para el grupo de 18-60 años

^(b) N=832 para el grupo de más de 60 años

^(c) SC: seroconversión o aumento significativo: para los sujetos con un título previo a la vacunación < 10 (1/dil), proporción de sujetos con un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil) y para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥ 10 (1/dil), proporción de sujetos con un aumento de 4 veces o más del título previo al título posterior a la vacunación

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

Mujeres embarazadas y transferencia transplacentaria

En total, 230 mujeres embarazadas recibieron ISTIVAC4 durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo (entre 20 a 32 semanas de embarazo).

En la tabla 5 se presentan los resultados de inmunogenicidad mediante el método de IHA en mujeres embarazadas, 21 días después de la vacunación con ISTIVAC4.

Tabla 5: Resultados de inmunogenicidad mediante el método de IHA en mujeres embarazadas, 21 días después de la vacunación con ISTIVAC4

Cepa de antígeno	ISTIVAC4 N=216
MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	525 (466; 592)
A (H3N2) *	341 (286; 407)
B1 (Victoria) *	568 (496; 651)
B2 (Yamagata) *	993 (870; 1134)
≥4 veces más n (%) ^(a)	
A (H1N1) *	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2) *	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria) *	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata) *	59,7 (52,9; 66,3)
MGIT (IC del 95 %) ^(b)	
A (H1N1) *	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2) *	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria) *	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata) *	6,26 (5,12; 7,65)

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

Tabla 6: Análisis descriptivo de inmunogenicidad mediante el método de IHA para ISTIVAC4 en el parto

Cepa de antígenos	ISTIVAC4 N=178
BL03M (sangre materna) MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	304 (265; 349)
A (H3N2) *	178 (146; 218)
B1 (Victoria) *	290 (247; 341)
B2 (Yamagata) *	547 (463; 646)
BL03B (sangre del cordón umbilical) MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	576 (492; 675)

A (H3N2) *	305 (246; 379)
B1 (Victoria) *	444 (372; 530)
B2 (Yamagata) *	921 (772; 1099)
Transferencia transplacentaria: BL03B/BL03M§ MGT (IC del 95 %)	
A (H1N1) *	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2) *	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria) *	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata) *	1,69 (1,54; 1,85)

N=número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración considerado: mujeres que recibieron Istivac4, que dieron a luz al menos 2 semanas después de la inyección, con sangre del cordón umbilical y sangre materna disponibles en el parto.

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

§ Si una madre tiene X bebés, los valores de sus títulos se cuentan X veces

En el parto, el nivel más alto de anticuerpos en la muestra del cordón comparado con la muestra de sangre materna concuerda con la transferencia transplacentaria de anticuerpos de la madre al feto después de la vacunación de mujeres con ISTIVAC4 durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Estos datos coinciden con la protección pasiva demostrada en lactantes desde el nacimiento hasta aproximadamente los 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo con Vaxigrip en estudios realizados en Mali, Nepal y Sudáfrica (véase la subsección Eficacia de ISTIVAC4).

Población pediátrica:

- Niños de 9 a 17 años de edad:

En un total de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de **ISTIVAC4**, la respuesta inmunitaria dirigida contra las 4 cepas contenidas en la vacuna fue similar a la respuesta inmunitaria inducida en adultos de 18 a 60 años de edad.

- Niños de 6 meses a 8 años de edad:

Un total de 863 niños de 3 a 8 años de edad recibieron ya sea una o dos dosis de **ISTIVAC4**, en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

Los niños que recibieron un esquema de una o dos dosis de **ISTIVAC4** presentaron una respuesta inmunitaria similar después de la última dosis de cada uno de los esquemas.

Además de la eficacia de **ISTIVAC4**, la inmunogenicidad de dos dosis de 0,5 ml de **ISTIVAC4**, fue evaluada 28 días después de la última inyección de **ISTIVAC4**, por medio del método IHA en 341 niños de 6 a 35 meses de edad.

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

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

Cepa antigénica	6-35 meses N=341	3-8 años N=863
MGT (IC a 95 %)		
A (H1N1)	641 (547 ; 752)	971 (896 ; 1052)
A (H3N2)	1071 (925 ; 1241)	1568 (1451 ; 1695)
B (Victoria)	623 (550 ; 706)	1050 (956 ; 1154)
B (Yamagata) ^(a)	1010 (885 ; 1153)	1173 (1078 ; 1276)
% de SC (IC a 95 %) ^(b)		
A (H1N1)	90,3 (86,7 ; 93,2)	65,7 (62,4 ; 68,9)
A (H3N2)	90,3 (86,7 ; 93,2)	64,8 (61,5 ; 68,0)
B (Victoria)	98,8 (97,0 ; 99,7)	84,8 (82,3 ; 87,2)
B (Yamagata) ^(a)	96,8 (94,3 ; 98,4)	88,5 (86,2 ; 90,6)
MGIT (IC a 95 %) ^(c)		
A (H1N1)	36,6 (30,8 ; 43,6)	6,86 (6,24 ; 7,53)
A (H3N2)	42,6 (35,1 ; 51,7)	7,49 (6,72 ; 8,35)
B (Victoria)	100 (88,9 ; 114)	17,1 (15,5 ; 18,8)
B (Yamagata) ^(a)	93,9 (79,5 ; 111)	25,3 (22,8 ; 28,2)

N= número de sujetos para los que están disponibles los datos sobre el criterio de valoración considerado

MGT: media geométrica de los títulos; IC: intervalo de confianza;

^(a) N=862 para el grupo de 3-8 años

^(b) SC: seroconversión o aumento significativo: para los sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil), proporción de sujetos con un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil) y para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1/dil), proporción de sujetos con un aumento de 4 veces o más del título posterior a la vacunación

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

Estos datos de inmunogenicidad aportan información adicional que respalda los datos de eficacia disponibles en esta población (ver "Eficacia de ISTIVAC4").

Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de estudios convencionales de toxicología local y administración repetida, de toxicología en las funciones de reproducción y desarrollo y de farmacología de seguridad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes incluidos en la sección COMPOSICIÓN o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Trazabilidad

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

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

ISTIVAC4 no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

ISTIVAC4 tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Como con todas las vacunas, la vacunación con **ISTIVAC4** puede no proteger a todas las personas vacunadas.

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

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

Interferencia con pruebas serológicas:

Ver a continuación la Sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios de interacciones con **ISTIVAC4**.

Con base en la experiencia clínica adquirida con la Vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur, **ISTIVAC4** puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.

La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo

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

ISTIVAC4 puede usarse en todas las etapas del embarazo.

Los datos de seguridad disponibles para las vacunas antigripales inactivadas son más importantes para el segundo y el tercer trimestre que para el primer trimestre del embarazo.

Los datos mundiales de utilización de vacunas antigripales inactivadas, incluyendo **Istivac4** y **Vaxigrip** (vacuna antigripal trivalente inactivada), no indican anomalías para el feto ni la madre que se puedan atribuir a la vacuna. Esto concuerda con los resultados observados en un estudio clínico en el que se administraron **Istivac4** y **Vaxigrip** a mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre (230 embarazos expuestos y 231 nacimientos vivos para **Istivac4** y 116 embarazos expuestos y 119 nacimientos vivos para **Vaxigrip**).

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

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

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

Para más información, ver las secciones REACCIONES ADVERSAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Un estudio realizado en animales con **ISTIVAC4** no reveló efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal o el desarrollo posnatal precoz.

Lactancia:

ISTIVAC4 puede administrarse durante la lactancia.

Fertilidad:

No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Un estudio realizado en animales con **ISTIVAC4** no reveló efectos nocivos sobre la fertilidad en hembras.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de **ISTIVAC 4** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

REACCIONES ADVERSAS:

a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de **ISTIVAC4** se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de **ISTIVAC4**, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de **ISTIVAC4** en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1.614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de **ISTIVAC4**.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8% y 56,5% en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8% en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8%), mialgia (23%) y malestar (19,2%),
- En las personas mayores: cefalea (15,6%) y mialgia (13,9%),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1%), cefalea (24,7%), malestar (20,3%) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7%),
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7%), mialgia (28,5%), cefalea (25,7%), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4%), induración en el lugar de la inyección (16,4%), escalofríos (11,2%).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4%) y eritema en el lugar de la inyección (17,2%),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9 %) y mialgia (11,6 %).

Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con **ISTIVAC4** durante ensayos clínicos– y la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo.

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

Muy frecuente ($\geq 1/10$);

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy rara (<1/10.000).

Frecuencia indeterminada (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han notificado reacciones adversas después de la comercialización de **ISTIVAC4** de manera espontánea. Como estas reacciones se han notificado de manera voluntaria de poblaciones de tamaño indeterminado, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable.

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

Adultos y personas mayores:

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

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

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

⁽¹⁾ En adultos

⁽²⁾ Poco frecuente en personas mayores

⁽³⁾ Rara en adultos

⁽⁴⁾ En personas mayores

⁽⁵⁾ Rara en personas mayores

⁽⁶⁾ Frecuente en personas mayores

Población pediátrica:

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

- los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de **ISTIVAC4** y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de **ISTIVAC4** en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo(*).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Reacciones alérgicas, incluidas las anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos psiquiátricos	
Gemidos ⁽²⁾ , agitación ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas	Muy frecuente
Sensación de vértigo ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, vómitos ⁽²⁾ , dolor en la zona abdominal superior ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

Mialgias	Muy frecuente
Artralgias ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar, escalofríos ⁽³⁾ Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ⁽³⁾ , induración en el lugar de la inyección ⁽³⁾	Muy frecuente
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga ⁽²⁾ Calor en el lugar de la inyección ⁽²⁾ , prurito en el lugar de la inyección ⁽⁴⁾	Poco frecuente

⁽¹⁾ Informada en un niño de 3 años de edad ⁽²⁾ Informados en niños de 3 a 8 años de edad
⁽³⁾ Frecuentes en niños de 9 a 17 años de edad ⁽⁴⁾ Informados en niños de 9 a 17 años de edad

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

- datos que provienen de 1.614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de **ISTIVAC4**
- los datos provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización en todo el mundo(*).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa	Rara
Reacciones anafilácticas	Indeterminada*
Trastornos del sistema nervioso	
Cefaleas ⁽¹⁾	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos ⁽²⁾	Muy frecuente
Diarreas	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgias ⁽³⁾	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Irritabilidad ⁽⁴⁾ , pérdida del apetito ⁽⁴⁾ , llanto anormal ⁽⁵⁾ , malestar ⁽³⁾ , fiebre, somnolencia ⁽⁵⁾ Dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes
Escalofríos ⁽¹⁾ Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuentes
Síndrome pseudogripal Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección	Raras

⁽¹⁾ Informados en niños de 24 meses de edad y más ⁽²⁾ Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más
⁽³⁾ Raros en niños de menos de 24 meses de edad ⁽⁴⁾ Raros en niños de 24 meses de edad y más
⁽⁵⁾ Informados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de **ISTIVAC4** fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.

Los eventos adversos siguientes se notificaron después de la comercialización de Vaxigrip. No se ha establecido una relación causal con **ISTIVAC4**.

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

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

Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de **ISTIVAC4** observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general.

Además, los estudios realizados con la Vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de la Vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur en estas poblaciones.

Mujeres embarazadas:

Durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip en Sudáfrica y Mali en mujeres embarazadas (ver secciones FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS), las frecuencias de reacciones locales y sistémicas solicitadas informadas en los 7 días posteriores a la administración de la vacuna, fueron comparables a las informadas para la población adulta durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip. Durante el estudio clínico realizado en Sudáfrica, las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo Vaxigrip que en el grupo placebo, tanto en las cohortes

seronegativas para el VIH que en las cohortes seropositivas. No hubo otras diferencias significativas con respecto a las reacciones solicitadas entre los grupos Vaxigrip y placebo en las dos cohortes.

En un estudio clínico realizado con **ISTIVAC4** en mujeres embarazadas en Finlandia (véanse las secciones 4.6 y 5.1), las frecuencias de las reacciones locales y sistémicas solicitadas notificadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de **ISTIVAC4** fueron comparables con las notificadas para la población adulta (excluyendo las mujeres embarazadas) durante estudios clínicos realizados con **ISTIVAC4**, aunque fueron más altas para algunas reacciones adversas (dolor en el lugar de la inyección, malestar, escalofríos, dolores de cabeza, mialgias).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de eventos adversos.

SOBREDOSIS:

Se han informado casos de administración de una dosis más importante que la recomendada (sobredosis) con **ISTIVAC4**. Cuando se informaron reacciones adversas, correspondieron al perfil de tolerancia de **ISTIVAC4** que se describe en la sección REACCIONES ADVERSAS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Por consultas, comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur S.A. (011) 4732-5900

PRESENTACIONES:

1, 10 ó 20 jeringas prellenadas monodosis (0,5 ml) con aguja acoplada.

1, 10 ó 20 jeringas prellenadas monodosis (0,5 ml) sin aguja.

Puede ser que solamente estén comercializadas algunas presentaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

PERÍODO DE VIDA ÚTIL:

Utilizar solo hasta la fecha autorizada que figura en la caja

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud CERTIFICADO N° 58.593

"ISTIVAC4 se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)".

Elaborada en Francia por:

SANOFI PASTEUR

Parc Industriel d'Incarville - 27100 - VAL DE REUIL - FRANCIA

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard industriel Zone Industrielle - 76580 - LE TRAIT - FRANCIA

Importado por:

SANOFI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640) Martínez - Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar - Provincia de Buenos Aires

ARG HS 2021

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO SANOFI 1-47-2002-000675-20-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.17 13:57:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.17 13:57:39 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ISTIVAC4

VACUNA ANTIGRI PAL TETRAVALENTE (INACTIVADA, DE VIRUS FRACCIONADOS)

Temporada 2021

Suspensión inyectable en jeringa prellenada

Vía Intramuscular o Subcutánea

Industria de origen: Francesa

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo sean vacunados porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido de este prospecto

- 1. ¿QUÉ ES ISTIVAC4 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**
- 2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ISTIVAC4?**
- 3. ¿CÓMO USAR ISTIVAC4?**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE ISTIVAC4**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1 ¿QUÉ ES ISTIVAC4 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Grupo farmacoterapéutico: vacuna contra la gripe – código ATC: J07BB02.

ISTIVAC4 es una vacuna. Esta vacuna que se le administra a usted o a su hijo a partir de 6 meses de edad ayuda a protegerle a usted o su hijo contra la gripe.

Cuando una persona recibe **ISTIVAC4**, el sistema inmunitario (el sistema de las defensas naturales del organismo) desarrolla su propia protección (anticuerpos) contra la enfermedad.

Cuando se administra durante el embarazo, la vacuna ayuda a proteger a la mujer embarazada pero también ayuda a proteger a su hijo(s), desde el nacimiento hasta casi los 6 meses, gracias a la transmisión de la protección de la madre al hijo durante el embarazo (ver igualmente las secciones 2 y 3).

Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe.

ISTIVAC4 debe usarse según las recomendaciones oficiales.

La gripe es una enfermedad que puede propagarse rápidamente y que está causada por diferentes cepas que pueden cambiar cada año. Debido al posible cambio de las cepas que circulan cada año y de la duración de la protección prevista de la vacuna, se recomienda vacunarse cada año. El riesgo más alto de contraer la gripe es durante los meses más fríos, entre abril y septiembre. Si usted o su hijo no han sido vacunados en otoño, todavía es posible hacerlo hasta la primavera, ya que usted o su hijo corren el riesgo de contraer la gripe hasta esta estación. Su médico podrá aconsejarle sobre cuál es el mejor momento para que se vacune.

ISTIVAC4 está destinado a proteger a usted o a su hijo contra las cuatro cepas del virus contenidas en la vacuna, después de unas 2 ó 3 semanas de la inyección. Además, si usted o su hijo están expuestos justo antes o después de la vacunación, usted o su hijo pueden todavía desarrollar la enfermedad, ya que el periodo de incubación de la gripe es de varios días.

La vacuna no protegerá a usted o a su hijo contra los resfriados a pesar de que algunos síntomas se parezcan a los de la gripe.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ISTIVAC4?

Para asegurarse de que **ISTIVAC4** es adecuado para usted o su hijo, es importante que indique a su médico o farmacéutico si alguno de los puntos siguientes es aplicable a usted o su hijo. Si no entiende algo, pida a su médico o farmacéutico que se lo explique.

No use **ISTIVAC4**:

- Si usted o su hijo son alérgicos:
 - a los principios activos o
 - a alguno de los otros componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6), o
 - a cualquier compuesto que pudiera estar presente en cantidades muy pequeñas, como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído u octoxinol-9.
- Si usted o su hijo sufren una enfermedad con fiebre alta o moderada, o una enfermedad aguda, la vacunación debe posponerse hasta que se hayan recuperado.

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar **ISTIVAC4**.

Antes de la vacunación, debe informar a su médico si usted o su hijo:

- sufren una respuesta inmune baja (inmunodeficiencia o toma de medicamentos que afecten al sistema inmunitario),
- sufren trastornos de la coagulación o tiene amoratamientos fácilmente.

Su médico decidirá si usted o su hijo deben recibir la vacuna.

Se pueden producir desmayos (principalmente en los adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja. Por eso, informe a su médico o enfermero/a si usted o su hijo se han desmayado durante una inyección previa.

Al igual que todas las vacunas, **ISTIVAC4** puede no proteger completamente a todas las personas vacunadas.

Es posible que no todos los niños de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo estén protegidos

Si, por cualquier razón, se le debe hacer a usted o su hijo un análisis de sangre en los pocos días siguientes a la vacunación contra la gripe, informe a su médico. En efecto, se han observado resultados de análisis positivos falsos en algunos pacientes que habían sido vacunados recientemente.

Niños:

No se recomienda el uso de **ISTIVAC4** en niños menores de 6 meses de edad.

Uso de **ISTIVAC4** con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran tener que tomar cualquier otra vacuna o cualquier otro medicamento.

- **ISTIVAC4** puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas pero en extremidades diferentes.
- La respuesta inmunológica puede disminuir en caso de tratamientos inmunosupresores, como corticosteroides, fármacos citotóxicos o radioterapia.

ISTIVAC4 con alimentos, bebidas y alcohol:

No aplica.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar esta vacuna.

ISTIVAC4 puede usarse en todas las etapas del embarazo.

ISTIVAC4 puede usarse durante la lactancia.

Su médico o farmacéutico será capaz de decidir si debe recibir o no **ISTIVAC4**.

Conducción y uso de máquinas:

La influencia de **ISTIVAC4** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

ISTIVAC4 contiene potasio y sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y de sodio (23 mg) por dosis, es decir, prácticamente no contiene potasio ni sodio.

3. ¿CÓMO USAR ISTIVAC4?

Posología:

Los adultos reciben una dosis de 0,5 ml.

Uso en los niños

Los niños de 6 meses a 17 años de edad reciben una dosis de 0,5 ml.

Si su hijo tiene menos de 9 años y no ha sido vacunado previamente contra la gripe, debe administrársele una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Si está embarazada, la dosis de 0,5 ml que se le administre durante el embarazo puede proteger a su hijo desde el nacimiento hasta casi los 6 meses de edad. Pregunte a su médico o farmacéutico.

Cómo se administra ISTIVAC4:

Su médico o su enfermero le administrarán la dosis recomendada de vacuna con una inyección en el músculo o debajo de la piel.

Si usted o su hijo usan más ISTIVAC4 del que debe:

En algunos casos, se ha administrado inadvertidamente una dosis mayor que la dosis recomendada.

En estos casos, cuando se notificaron efectos secundarios, correspondieron con los que se describe después de la administración de la dosis recomendada (ver la sección 4).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Por consultas, puede comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur - Servicio de Información sobre Vacunaciones (SIV) - (011) 4732-5900

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso del producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Reacciones alérgicas

Póngase en contacto con un médico o un profesional de la salud inmediatamente o diríjase inmediatamente a la sala de urgencias del hospital más cercano si usted o su hijo presentan:

- Reacciones alérgicas (notificadas como raras: que pueden afectar hasta una de cada 1.000 personas) que puedan poner en peligro su vida:

Los síntomas pueden incluir erupción cutánea, picor, urticaria, enrojecimiento, dificultad para respirar, falta de aliento, hinchazón de la cara, labios, garganta o lengua, piel fría y húmeda, palpitaciones, vértigo, sensación de debilidad o desmayos.

Otros efectos adversos informados en adultos y personas mayores

Muy frecuente (que puede afectar a más de una de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza, dolores musculares (mialgias), malestar⁽¹⁾, dolor en el lugar de la inyección.

⁽¹⁾ Frecuente en las personas mayores

Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas)

- Fiebre⁽²⁾, escalofríos, reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), hinchazón, endurecimiento (induración).

⁽²⁾ Poco frecuentes en las personas mayores

Poco frecuentes (que pueden afectar hasta una de cada 100 personas)

- Sensación de vértigo⁽³⁾, diarreas, náuseas⁽⁴⁾, fatiga, reacciones en el lugar de la inyección: amoratamientos (equimosis), picor (prurito) y calor.

⁽³⁾ Raro en los adultos

⁽⁴⁾ Raro en las personas mayores

- Sofocos: observados en las personas mayores únicamente.
- Hinchazón de las glándulas del cuello, axilas o ingle (linfadenopatía): observada en los adultos únicamente.

Raro (que pueden afectar hasta una de cada 1000 personas)

- Anomalías en la percepción del tacto, del dolor, del calor y el frío (parestesia), somnolencia, aumento de la sudoración (hiperhidrosis), fatiga o debilidad inhabitual (astenia), síndrome pseudogripal.
- Dolores articulares (artralgias), incomodidad en el lugar de la inyección: vistos en adultos únicamente.

Otros efectos adversos informados en niños de 3 a 17 años de edad

Muy frecuente (que pueden afectar a más de una de cada 10 personas)

- Dolores de cabeza, dolores muscular (mialgias), malestar, escalofríos⁽⁵⁾, reacciones en el lugar de la inyección: dolor, hinchazón, enrojecimiento (eritema)⁽⁵⁾, endurecimiento (induración)⁽⁵⁾

⁽⁵⁾ Frecuentes en niños de 9 a 17 años de edad.

Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas)

- Fiebre, amoratamiento (equimosis) en el lugar de la inyección.

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas) en los niños de 3 a 8 años de edad.

- Reducción temporal en la cantidad de algunos elementos de la sangre llamados plaquetas: un número bajo de ellas puede provocar amoratamientos o sangrados excesivos (trombocitopenia transitoria): vista únicamente en un niño de 3 años de edad.
- Gemidos, agitación
- Sensación de vértigo, diarreas, vómitos, dolor en la zona abdominal superior, dolores articulares (artralgias), fatiga, calor en el lugar de la inyección.

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas) en los niños de 9 a 17 años de edad

- Diarrea, picor (prurito) en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos informados en niños de 6 a 35 meses de edad:

Muy frecuente (que puede afectar a más de una de cada 10 personas):

- Vómitos ⁽¹⁾, dolores musculares (mialgias) ⁽²⁾, irritabilidad ⁽³⁾, pérdida del apetito ⁽³⁾, sensación general de malestar ⁽²⁾, fiebre.

⁽¹⁾ Poco frecuente en niños de 24 a 35 meses de edad

⁽²⁾ Raro en niños de menos de 24 meses de edad

⁽³⁾ Raro en niños de 24 a 35 meses de edad

- Reacciones en el lugar de la inyección: dolor/sensibilidad, enrojecimiento (eritema)
- Dolor de cabeza: vistos únicamente en niños a partir de 24 meses de edad.
- Somnolencia, llantos inhabituales: vistos únicamente en niños de menos de 24 meses.

Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):

- Escalofríos: vistos únicamente en niños de 24 meses de edad y más.
- Reacciones en el lugar de la inyección: endurecimiento (induración), hinchazón, amoratamiento (equimosis).

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas):

- Diarreas, hipersensibilidad.

Raro (que puede afectar hasta una de cada 1000 personas):

- Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de la inyección: erupción, prurito (picor).

En los niños de 6 meses a 8 años de edad que recibieron 2 dosis, los efectos adversos fueron los mismos después de la primera y después de la segunda dosis. En los niños de 6 a 35 meses de edad, pueden producirse menos efectos adversos después de la segunda dosis.

Cuando se ven, los efectos adversos aparecen en general en los 3 días después de la vacunación y desaparecen por sí mismos de 1 a 3 días después de haber empezado. Los efectos adversos observados fueron de intensidad leve.

Los efectos adversos fueron de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

Se informaron los efectos adversos siguientes después de la administración de Vaxigrip. Es posible que se presenten estos efectos adversos con ISTIVAC4:

- Dolor situado en la vía nerviosa (neuralgia), convulsiones, trastornos neurológicos que pueden provocar rigidez de nuca, confusión, adormecimiento, dolores y debilidad en los miembros, pérdida

del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de parte o de todo el cuerpo (encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré).

- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede provocar erupciones cutáneas y en casos muy raros a problemas renales transitorios.
- Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía, parestesia en otros grupos de edad que los descritos anteriormente para estos efectos secundarios.

Comunicación de efectos adversos:

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de eventos adversos.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de los medicamentos.

5. CONSERVACIÓN DE ISTIVAC4

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al profesional como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger al medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ISTIVAC4

Para una dosis de 0,5 ml *los principios activos son:* virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/2570/2019, IVR-215)	15 mcg HA**
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)	15 mcg HA**
B/Washington/02/2019 - cepa análoga (B/Washington/02/2019, tipo salvaje)	15 mcg HA**
B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje)	15 mcg HA**

* cultivadas en huevos fertilizados de gallinas provenientes de lotes sanos.

** hemaglutinina.

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (en el Hemisferio Sur) para Temporada 2021.

Los demás componentes son: una solución tamponada que contiene cloruro de sodio, fosfato disódico dihidratado, fosfato monopotásico, cloruro de potasio y agua para inyectables.

Los compuestos como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9, pueden estar presentes en cantidades muy pequeñas (ver la Sección 2).

Qué es ISTIVAC4 y contenido del envase:

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

ISTIVAC4 es una suspensión inyectable que se presenta como jeringa prellenada de 0,5 ml con aguja acoplada o sin aguja, en cajas de 1, 10 ó 20.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de usar.

Agitar antes de usar. Antes de administrar, verifique el contenido visualmente.

La vacuna no debe usarse si hay partículas extrañas en la suspensión.

No debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Esta vacuna no debe inyectarse directamente en un vaso sanguíneo.

Ver también la sección 3. ¿CÓMO USAR ISTIVAC4?

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud CERTIFICADO N° 58.593

“ISTIVAC4 se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)”.

Elaborada en Francia por:

SANOFI PASTEUR

Parc Industriel d'Incarville - 27100 - VAL DE REUIL - FRANCIA

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard industriel Zone Industrielle - 76580 - LE TRAIT - FRANCIA

Importado por

SANOFI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640) Martínez - Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar - Provincia de Buenos Aires

ARG HS 2021

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE SANOFI 1-47-2002-000675-20-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.17 13:57:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.17 13:57:28 -03:00