

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto para el Médico

ISTIVAC4

VACUNA ANTIGRIPAL TETRAVALENTE (INACTIVADA, DE VIRUS FRACCIONADOS)

Temporada actual

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 actual, cada dosis de 0,5 ml contiene Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las cepas siguientes*:

A/ (H1N1).....	15 mcg HA**
A/ (H3N2).....	15 mcg HA**
B/ (linaje Yamagata)	15 mcg HA**
B/ (linaje Victoria)	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 la inmunización activa de adultos y niños a partir de 6 meses 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.

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 gripe 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.

ROXANA MONTEMILONE
IF-2019-3823027-LADA-DIAZ-GRANVANTAT
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

- Niños de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ISTIVAC4.
No se dispone de ningún dato.

Forma de administración:

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

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

Precauciones que 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 hemaglutininas en 2 a 3 semanas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

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

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

No se ha estudiado la revacunación anual con 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:

Se realizó un estudio aleatorizado contra placebo en 4 regiones (África, Asia, América Latina y Europa) sobre 4 temporadas gripeles, 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).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-38288027-APPROVATION
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

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, rinitis, 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 % (IC bilateral a 95 %)
	n	Tasa de ataque de la gripe (%)	n	Tasa de ataque de la gripe (%)	
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, rinitis, faringitis, otitis, vómito, diarrea),
- y/o uno de los eventos siguientes: otitis media aguda, infección aguda de las vías respiratorias inferiores (neumonía, bronquiolitis, bronquitis, crup), hospitalización.

• Niños de 3 a 8 años de edad :

Según las respuestas inmunitarias observadas en niños de 3 a 8 años de edad, la eficacia de 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).

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.

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


ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2018-39288947-ANFIS/CONFERMATAT
 SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

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

Cepa antigenica	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

(d) **Alta tasa de mortalidad** (más de 10 muertes por cada 100.000 vacunados).

Bull. Amer. Mus.

- Polygonum peruvianum*.
Linné. Sp. Pl. 1753, p. 200.

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:**

• 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 antitípica.

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.

ROXANA MONTEMILONE

DIRECCIÓN TÉCNICA
ESTADOUNIDENSE

21-APD-1000000000000000

~~21-APN-1944~~
SANOFI PASTEUR S.A.

ISTIVAC4 - Prospecto para el Médico
Página 12 de 166 - Apr-2018 F2018-745401)

ORIGINAL

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

Cepa antigenica	6-35 meses	3-8 años
	N=341	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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-39288924-AFANIA/ABRIL/ANMAT
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

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:

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 psicogéna 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.

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

Interferencia con pruebas serológicos:

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 vacunas antigripales inactivadas pueden usarse en todas las etapas del embarazo.

Los datos de seguridad disponibles son más importantes para el segundo y el tercer trimestre que para el primero; sin embargo los datos relativos a la utilización de vacunas antigripales inactivadas en el mundo no indican anomalías para el feto ni la madre atribuibles a la vacuna.

No existe ningún dato sobre el uso de **ISTIVAC4** en mujeres embarazadas.

ROXANA MONTEMILONE

DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-39288027-AUTORIZACIÓN
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

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.

EFEKTOS 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: malestar (13,8 %), malestar (11,1 %).

• 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

d. 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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECCION TECNICA

IE-2019-18788041 LABORATORIUMSMAAT

LATRODEADA
SANTO PAVONE

ORIGINAL

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 ($< 1/10.000$).

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.

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 eritema, urticaria (1), prurito (2), prurito generalizado (1), dermatitis alérgica (1), angioedema (1)	Raras
Trastornos del sistema nervioso Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo (3)	Poco frecuentes
Somnolencia, parestesia	Raras
Trastornos vasculares Sofocos (4)	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Disnea (1)	Rara
Trastornos gastrointestinales Diarrea, náuseas (5)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Hiperhidrosis	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia Artralgia (1)	Muy frecuente Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Malestar (6) Dolor en el lugar de la inyección 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 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)	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras

(1) En adultos
(4) En personas mayores

(2) Poco frecuente en personas mayores
(5) Rara en personas mayores

(3) Rara en adultos
(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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-18288027-ANALISIS DE RIESGOS

ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia (1)	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	
Gemidos (2), agitación (2)	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo (2)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, vómitos (2), dolor en la zona abdominal superior (2)	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia (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 frecuentes
Fiebre	Frecuentes
Equimosis en el lugar de la inyección	
Fatiga (2) Calor en el lugar de la inyección (2), prurito en el lugar de la inyección (4)	Poco frecuentes
(1) Informada en un niño de 3 años de edad (3) Frecuentes en niños de 9 a 17 años de edad	(2) Informados en niños de 3 a 8 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.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea (1)	Muy frecuente
Vómito (2)	Muy frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia (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
Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal	Raras
(1) Informados en niños de 24 meses de edad y más (3) Raros en niños de menos de 24 meses de edad (5) Informados en niños de menos de 24 meses de edad	(2) Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más (4) Raros en niños de 24 meses de edad y más

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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

SANOFI PASTEUR S.A.

IF-2018-38288047-APN-DEABAHMAMAT

ORIGINAL

c. Posibles reacciones adversas

No existen datos de la tolerancia provenientes de la experiencia posterior a la comercialización de ISTIVAC4.

No obstante, las reacciones adversas siguientes se han informado con la Vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben ISTIVAC4.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacción alérgica grave: choque

Reacciones alérgicas: erupción, eritema generalizado

- **Trastornos del sistema nervioso**

Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomielitis

- **Trastornos vasculares**

Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schonlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

d. 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.

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:

No documentada para ISTIVAC4. Se han informado casos de administración de una dosis más importante que la recomendada (sobredosis) con la Vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur. Cuando se informaron reacciones adversas, correspondieron al perfil de tolerancia de la Vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur.

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 ó (011) 4732-5081

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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-19288031-MOP-NACIONAL-ANMAT

ORIGINAL

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 08/2018

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-38288024 SANOFI PASTEUR FRAMAT