

Ficha técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 microgramos
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 microgramos
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 microgramos
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 ²	25 microgramos

¹producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante ²adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺) ³NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H) Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión líquida blanca opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología **Tabla 1. Resumen de posología.**

Edad a la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad ^a	Tres dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^{b, c}
	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	
Lactantes de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c
Niños de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	Se debe considerar una dosis de recuerdo en individuos con riesgo continuado de exposición a la enfermedad meningocócica, según las recomendaciones oficiales ^d
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos ^e			

^aLa primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos. ^eEn caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad. ^aVer sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados. ^bVer sección 5.1. ^cNo hay datos sobre los adultos mayores de 50 años. **Forma de administración** La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes o en la zona del músculo deltoide del brazo en sujetos mayores. Deben usarse zonas de inyección distintas si se administra más de una vacuna a la vez. La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en caso de que el paciente sufra enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no es motivo para aplazar la vacunación. No inyectar por vía intravascular. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar inmediatamente disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Esta vacuna no debe administrarse en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el posible beneficio supere claramente el riesgo de administración. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna. No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección 5.1). Al igual que con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse una elevación de temperatura tras la vacunación de lactantes y niños (menores de 2 años de edad). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento de la vacunación y justo después de ésta puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse según las directrices locales en lactantes y niños (menores de dos años). Es posible que las personas con capacidad de respuesta inmune disminuida, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un trastorno genético u otras causas, tengan una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa. Se dispone de datos de inmunogenicidad en sujetos con deficiencias del

complemento, asplenia o disfunciones esplénicas (ver sección 5.1). Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Bexsero. No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años y los datos son limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas. Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas tras la primovacuna en lactantes muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, ésta no debería anularse ni retrasarse. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex. Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Uso con otras vacunas** Bexsero se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomeilitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W, Y. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas habituales coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero, según índices de respuesta de anticuerpos no inferiores a los de las vacunas habituales administradas solas. En varios estudios se dieron resultados inconsistentes en las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al serotipo neumocócico 6B conjugado y también se observaron títulos de anticuerpos inferiores al antígeno pertactina de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando Bexsero se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas habituales. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune. No se ha estudiado la administración simultánea de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente. Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en zonas de inyección independientes (ver sección 4.2). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo** No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos. Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica. No hubo evidencias de toxicidad fetal o materna ni de efectos en el embarazo, el comportamiento materno, la fertilidad femenina o el desarrollo postnatal en un estudio en el que se administró Bexsero a conejas en dosis unas 10 veces superiores a las de los humanos basadas en el peso corporal. **Lactancia** No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el período de lactancia. Deben sopesarse los riesgos y los beneficios antes de tomar la decisión de inmunizar durante la lactancia. No se observaron reacciones adversas en conejas vacunadas ni en sus crías durante 29 días de lactancia. Bexsero fue inmunogénico en los animales madre vacunados antes de la lactancia y se detectaron anticuerpos en las crías, aunque no se determinaron los niveles de anticuerpos presentes en la leche. **Fertilidad** No existen datos sobre fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad femenina en los estudios con animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad Se evaluó la seguridad de Bexsero en 17 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 10.565 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 6.837 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 1.051 fueron niños (de 2 a 10 años de edad) y 2.677 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron Bexsero como primovacuna, 3.285 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En lactantes y niños (menores de 2 años) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad. En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre (\geq 38°C) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomeilitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) frente a un 44% al 59% de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas. Los mayores índices de uso de antipiréticos se observaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas habituales. Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación. En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea. No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de recuerdo) que se considera que pueden estar, al menos, parcialmente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia. Frecuencias definidas como: Muy frecuentes (\geq 1/10) Frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10) Poco frecuentes (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100) Raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000) Muy raras ($<$ 1/10.000) Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además de las notificaciones realizadas en los ensayos clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de reacciones adversas recibidas a escala mundial para Bexsero desde su comercialización. Puesto que estas reacciones se notifican voluntariamente y proceden de una población con un tamaño sin determinar, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable y consecuentemente se han listado como frecuencia no conocida. **Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuencia no conocida: linfadenopatía Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: trastornos de la alimentación Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea. Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Frecuencia no conocida: episodio hipotónico-hiporrespuesta, irritación meningea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meningea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. Trastornos vasculares Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de recuerdo) Raras: Síndrome de Kawasaki. Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: erupción (niños de 12 a 23 meses de edad) (poco frecuente después de la dosis de recuerdo). Frecuentes: erupción (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad). Poco frecuentes: eczema. Raras: urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad. Poco frecuentes: fiebre ($\geq 40^{\circ}\text{C}$). Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes).

Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuencia no conocida: linfadenopatía Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: cefalea. Frecuencia no conocida: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, irritación meningea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meningea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: náuseas. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuencia no conocida: erupción. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: migraña, artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general. Frecuencia no conocida: fiebre, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es. **4.9. Sobre dosis.** La experiencia de sobre dosis es limitada. En caso de sobre dosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH09 Mecanismo de acción La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4 (el anti- geno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan frente a la enfermedad meningocócica invasiva (IMD). Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna. El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del grupo B durante 2007-2008 en 5 países europeos mostró que, dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de aproximadamente 1.000 cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna. Eficacia clínica La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad). Inmunogenicidad Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todas las pautas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos. Inmunogenicidad en lactantes y niños En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 2) y un mes después de la vacunación con dosis de recuerdo (ver Tabla 3). En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo (ver Tabla 3). En otro ensayo clínico se ha evaluado la inmunogenicidad en lactantes de 2 meses a 5 meses de edad tras dos o tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo. También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 4). En niños no vacunados previamente que también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, se midió la persistencia de anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 5 meses de edad Primovacuna con tres dosis seguida de una dosis de recuerdo Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 2. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación frente a cepas meningocócicas de referencia fueron altas frente a los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambas pautas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según la pauta de 2, 4 y 6 meses, pero se observó que este antígeno era menos inmunogénico con la pauta de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en esta pauta. **Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 4, 6 meses de edad.**

Antígeno		Estudio V72P13 2, 4, 6 meses	Estudio V72P12 2, 3, 4 meses	Estudio V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=1.149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=1.152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=1.152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (IC 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (IC 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA $\geq 1:5$. **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3. **Tabla 3. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras una dosis de recuerdo a los 12 meses de edad después de la primovacuna administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de recuerdo.**

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	antes de la dosis de recuerdo* % seropositivo** (IC 95%) GMT hSBA*** (IC 95%)	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

*el momento antes de la dosis de recuerdo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses. **% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA $\geq 1:5$. ***GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En un estudio adicional en niños de 4 años de edad que recibieron la pauta completa de primovacuna y de recuerdo mientras eran lactantes, se observó un descenso en los títulos de anticuerpos frente a los antígenos PorA P1.4 y fHbp (que alcanzaron el 9%-10% y el 12%-20% de los sujetos con hSBA $\geq 1:5$, respectivamente). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional fue indicativo de memoria inmunológica, ya que el 81%-95% de los sujetos alcanzaron un hSBA $\geq 1:5$ para el antígeno PorA P1.4 y el 97%-100% lo alcanzaron para el antígeno fHbp tras la vacunación adicional. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación ni la necesidad de dosis de recuerdo adicionales para mantener la inmunidad protectora a largo plazo. Primovacuna con dos dosis seguida de una dosis de recuerdo En un ensayo clínico adicional de fase 3 se evaluó la inmunogenicidad tras dos dosis de vacunación primaria (a los 3 meses y medio y a los 5 meses de edad) o tras tres dosis de vacunación primaria (a los 2 meses y medio, 3 meses y medio y 5 meses de edad) de Bexsero seguidas de una dosis de recuerdo en lactantes que empezaron la vacunación entre los 2 y 5 meses de edad. Los

porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) oscilaron entre el 44% y el 100% un mes después de la segunda dosis, y entre el 55% y el 100% un mes después de la tercera dosis. Un mes tras la dosis de recuerdo administrada 6 meses después de la última dosis, los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron entre el 87% y el 100% para la pauta de dos dosis, y entre el 83% y el 100% para la pauta de tres dosis. Se evaluó la persistencia de anticuerpos en un estudio de extensión en niños de 3 a 4 años de edad. Porcentajes comparables de sujetos fueron seropositivos a los 2-3 años después de haber sido previamente vacunados con dos dosis seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero (oscilando entre el 35% y el 91%) o con tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo (oscilando entre el 36% y el 84%). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional administrada de 2 a 3 años después de la dosis de recuerdo fue indicativa de memoria inmunológica, tal y como lo demuestra una respuesta robusta de anticuerpos frente a todos los antígenos de Bexsero, que oscila entre el 81% y el 100% y entre el 70% y el 99%, respectivamente. Estas observaciones son consistentes con una adecuada respuesta de primovacunación de 2 dosis o de 3 dosis en la primera infancia seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero. **Inmunogenicidad en lactantes de 6 a 11 meses y en niños de 12 a 23 meses de edad** La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 23 meses se ha documentado en dos estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMT de hSBA fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4. **Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad o a los 13 y 15 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.**

Antígeno	Intervalo de edad		
	6 a 11 meses de edad		12 a 23 meses de edad
	Edad de vacunación		
	6, 8 meses	13, 15 meses	
fHbp	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo* (IC 95%) GMT hSBA** (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA \geq 1:4 (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y hSBA \geq 1:5 (en el intervalo de 12 a 23 meses de edad). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. **Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad** Se ha evaluado en un ensayo clínico de fase 3 inicial y en su extensión la inmunogenicidad tras dos dosis de Bexsero administradas con un intervalo de uno o dos meses en niños de 2 a 10 años de edad. En el ensayo clínico inicial, cuyos resultados se resumen en la Tabla 5, los participantes recibieron dos dosis de Bexsero con un intervalo de dos meses entre las dosis. Las tasas de serorrespuesta y las GMTs de hSBA frente a cada uno de los antígenos de la vacuna fueron altas tras el esquema de dos dosis en niños (Tabla 5). **Tabla 5. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 2 meses.**

Antígeno		2 a 5 años de edad	6 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=700 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	GMT hSBA (IC 95%)	23 (18-30)	35 (29-41)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA \geq 1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA \geq 1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el ensayo clínico de extensión, en el que se administraron dos dosis de Bexsero con un mes de diferencia en niños no vacunados, un porcentaje alto de sujetos fueron seropositivos un mes después de la segunda dosis. Además, se evaluó una respuesta inmune temprana tras la primera dosis. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) para las cepas oscilaron entre el 46% y el 95% un mes después de la primera dosis, y entre el 69% y el 100% un mes después de la segunda dosis (Tabla 6). **Tabla 6. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 1 meses.**

Antígeno		35 a 47 meses de edad	4 a 7 años de edad	8 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 98% (90,1-99,95)	N=34 100% (89,7-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=34 100% (97,7-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=33 100% (89,4-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=91 75% (64,5-83,3)	N=52 69% (54,9-81,3)	N=34 76% (58,8-89,3)
	hSBA GMT (IC 95%)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA \geq 1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA \geq 1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el mismo ensayo clínico de extensión también se evaluó la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una dosis de recuerdo en niños que recibieron la serie primaria de dos dosis a los 2 y a los 5 o a los 6 y a los 10 años de edad. Después de 24-36 meses, los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de al menos 1:4) disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 21% al 74% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 47% al 86% en niños de 8 a 12 años de edad. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 24-36 meses después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos seropositivos variaron en función de las cepas desde el 93% al 100% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 96% al 100% en niños de 8 a 12 años de edad. **Inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos** Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 7 y 8. En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 9). Las pautas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses. **Tabla 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis y persistencia de anticuerpos bactericidas entre 18 y 23 meses después de la segunda dosis.**

Antígeno		0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	1 mes después de la segunda dosis	N=638	N=319	N=86
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=320	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=319	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
NHBA	1 mes después de la segunda dosis	N=46	N=46	-
	% seropositivo (IC 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	GMT hSBA (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA \geq 1:4. **GMT = media geométrica del título. En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio hasta un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 8. Después de la vacunación con

Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación. **Tabla 8. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según distintos esquemas de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación.**

Antígeno			0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	% seropositivo* después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		título previo a la vacunación ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. Los datos de persistencia de anticuerpos para el ensayo clínico en adolescentes se obtuvieron mediante un ensayo clínico de extensión de fase 3. Aproximadamente, a los 7,5 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:4 disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 29% al 84%. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 7,5 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos que alcanzaron un hSBA ≥ 1:4 en función de las cepas variaron desde el 93% al 100%. En el mismo ensayo clínico también se evaluaron los datos de persistencia de anticuerpos de un ensayo clínico inicial de fase 3 adicional en adolescentes. Aproximadamente 4 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:5 generalmente disminuyeron del 68% - 100% después de la segunda dosis al 9% - 84%, en función de las cepas. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 4 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:5 variaron en función de las cepas desde el 92% al 100%. **Tabla 9. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adultos después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis.**

Antígeno		0, 1 meses	0, 2 meses
fHbp	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	GMT hSBA (IC 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA. **Immunogenicidad en poblaciones especiales Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción esplénica** En el ensayo clínico de fase 3, niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad con deficiencias del complemento (40), asplenia o disfunción esplénica (107) y sujetos sanos de la misma edad (85) recibieron dos dosis de Bexsero con dos meses de diferencia. Un mes después de la serie de vacunación de 2 dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:5 en sujetos con deficiencias del complemento y con asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fHbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, lo que indica una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA ≥ 1:5 fueron 98% para el antígeno fHbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4 y 99% para el antígeno NHBA. **Impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad** En septiembre de 2015 se introdujo Bexsero en el Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Reino Unido, con una pauta de dos dosis en lactantes (a los 2 y a los 4 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo (a los 12 meses de edad). En este contexto, Salud Pública de Inglaterra (PHE, por sus siglas en inglés) llevó a cabo un estudio observacional de 3 años a nivel nacional cubriendo a toda la cohorte de nacimiento. Tres años después del programa, se observó una reducción estadísticamente significativa del 75% [ratio de tasas de incidencia de 0,25 (IC 95%: 0,19 - 0,36)] en casos de EMI causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B en lactantes elegibles para la vacunación, independientemente del estado de vacunación de los lactantes o de la predicción de cobertura frente a la cepa de meningococo del grupo B. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio, Histidina, Sacarosa, Agua para preparaciones inyectables, Para los adsorbentes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administre la vacuna. Si el envase contiene dos agujas de diferente longitud, elija la más adecuada para garantizar que la vacuna pueda administrarse por vía intramuscular. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/812/001 EU/1/12/812/002 EU/1/12/812/003 EU/1/12/812/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2013. Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 18/10/2021 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud de la Oficina de Farmacia. Bexsero suspensión inyectable, 1 dosis P.V.P. 102,07€ P.V.P.IVA 106,15€.

Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.^{1,2}

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B que incluyen como grupos de riesgo los siguientes:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema del complemento.
- Tratamiento con *eculizumab*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padeamiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

Según la ORDEN SAN/386/2019 de 15 de abril, por la que se modifica el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León aprobó la introducción de la vacunación frente a meningitis B en los lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2019 que no hayan sido vacunados con anterioridad.³ Según la ORDEN (BOC-A-2019-126-3325) de 28 de junio de 2019, por la que se aprueba el Calendario Vacunal para todas las edades de la vida en la Comunidad Autónoma de Canarias, se dispuso la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B, iniciándose a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Orden, a la cohorte de niños y niñas nacidos a partir del 1 de julio de 2019.⁴

Acuerdo de 10 de noviembre de 2021, del Consejo de Gobierno de la Junta de Andalucía, por el que se toma conocimiento del nuevo Calendario de Vacunaciones para todas las edades de Andalucía 2021-2022. (BOJA Nº 229, 29 de noviembre de 2021).⁵

Referencias: 1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso mayo 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf 2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Enfermedad Meningocócica por Serogrupo B. Acceso mayo 2020. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_PoblacionGeneral.pdf 3. Boletín Oficial de Castilla y León. Nº78. 25 de Abril de 2019. 20762-20765. Acceso mayo 2020. Disponible en: <http://bojyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> 4. Boletín Oficial de Canarias. BOC-A-2019-126-3325. Acceso mayo 2020. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/boj/2019/126/001.html> 5. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Nº229. 29 de noviembre de 2021. Acceso noviembre 2021. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/eboja/2021/229/BOJA21-229-00003-18890-01_00251130.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MENVEO polvo y solución para solución inyectable. Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml de vacuna reconstituida) contiene: (Contenido original del polvo) • Oligosacárido meningocócico del grupo A 10 microgramos Conjugado con proteína CRM₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 16,7 a 33,3 microgramos (Contenido original de la solución) • Oligosacárido meningocócico del grupo C 5 microgramos Conjugado con proteína CRM₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 7,1 a 12,5 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo W-135 5 microgramos Conjugado con proteína CRM₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 3,3 a 8,3 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo Y 5 microgramos Conjugado con proteína CRM₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 5,6 a 10,0 microgramos. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Polvo y solución para solución inyectable (polvo y solución inyectable). El polvo es compacto y de color blanco blanquecino. La solución es incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Menveo está indicado para la inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, con el fin de prevenir la infección por enfermedades invasivas. El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología *Niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos* Menveo se debe administrar en una dosis única (0,5 ml). Para garantizar la presencia de concentraciones de anticuerpos óptimas contra todos los serogrupos cubiertos por la vacuna, el calendario de vacunación primaria con Menveo debe finalizar un mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. Se han observado anticuerpos bactericidas (hSBA \geq 1:8) en al menos un 64% de los sujetos 1 semana después de la vacunación (ver sección 5.1 para consultar los datos sobre inmunogenicidad para cada uno de los serogrupos). *Personas de edad avanzada* Los datos disponibles para los sujetos con edades entre los 56-65 años son limitados y no existen en el caso de personas mayores de 65 años. *Dosis de refuerzo* Existen datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo hasta 5 años después de la vacunación con Menveo (ver secciones 4.4 y 5.1). Menveo se puede administrar como dosis de refuerzo a sujetos que han recibido anteriormente vacunación primaria con Menveo, otras vacunas conjugadas frente al meningococo o la vacuna polisacárida no conjugada frente al meningococo. La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados anteriormente con Menveo se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país. *Población pediátrica (menores de 2 años de edad)* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. *Forma de administración* Menveo se administra como inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides. No se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica. Es necesario realizar la inyección en lugares diferentes en el caso de que se administre más de una vacuna al mismo tiempo. Para consultar las instrucciones de preparación y reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o el toxoide diftérico (CRM₉₇), o una reacción potencialmente mortal tras la administración previa de una vacuna que contenga componentes similares (ver sección 4.4). Como ocurre con otras vacunas, la administración de Menveo ha de posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril grave. La presencia de una infección leve no supone una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de otro tipo, entre las que se incluye un historial clínico y un estado de salud actualizado completos. Como con todas las vacunas inyectables, deben estar siempre disponibles de inmediato un tratamiento médico y una supervisión adecuados en caso de que ocurra una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. Menveo no ofrece protección contra infecciones causadas por cualquiera de los otros serogrupos de *N. meningitidis* no incluidos en la vacuna. Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Los estudios con Menveo han mostrado una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A al usar el complemento humano en el ensayo (hSBA) (ver sección 5.1). Se desconoce la importancia clínica de la disminución de los títulos humorales hSBA frente al serogrupo A. Si se espera que un sujeto esté en riesgo particular de exposición a MenA y recibió una dosis de Menveo aproximadamente más de un año antes, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo. No existen datos sobre la aplicabilidad de la vacuna en el tratamiento profiláctico después de la exposición. En sujetos inmunodeprimidos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora adecuada. A pesar de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no supone una contraindicación, Menveo no ha sido evaluado de forma específica en sujetos inmunodeprimidos. Las personas con deficiencias de complemento o con asplenia funcional o anatómica podrían no mostrar una respuesta inmunitaria a vacunas conjugadas frente al meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Menveo. Debido al riesgo de hematoma, Menveo no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes. La relación riesgo-beneficio para personas en riesgo de hematoma tras una inyección intramuscular ha de ser evaluada por profesionales sanitarios. **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Menveo se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa, rabia y meningococo del grupo B (Bexsero). En adolescentes (de 11 a 18 años de edad), Menveo ha sido evaluado en dos estudios de coadministración con la vacuna Tdap (tétanos, difteria reducida y tos ferina acelular) adsorbida sola o en combinación con la vacuna recombinante cuadrivalente contra el virus de papiloma humano (VPH) (tipos 6, 11, 16 y 18), las cuales toleran dicha coadministración. No existieron indicios de un aumento de frecuencia de la reactogenicidad o de cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en ninguno de los estudios. Las respuestas humorales a Menveo o a los componentes de las vacunas contra la difteria, el tétanos o el VPH no se vieron afectadas de manera negativa por la coadministración. La administración de Menveo un mes después de la Tdap dio como resultado respuestas séricas al serogrupo W-135 considerablemente inferiores. Dado que no se produjo ningún

efecto directo en la tasa de seroprotección, en este momento se desconocen las consecuencias clínicas. Hubo indicios de cierta supresión de la respuesta humoral a dos de los tres antígenos de tos ferina. Se desconoce la relevancia clínica de dicha observación. Tras la vacunación, más del 97% de los sujetos mostraba títulos de tos ferina detectables frente a los tres antígenos de tos ferina. Para niños de 2 a 10 años de edad, no existen datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran de forma concomitante con Menveo. La administración concomitante de Menveo y otras vacunas, aparte de las nombradas anteriormente, no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes han de ser administradas siempre en distintos lugares de inyección y, preferiblemente, en miembros opuestos. Debería comprobarse si las reacciones adversas podrían verse intensificadas por la coadministración. Si el receptor de una vacuna se está sometiendo a un tratamiento inmunodepresor, podría darse una disminución de la respuesta inmunitaria. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. Según estudios no clínicos, Menveo no tuvo efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal, al parto o al desarrollo postnatal. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, el embarazo no debería impedir la vacunación en el caso de que el riesgo de exposición esté claramente definido. A pesar de que los datos clínicos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia son insuficientes, es poco probable que los anticuerpos excretados en la leche pudieran ser dañinos para el lactante. Por ello, es posible el uso de Menveo durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se ha llevado a cabo ningún estudio relativo a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito pocos casos de mareos tras la vacunación. Esto podría afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad en función de la frecuencia. Las frecuencias se definen de esta manera: Muy frecuentes: (\geq 1/10) Frecuentes: (\geq 1/100 a $<$ 1/10) Poco frecuentes: (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100) Raras: (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000) Muy raras: ($<$ 1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos** Niños de 2 a 10 años de edad En total 3.464 sujetos de entre 2 y 10 años fueron expuestos a Menveo en ensayos clínicos ya finalizados. La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad se basa en datos procedentes de cuatro ensayos clínicos en los cuales 3.181 sujetos recibieron Menveo. Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos normalmente persistieron durante uno o dos días y no fueron graves. Las reacciones adversas fueron: **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: trastornos de la alimentación. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: erupción cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuentes: migraja, artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, (\leq 50 mm), induración en el lugar de la inyección (\leq 50 mm). Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección ($>$ 50 mm), induración en el lugar de la inyección ($>$ 50 mm), escalofríos, fiebre \geq 38°C. Poco frecuentes: prurito en el lugar de la inyección. **Sujetos de entre 11 y 65 años de edad** La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos se basa en datos procedentes de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que participaron 6.401 sujetos (de 11 a 65 años de edad) a los que se administró Menveo. Del total de vacunados, el 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban en los grupos de 11-18, 19-34, 35-55 y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios primarios de seguridad fueron ensayos aleatorizados y comparativos con tratamiento activo que involucraron a participantes de entre 11 y 55 años (N=2.663) y de entre 19 y 55 años (N=1.606), respectivamente. La incidencia y gravedad de cualquier reacción, ya fuera local, sistémica o de otro tipo, fueron, generalmente, similares en todos los grupos de Menveo de todos los estudios y dentro de los grupos de adolescentes y adultos. El perfil de reactogenicidad y la frecuencia de acontecimientos adversos en los sujetos de entre 56 y 65 años a los que se administró Menveo (N=216) fueron parecidos a los observados en los sujetos vacunados con Menveo de entre 11 y 55 años. Las reacciones adversas locales y sistémicas más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron el dolor en el lugar de la inyección y la cefalea. La lista que se incluye a continuación indica las reacciones adversas referidas en tres ensayos clínicos fundamentales y en dos de apoyo, organizadas según la clase de órgano o sistema. En general, los efectos secundarios más frecuentes que se describieron durante los ensayos clínicos duraron de uno a dos días y no fueron graves. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: náusea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: erupción cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy frecuentes: migraja. Frecuentes: artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: dolor, eritema (\leq 50 mm) o induración (\leq 50 mm) en el lugar de la inyección y malestar general. Frecuentes: eritema ($>$ 50 mm) o induración ($>$ 50 mm) en el lugar de la inyección, fiebre \geq 38°C y escalofríos. Poco frecuentes: prurito en la zona de inyección. En el grupo de adolescentes, la seguridad y tolerabilidad de la vacuna se mostraron favorables en relación con la Tdap y no cambiaron de forma sustancial con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas. **Experiencia tras la comercialización (todos los grupos de edades)** **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** Raras: linfadenopatía **Trastornos del sistema inmunológico:** Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuencia no conocida: convulsión tónica, convulsión febril, síncope. **Trastornos del oído y del laberinto:** Frecuencia no conocida: vértigo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuencia no conocida: celulitis en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, incluida la hinchazón extensa del miembro inyectado **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **4.9. Sobre dosis.** No se han notificado casos de sobre dosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas; código ATC: J07AH08. **Inmunogenicidad** La eficacia de Menveo se ha calculado mediante la medición de la producción de anticuerpos anticapsulares específicos para cada serogrupo con actividad bactericida. Se calculó la actividad bactericida sérica (SBA, por sus siglas en inglés) mediante el uso de suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). El hSBA fue el correlato original de la protección frente a la enfermedad meningocócica. Se evaluó la inmunogenicidad en ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y comparativos con tratamiento activo en los que participaron niños (de 2 a 10 años), adolescentes (11-18 años), adultos (19-55 años) y adultos de mayor edad (56-65 años). **Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años** En el estudio fundamental V59P20, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con ACWY-D. Se vacunó a 1.170 niños con Menveo y 1.161 recibieron la vacuna comparadora en las poblaciones por protocolo. En dos estudios de apoyo, V59P8 y V59P10, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la

de ACWY-PS. En el estudio fundamental V59P20, aleatorizado, con enmascaramiento del observador, en el que los participantes fueron estratificados por edad (de 2 a 5 años y de 6 a 10 años), se comparó la inmunogenicidad de una dosis única de Menveo un mes después de la vacunación con una dosis única de ACWY-D. Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de la vacunación con Menveo entre los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años se resumen a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad.

Serogrupo	2-5 años		6-10 años	
	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)
A	N=606	N=606	N=551	N=551
	72% (68-75)	26 (22-30)	77% (74-81)	35 (29-42)
C	N=607	N=607	N=554	N=554
	68% (64-72)	18 (15-20)	77% (73-80)	36 (29-45)
W-135	N=594	N=594	N=542	N=542
	90% (87-92)	43 (38-50)	91% (88-93)	61 (52-72)
Y	N=593	N=593	N=545	N=545
	76% (72-79)	24 (20-28)	79% (76-83)	34 (28-41)

En otro estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P8), niños estadounidenses fueron vacunados con una única dosis de Menveo (N=284) o de ACWY-PS (N=285). En los niños de 2 a 10 años de edad, así como en cada estrato de edad (2-5 y 6-10 años), la respuesta inmunitaria determinada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA ≥ 1:8 y las GMTs no solamente fue no inferior con respecto a la vacuna comparadora ACWY-PS, sino que todas fueron estadísticamente superiores al comparador para todos los serogrupos y todas las determinaciones inmunitarias un mes después de la vacunación. Un año después de la vacunación, Menveo continuó siendo estadísticamente superior a ACWY-PS para los serogrupos A, W-135 e Y, estimado a través del porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 y GMTs. Menveo mostró no-inferioridad en estos criterios de valoración para el serogrupo C (Tabla 2). Se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmunitarias superiores después de la vacunación.

Tabla 2: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en sujetos de 2 a 10 años de edad, determinada al mes y doce meses tras la vacunación.

Serogrupo	1 mes tras la vacunación				12 meses tras la vacunación			
	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)		hSBA GMTs (IC 95%)		hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)		hSBA GMTs (IC 95%)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=280	N=281	N=280	N=281	N=253	N=238	N=253	N=238
	79% (74-84)	37% (31-43)	36 (30-44)	6,31 (5,21-7,64)	23% (18-29)	13% (9-18)	3,88 (3,39-4,44)	3 (2,61-3,44)
C	N=281	N=283	N=281	N=283	N=252	N=240	N=252	N=240
	73% (68-78)	54% (48-60)	26 (21-34)	15 (12-20)	53% (47-59)	44% (38-51)	11 (8,64-13)	9,02 (7,23-11)
W-135	N=279	N=282	N=279	N=282	N=249	N=237	N=249	N=237
	92% (88-95)	66% (60-71)	60 (50-71)	14 (12-17)	90% (86-94)	45% (38-51)	42 (35-50)	7,57 (6,33-9,07)
Y	N=280	N=282	N=280	N=282	N=250	N=239	N=250	N=239
	88% (83-91)	53% (47-59)	54 (44-66)	11 (9,29-14)	77% (71-82)	32% (26-38)	27 (22-33)	5,29 (4,34-6,45)

En un estudio (V59P10) aleatorizado, con enmascaramiento del observador, realizado en Argentina, los niños fueron vacunados con una única dosis de Menveo (N=949) o ACWY-PS (N=551). La inmunogenicidad fue evaluada en un subconjunto de 150 sujetos en cada grupo de la vacuna. La respuesta inmunitaria observada en los niños de 2 a 10 años de edad fue muy similar a la observada en el estudio V59P8 mostrado anteriormente: la respuesta inmunitaria a Menveo 1 mes después de la vacunación, estimada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA ≥ 1:8 y GMTs, fue no-inferior en comparación con ACWY-PS. Se realizó un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P7) en niños de 12 a 59 meses de edad en Finlandia y Polonia. Un total de 199 sujetos de 2 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de la población de inmunogenicidad de Menveo por protocolo y 81 sujetos de 3 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de ACWY-PS. Un mes después de la primera vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 fueron consistentemente superiores en el grupo de Menveo para los cuatro serogrupos (63% frente al 39%, 46% frente al 39%, 78% frente al 59%, y 65% frente al 57% para Menveo en comparación con ACWY-PS para los serogrupos A, C, W-135, e Y, respectivamente). En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59_57), realizado en Estados Unidos, se comparó la inmunogenicidad de una serie de 2 dosis y una dosis única en niños de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad (N=715). Al inicio del estudio, el porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 en los dos estratos de edad era del 1%-5% para el serogrupo A, del 13%-28% para el serogrupo C, del 42%-64% para el serogrupo W-135 y del 6%-19% para el serogrupo Y. Un mes después de la última vacunación, el porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 en el grupo con 2 dosis y en el grupo con una dosis única en los dos estratos de edad era el siguiente: 90%-95% frente a 76%-80% para el serogrupo A, 98%-99% frente a 76%-87% para el serogrupo C, 99% frente a 93%-96% para el serogrupo W-135 y 96% frente a 65%-69% para el serogrupo Y. Las GMTs fueron más elevadas en el grupo con 2 dosis que el grupo con una dosis única 1 mes después de la vacunación en ambos estratos de edad; no obstante, esta diferencia fue menos pronunciada en el estrato de mayor edad. Un año después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 tras la serie de 2 dosis y la dosis única fueron más bajos que 1 mes después de la vacunación (30% después de la serie de 2 dosis, 11%-20% después de la dosis única para el serogrupo A; 61%-81% y 41%-55% para el serogrupo C; 92%-94% y 90%-91% para el serogrupo W-135; 67%-75% y 57%-65% para el serogrupo Y). Las diferencias entre las GMTs de hSBA del grupo con 2 dosis y las del grupo con una dosis única 1 año después de la vacunación fueron inferiores a las observadas 1 mes después de la vacunación. Se desconoce el beneficio clínico de una serie de vacunación de 2 dosis en los niños de 2 a 10 años de edad. Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en niños de 2 a 10 años de edad La persistencia de

anticuerpos a los 5 años de la vacunación primaria se evaluó en el estudio V59P20E1, que fue una ampliación del estudio V59P20. Se observó persistencia de anticuerpos frente a los serogrupos C, W-135 e Y; los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 fueron del 32% y el 56% frente al serogrupo C en los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, del 74% y el 80% frente al serogrupo W-135 y del 48% y el 53% frente al serogrupo Y. Las GMTs fueron, respectivamente, de 6,5 y 12 para el serogrupo C, de 19 y 26 para el serogrupo W-135 y de 8,13 y 10 para el serogrupo Y. En lo que respecta al serogrupo A, el 14% y el 22% de los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, presentaron un hSBA ≥ 1:8 (GMTs de 2,95 y 3,73). Los niños también recibieron una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con una dosis única. Todos los sujetos de ambos grupos de edades presentaron un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos, con títulos de anticuerpos varias veces superiores a los observados tras la vacunación primaria (Tabla 3).

Tabla 3: Persistencia de respuestas inmunitarias 5 años después de la vacunación primaria con Menveo y de respuestas inmunitarias 1 mes después de una dosis de refuerzo entre sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad en el momento de la vacunación primaria.

Serogrupo	2-5 años				6-10 años			
	Persistencia a los 5 años		1 mes después de la dosis de refuerzo		Persistencia a los 5 años		1 mes después de la dosis de refuerzo	
	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	GMTs de hSBA (IC 95%)	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	GMTs de hSBA (IC 95%)	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	GMTs de hSBA (IC 95%)	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	GMTs de hSBA (IC 95%)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14% (7-22)	2,95 (2,42-3,61)	100% (96-100)	361 (299-436)	22% (13-34)	3,73 (2,74-5,06)	100% (94-100)	350 (265-463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32% (23-43)	6,5 (4,75-8,9)	100% (96-100)	498 (406-610)	56% (43-69)	12 (7,72-19)	100% (94-100)	712 (490-1.03)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74% (64-82)	19 (14-25)	100% (96-100)	1,534 (1,255-1,873)	80% (68-89)	26 (18-38)	100% (94-100)	1,556 (1,083-2,237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48% (38-58)	8,13 (6,11-11)	100% (96-100)	1,693 (1,360-2,107)	53% (40-66)	10 (6,51-16)	100% (94-100)	1,442 (1,050-1,979)

Inmunogenicidad en sujetos de 11 años de edad y mayores Durante el estudio fundamental (V59P13), se administró a los adolescentes o adultos una dosis de Menveo (N=2.649) o la vacuna ACWY-D para la comparación (N=875). Se obtuvieron sueros tanto antes como 1 mes después de la vacunación. En otro estudio (V59P6) realizado en 524 adolescentes, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de la vacuna ACWY-PS. Inmunogenicidad en adolescentes En la población de 11 a 18 años del estudio fundamental, V59P13, se realizó una comparación de la inmunogenicidad de una sola dosis de Menveo un mes después de la vacunación con ACWY-D. En la Tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de inmunogenicidad tras un mes desde la aplicación de Menveo.

Tabla 4: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en sujetos de 11-18 años.

Serogrupo	N	GMT (IC 95%)	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)
A	1.075	29 (24-35)	75% (73-78)
C	1.396	50 (39-65)	85% (83-87)
W-135	1.024	87 (74-102)	96% (95-97)
Y	1.036	51 (42-61)	88% (85-90)

En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 que se mostraron seronegativos al inicio del estudio (hSBA < 1,4), la proporción de personas que alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 75% (780/1.039); serogrupo C 80% (735/923); serogrupo W-135 94% (570/609); serogrupo Y 81% (510/630). En el estudio de no inferioridad, V59P6, se analizó la inmunogenicidad en un grupo de adolescentes de entre 11 y 17 años, que habían sido aleatorizados para recibir Menveo o ACWY-PS. Se demostró que Menveo no era inferior a la vacuna ACWY-PS para los cuatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) de acuerdo con la respuesta al suero, las proporciones que consiguieron hSBA ≥ 1:8 y (GMT).

Tabla 5: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adolescentes según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.

Serogrupo	hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)		GMTs de hSBA (IC 95%)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	81% (74-87)	41% (33-49)	33 (25-44)	7,31 (5,64-9,47)
C	N=140	N=147	N=140	N=147
	84% (77-90)	61% (53-69)	59 (39-89)	28 (19-41)
W-135	N=138	N=141	N=138	N=141
	91% (84-95)	84% (77-89)	48 (37-62)	28 (22-36)
Y	N=139	N=147	N=139	N=147
	95% (90-98)	82% (75-88)	92 (68-124)	35 (27-47)

Trascurrido un año tras la vacunación en estos mismos sujetos, comparados con la ACWY-PS, una proporción más alta de vacunados con Menveo presentó hSBA ≥ 1:8 para los serogrupos C, W-135, e Y, con resultados comparables en el caso del serogrupo A. Se observaron hallazgos similares en la comparación de las GMTs de hSBA.

Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en adolescentes En el estudio V59P13E1 se evaluó la persistencia de respuestas inmunitarias frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y a los 21 meses, 3 años y 5 años de la vacunación primaria entre sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 años en el momento de la vacunación. El porcentaje de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 se mantuvo constante frente a los serogrupos C, W-135 e Y entre los 21 meses y los 5 años siguientes a la vacunación en el grupo con Menveo, y disminuyó ligeramente con el tiempo frente al serogrupo A (Tabla 6). A los 5 años de la vacunación primaria, el porcentaje de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 era significativamente más alto en el grupo con Menveo que en el grupo de referencia sin vacunación previa frente a los cuatro serogrupos.

Serogrupo	Menveo hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)	ACWY-PS hSBA ≥ 1:8 (IC 95%)
C	N=84	N=41
	90% (82-96)	83% (68-93)
W-135	N=82	N=39
	94% (86-98)	95% (83-99)
Y	N=84	N=41
	88% (79-94)	68% (52-82)

Datos disponibles en niños de 2 a 23 meses de edad La inmunogenicidad de Menveo en niños de 2 a 23 meses de edad fue evaluada en varios estudios. Aunque un alto porcentaje de sujetos alcanzaron títulos de hSBA por encima de 1:8 tras series de 4 dosis de Menveo, con porcentajes inferiores en estudios de series de dos dosis y de una sola dosis, Menveo se comparó con otra vacuna meningocócica en solo un estudio pivotal, donde no se pudo proporcionar una respuesta al menos equivalente a una vacuna conjugada monovalente del serotipo C (después de una sola dosis a la edad de 12 meses). Los datos disponibles actualmente no son suficientes para establecer la eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En las pruebas realizadas en animales de laboratorio, no se observaron reacciones adversas en conejos que acababan de dar a luz o en su descendencia hasta el día 29 después del parto. No se apreciaron efectos en la fertilidad de conejos hembras que recibieron Menveo antes del apareamiento y durante la gestación. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo Sacarosa Potasio dihidrógeno fosfato Solución inyectable Sodio dihidrógeno fosfato monohidrato Fosfato disódico dihidrato Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 **6.3. Periodo de validez.** 3 años. Tras la reconstitución, el

medicamento debe ser usado de forma inmediata. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25°C. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje original con el fin de protegerlos de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Polvo en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de butilo con superficie recubierta de fluoropolímero) y solución en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de butilo). Tamaño de envase de una dosis (2 viales), cinco dosis (10 viales) o diez dosis (20 viales). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Menveo ha de ser preparado para la administración mediante la reconstitución del polvo del vial con la solución del otro vial. El contenido de los dos diferentes viales (MenA polvo y MenCWY solución) se debe mezclar antes de la vacunación, con lo que se obtiene 1 dosis de 0,5 ml. Es necesario inspeccionar visualmente los componentes de la vacuna antes y después de la reconstitución. Extraer todo el contenido del vial con la solución usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 40 mm de longitud o 21G, 1 ½ pulgadas de longitud) e inyectarlo en el vial con el polvo para reconstituir el componente de conjugado MenA. Invertir y agitar el vial energícamente y a continuación extraer 0,5 ml del producto reconstituido. Es necesario tener en cuenta que es normal que una pequeña cantidad de líquido permanezca en el vial después de la extracción de la dosis. Tras la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas extrañas visibles. En caso de que se observe alguna partícula extraña y/o una variación del aspecto físico, hay que desechar la vacuna. Antes de la inyección, cambiar la aguja por una adecuada para la administración. Es necesario asegurarse de que no hay burbujas de aire en la jeringuilla antes de inyectar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L. Via Fiorentina 1 53100 Siena, Italia **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/614/002 EU/1/10/614/003 EU/1/10/614/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15 de marzo de 2010. Fecha de la última renovación: 4 de diciembre de 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 14/10/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Sin cupón precinto. Menveo 1 vial de polvo liofilizado + 1 vial de disolvente P.V.P. 52,54 € P.V.P. IVA 54,64 €.

Recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.^{1,2}

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B y meningococo de serogrupos A, C, W e Y (con vacuna tetravalente) a los siguientes grupos de riesgo:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema de complemento.
- Tratamiento con *eculizumab*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

En las personas con infección por el VIH se recomienda la utilización de vacuna tetravalente (frente a serogrupos A, C, W e Y).

La Comisión de Salud Pública reunida a fecha de 14 de marzo de 2019, acordó introducir la vacuna tetravalente frente a meningococo C por vacuna tetravalente frente a meningococo por serogrupos A, C, W e Y. Esta sustitución se llevará a cabo de forma gradual debiendo estar implementada en todo el territorio a lo largo de 2020. Además de la captación activa y vacunación de varias cohortes de adolescentes y adultos jóvenes durante 2-3 años para cubrir la población hasta los 18 años de edad.³

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso abril 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf **2.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Acceso abril 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf. **3.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Acuerdo alcanzado en la comisión de salud pública en relación a la Vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Acceso abril 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Acuerdo_CSP_Vacunacion_frente_meningitis.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Rotarix suspensión oral en aplicador oral precargado Rotarix suspensión oral en tubo dosificador Rotarix suspensión oral en tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción Vacuna antirrotavirus, viva **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (1,5ml) contiene: Cepa de rotavirus humano R14414 (vivos, atenuados)* no menos de 10^{6.0} CCID₅₀ * Producido en células Vero Explicientes con efecto conocido Este producto contiene 1.073mg de sacarosa (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Suspensión oral. Rotarix es un líquido transparente e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). El uso de Rotarix debería estar basado en las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología El esquema de vacunación consta de dos dosis. La primera dosis debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debería ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe estar finalizada a las 24 semanas de edad. Rotarix se puede administrar con la misma posología a niños prematuros de 27 semanas o más de gestación (ver secciones 4.8 y 5.1). En ensayos clínicos, se ha observado raramente que se escupa o regurgite la vacuna y en tales circunstancias, no se administró ninguna dosis de sustitución. Sin embargo, en el caso improbable de que un niño escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, se puede administrar una única dosis de sustitución en la misma visita. Se recomienda que los lactantes que reciben una primera dosis de Rotarix completen el régimen de 2 dosis con Rotarix. No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se administra Rotarix como primera dosis y otra vacuna antirrotavirus como segunda dosis o viceversa. **Población pediátrica** No se debe utilizar Rotarix en niños mayores de 24 semanas de edad. **Forma de administración** Rotarix es sólo para uso oral. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna de rotavirus. Historia de invaginación intestinal. Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal. Sujetos con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (ver sección 4.8). Se debe posponer la administración de Rotarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de Rotarix en sujetos que padezcan diarrea o vómitos. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se recomienda que la vacunación vaya precedida de una revisión de la historia clínica, en particular respecto a las contraindicaciones, y de una exploración física. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en lactantes con trastornos gastrointestinales o con retraso en el crecimiento. La administración de Rotarix debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entrañe un riesgo mayor. A modo de precaución, los profesionales sanitarios deben hacer un seguimiento de cualquier sintoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, heces con sangre, sensación de repleción abdominal, y/o fiebre alta) puesto que los resultados de los estudios observacionales de seguridad indican un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación frente a rotavirus (ver sección 4.8). Se debe advertir a los padres/tutores que notifiquen inmediatamente estos síntomas al profesional sanitario. Para sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, ver sección 4.3. No se espera que las infecciones asintomáticas y ligeramente sintomáticas producidas por el VIH afecten a la seguridad o a la eficacia de Rotarix. Un ensayo clínico realizado en un número limitado de niños VIH positivos asintomáticos o ligeramente sintomáticos, no mostró problemas de seguridad aparentes (ver sección 4.8). Se deben valorar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos de la vacunación antes de la administración de Rotarix a niños que padecen o se piensa que pueden padecer una inmunodeficiencia, incluyendo a los expuestos *in utero* a un tratamiento inmunosupresor. Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación con un máximo de excreción alrededor del día 7. Se han detectado partículas del antígeno viral por ELISA en un 50% de las heces tras la primera dosis de la formulación liofilizada de Rotarix y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces respecto a la presencia de la cepa vacunal, sólo un 17% fueron positivas. En dos ensayos comparativos controlados, la eliminación de la cepa vacunal después de la vacunación con la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la observada después de la vacunación con la formulación liofilizada de Rotarix. Se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún sintoma clínico. Rotarix debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con enfermedades cancerosas, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor. Los contactos de niños recientemente vacunados deben cuidar su higiene personal (p.ej. lavarse las manos después de cambiar los pañales). Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Actualmente se desconoce el alcance de la protección que podría proporcionar Rotarix frente a otras cepas de rotavirus que no han circulado en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos a partir de los que se han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur, África y Asia (ver sección 5.1). Rotarix no protege frente a la gastroenteritis producida por otros patógenos distintos de rotavirus. No hay datos disponibles sobre el uso de Rotarix en profilaxis post-exposición. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Esta vacuna contiene sacarosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben usar este medicamento. **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Rotarix puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas (incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)); vacuna antidifteria, antitetánica y antipertussis de célula completa (DTPw), vacuna antidifteria, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (VP), vacuna antiepatitis B (VHB), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C. Los ensayos clínicos demuestran que no se ven afectados las respuestas inmunitarias ni los perfiles de seguridad de las vacunas administradas. La administración concomitante de Rotarix con la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) no modifica la respuesta inmunitaria de los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, en un ensayo clínico con más de 4.200 pacientes que recibieron Rotarix concomitantemente con VPO se demostró que se mantiene la protección clínica frente

a gastroenteritis grave por rotavirus. No hay que restringir la ingesta de alimentos o líquidos por parte del lactante, ni antes ni después de la vacunación. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Rotarix no está destinada para su administración en adultos. No hay datos de su administración durante el embarazo ni durante la lactancia. En base a la evidencia generada en ensayos clínicos, la lactancia materna no reduce la protección frente a la gastroenteritis por rotavirus conferida por Rotarix. Por tanto, puede continuarse la lactancia materna durante el período de vacunación. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de los ensayos clínicos realizados tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de Rotarix. En un total de cuatro ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a aproximadamente 1.900 lactantes. Estos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada. En un total de veintitrés ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 106.000 dosis de Rotarix (formulación liofilizada o líquida) a aproximadamente 51.000 lactantes. En tres ensayos clínicos controlados frente a placebo (Finlandia, India y Bangladés), en los que Rotarix se administró sola (la administración de las vacunas pediátricas sistemáticas fue escalonada), la incidencia y la gravedad de los acontecimientos solicitados recogidos 8 días después de la vacunación, diarrea, vómitos, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal no fueron significativamente diferentes en el grupo que recibió Rotarix cuando se comparó con el grupo que recibió placebo. No se observó un aumento en la incidencia o la gravedad de estos acontecimientos tras la administración de la segunda dosis. En un análisis conjunto de diecisiete ensayos clínicos controlados frente a placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África), incluyendo ensayos en los que Rotarix fue coadministrada con vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5), se consideró que las siguientes reacciones adversas (recogidas 31 días después de la vacunación) estaban posiblemente relacionadas con la vacunación. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo a la siguiente frecuencia: Las reacciones se notifican como sigue: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, flatulencia
	Muy raras	Invaginación intestinal (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida*	Hematoquecia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida*	Gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)
	Poco frecuentes	Dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras	Urticaria
	Frecuentes	Irritabilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida*	Apnea en lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4)

*Debido a que estos acontecimientos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar su frecuencia de forma fiable.

después de la vacunación con la formulación liofilizada de Rotarix y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces respecto a la presencia de la cepa vacunal, sólo un 17% fueron positivas. En dos ensayos comparativos controlados, la eliminación de la cepa vacunal después de la vacunación con la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la observada después de la vacunación con la formulación liofilizada de Rotarix. Se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún sintoma clínico. Rotarix debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con enfermedades cancerosas, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor. Los contactos de niños recientemente vacunados deben cuidar su higiene personal (p.ej. lavarse las manos después de cambiar los pañales). Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Actualmente se desconoce el alcance de la protección que podría proporcionar Rotarix frente a otras cepas de rotavirus que no han circulado en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos a partir de los que se han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur, África y Asia (ver sección 5.1). Rotarix no protege frente a la gastroenteritis producida por otros patógenos distintos de rotavirus. No hay datos disponibles sobre el uso de Rotarix en profilaxis post-exposición. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Esta vacuna contiene sacarosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben usar este medicamento. **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Rotarix puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas (incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)); vacuna antidifteria, antitetánica y antipertussis de célula completa (DTPw), vacuna antidifteria, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (VP), vacuna antiepatitis B (VHB), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C. Los ensayos clínicos demuestran que no se ven afectados las respuestas inmunitarias ni los perfiles de seguridad de las vacunas administradas. La administración concomitante de Rotarix con la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) no modifica la respuesta inmunitaria de los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, en un ensayo clínico con más de 4.200 pacientes que recibieron Rotarix concomitantemente con VPO se demostró que se mantiene la protección clínica frente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. **Invaginación intestinal.** Los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en varios países indican que las vacunas antirrotavirus conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación. Se han observado hasta 6 casos adicionales por cada 100.000 lactantes en estos países respecto a la incidencia basal de 25 a 101 casos por cada 100.000 lactantes (menores de un año de edad) por año, respectivamente. Se dispone de evidencia limitada de un menor incremento del riesgo tras la segunda dosis. No está claro si, con períodos de seguimiento más prolongados, las vacunas antirrotavirus afectarían a la incidencia global de la invaginación intestinal (ver sección 4.4). **Otras poblaciones especiales. Seguridad en niños prematuros.** En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de Rotarix a 670 niños prematuros de 27 a 36 semanas de edad gestacional y se administró placebo a 339. La primera dosis se administró a las 6 semanas después de nacer. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los niños que recibieron Rotarix frente a 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otros efectos adversos fueron similares en los niños que recibieron Rotarix y en los que recibieron placebo. No se notificó ningún caso de invaginación intestinal. **Seguridad en niños con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).** En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 100 niños con infección por VIH. El perfil de seguridad fue similar entre los niños que recibieron Rotarix y los que recibieron placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es. **4.9. Sobre dosis.** Se han notificado algunos casos de sobre dosis. En general, el perfil de acontecimientos adversos notificado en esos casos fue similar al observado tras la administración de la dosis recomendada de Rotarix. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas frente a la diarrea por rotavirus, código ATC: J07BH01. **Eficacia protectora de la formulación liofilizada.** En los ensayos clínicos, se demostró la eficacia frente a la gastroenteritis producida por los genotipos más comunes de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. Además, se ha demostrado la eficacia frente a los genotipos poco comunes de rotavirus G8P[4] (gastroenteritis grave) y G12P[6] (cualquier forma de gastroenteritis). Estas cepas circulan actualmente por todo el mundo. Se han realizado ensayos clínicos en Europa, Latinoamérica, África y Asia para evaluar la eficacia protectora de Rotarix frente a cualquier gastroenteritis y frente a gastroenteritis grave por rotavirus. La gravedad de la gastroenteritis se definió de acuerdo a dos criterios diferentes: - la escala de 20 puntos de Vesikari, que evalúa el cuadro clínico de gastroenteritis por rotavirus de forma completa teniendo en cuenta la gravedad y la duración de la diarrea y los vómitos, la intensidad de la fiebre y la deshidratación, así como la necesidad de tratamiento o - la definición de caso clínico según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La protección

clínica se evaluó en la cohorte PP para la eficacia, que incluye a todos los sujetos de la cohorte PP para la seguridad que entraron en el periodo correspondiente de seguimiento de la eficacia. **Eficacia protectora en Europa.** Un ensayo clínico realizado en Europa evaluó la administración de Rotarix de acuerdo a diferentes esquemas europeos (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses; 3, 5 meses) en 4.000 sujetos. Tras dos dosis de Rotarix, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida se presenta en la siguiente tabla:

	1 ^{er} año de vida Rotarix N=2.572 Placebo N=1.302		2 ^o año de vida Rotarix N=2.554 Placebo N=1.294	
Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis grave por rotavirus [IC 95%]				
Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Gastroenteritis grave por rotavirus*	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Gastroenteritis grave por rotavirus*
G1P[8]	95,6 [87,9-98,8]	96,4 [85,7-99,6]	82,7 [67,8-91,3]	96,5 [86,2-99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0-94,4]	74,7* [<0,0-99,6]	57,1 [<0,0-82,6]	89,9 [9,4-99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5-99,8]	100 [44,8-100]	79,7 [<0,0-98,1]	83,1* [<0,0-99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5-97,9]	100 [64,9-100]	69,6* [<0,0-95,3]	87,3 [<0,0-99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1-88,5]	94,7 [77,9-99,4]	70,5 [50,7-82,8]	76,8 [50,8-89,7]
Cepas con genotipo P[8]	88,2 [80,8-93,0]	96,5 [90,6-99,1]	75,7 [65,0-83,4]	87,5 [77,8-93,4]
Cepas de rotavirus circulantes	87,1 [79,6-92,1]	95,8 [89,6-98,7]	71,9 [61,2-79,8]	85,6 [75,8-91,9]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren atención médica [IC 95%]				
Cepas de rotavirus circulantes	91,8 [84-96,3]		76,2 [63,0-85,0]	
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]				
Cepas de rotavirus circulantes	100 [81,8-100]		92,2 [65,6-99,1]	

*La gastroenteritis grave se definió como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari. *Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente junto con la gravedad de la enfermedad, alcanzando el 100% (IC 95%: 84,7-100) para puntuaciones ≥ 17 puntos en la escala Vesikari.

Eficacia protectora en América Latina. Un ensayo clínico realizado en Latinoamérica evaluó Rotarix en más de 20.000 sujetos. La gravedad de la gastroenteritis (GE) se definió de acuerdo a los criterios de la OMS. La eficacia protectora de la vacuna frente a gastroenteritis grave por rotavirus (RV) que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico y la eficacia genotipo-específica de la vacuna después de dos dosis de Rotarix se presentan en la siguiente tabla.

Genotipo	Gastroenteritis grave por rotavirus* (1 ^{er} año de vida) Rotarix N=9.009 Placebo N=8.858	Gastroenteritis grave por rotavirus* (2 ^o año de vida) Rotarix N=7.175 Placebo N=7.062
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 95%]
Todas las GE por RV	84,7 [71,7-92,4]	79,0 [66,4-87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1-98,4]	72,4 [34,5-89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3-99,7]	71,9* [<0,0-97,1]
G4P[8]	50,8** [<0,0-99,2]	63,1 [0,7-88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7-98,9]	87,7 [72,9-95,3]
Cepas con genotipo P[8]	90,9 [79,2-96,8]	79,5 [67,0-87,9]

*La gastroenteritis grave por rotavirus se definió como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico (criterio de la OMS). *Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. *El número de casos, sobre los que se basaban los estimados de eficacia frente a G4P[8], era muy pequeño (1 caso en el grupo de Rotarix y 2 casos en el grupo placebo). Un análisis conjunto de los resultados de cinco ensayos de eficacia*, ha mostrado una eficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1-91,1) frente a gastroenteritis grave por rotavirus (escala de Vesikari ≥ 11) causada por rotavirus del genotipo G2P[4], durante el primer año de vida. * En estos ensayos, la eficacia estimada y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%: -1,858,0-100), 100% (IC 95%: 21,1-100), 45,4% (IC 95%: -81,5-86,6), 74,7 (IC 95%: -386,2-99,6). No se dispone de un valor estimado de la eficacia para el ensayo que falta.

Eficacia protectora en África. Un ensayo clínico realizado en África (Rotarix: N=2.974; placebo: N=1.443) evaluó la administración de Rotarix aproximadamente a las 10 y 14 semanas de edad (2 dosis) o a las 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus durante el primer año de vida fue del 61,2% (IC 95%: 44,0-73,2). La eficacia protectora de la vacuna (dosis agrupadas) observada frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a la gastroenteritis grave por rotavirus se presenta en la siguiente tabla:

Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443	Gastroenteritis grave por rotavirus* Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 95%]
G1P[8]	68,3 [53,6-78,5]	56,6 [11,8-78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6-73,0]	83,8 [9,6-98,4]
G3P[8]	43,4* [<0,0-83,7]	51,5* [<0,0-96,5]
G8P[4]	38,7* [<0,0-67,8]	63,6 [5,9-86,5]
G9P[8]	41,8* [<0,0-72,3]	56,9* [<0,0-85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7-70,0]	55,5* [<0,0-82,2]
Cepas con genotipo P[4]	39,3 [7,7-59,9]	70,9 [37,5-87,0]
Cepas con genotipo P[6]	46,6 [9,4-68,4]	55,2* [<0,0-81,3]
Cepas con genotipo P[8]	61,0 [47,3-71,2]	59,1 [32,8-75,3]

*La gastroenteritis grave se definió como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari. *Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela.

Eficacia mantenida hasta los 3 años de edad en Asia. En un ensayo clínico realizado en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) (cohorte total vacunada: Rotarix: N=5.359; placebo: N=5.349) se evaluó la administración de Rotarix según esquemas diferentes (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad). Durante el primer año, desde las dos semanas tras la Dosis 2 hasta el primer año de edad, la notificación de gastroenteritis grave por rotavirus producida por los rotavirus salvajes circulantes fue significativamente menor en el grupo Rotarix en comparación con el grupo placebo (0,0% frente a 0,3%), con una eficacia vacunal del 100% (IC 95%: 72,2-100). La eficacia protectora de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus hasta los dos años de edad después de dos dosis de Rotarix se presenta en la siguiente tabla:

Genotipo	Eficacia hasta los 2 años de edad Rotarix N=5.263 Placebo N=5.256	
	Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis grave por rotavirus [IC 95%]	
Genotipo	Grave*	
G1P[8]	100 [80,8-100]	
G2P[4]	100* [<0,0-100]	
G3P[8]	94,5 [64,9-99,9]	
G9P[8]	91,7 [43,8-99,8]	
Cepas del genotipo P[8]	95,8 [83,8-99,5]	
Cepas de rotavirus circulantes	96,1 [85,1-99,5]	
Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus que requiere hospitalización y/o rehidratación en un centro médico [IC 95%]		
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2-98,8]	

*La gastroenteritis grave se definió como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari. *Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. Durante el tercer año de vida no hubo casos de gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo Rotarix (N=4.222) frente a 13 casos (0,3%) en el grupo placebo (N=4.185). La eficacia vacunal fue del 100% (IC 95%: 67,5-100). Los casos de gastroenteritis grave por rotavirus fueron producidos por las cepas de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8]. La incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus asociada a los genotipos individuales fue demasiado baja como para determinar la eficacia. La eficacia frente a la gastroenteritis grave por rotavirus que requiere hospitalización fue del 100% (IC 95%: 72,4-100).

Eficacia protectora de la formulación líquida. Puesto que la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación liofilizada de Rotarix, los niveles de eficacia de la vacuna observados en la formulación liofilizada pueden ser extrapolados a los de la formulación líquida. **Respuesta inmunitaria.** El mecanismo inmunológico por el cual Rotarix protege frente a gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una relación entre respuesta de anticuerpos a la vacunación frente a los rotavirus y protección frente a gastroenteritis por rotavirus. La siguiente tabla muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos frente a rotavirus (títulos de anticuerpos IgA $< 20U/ml$) (mediante ELISA) con títulos de anticuerpos IgA séricos antirrotavirus $\geq 20U/ml$ de uno a dos meses después de la segunda dosis de vacuna o placebo tal y como se ha observado en diferentes ensayos con la formulación liofilizada de Rotarix.

Pauta	Ensayos realizados en	Vacuna		Placebo	
		N	% ≥ 20U/ml [IC 95%]	N	% ≥ 20U/ml [IC 95%]
2, 3 meses	Francia, Alemania	239	82,8 [77,5-87,4]	127	8,7 [4,4-15,0]
2, 4 meses	España	186	85,5 [79,6-90,2]	89	12,4 [6,3-21,0]
3, 5 meses	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0-97,3]	114	3,5 [1,0-8,7]
3, 4 meses	República Checa	182	84,6 [78,5-89,5]	90	2,2 [0,3-7,8]
2, 3 a 4 meses	Latinoamérica; 11 países	393	77,9% [73,8-81,6]	341	15,1% [11,7-19,0]
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupadas)	Sudáfrica, Malawi	221	58,4 [51,6-64,9]	111	22,5 [15,1-31,4]

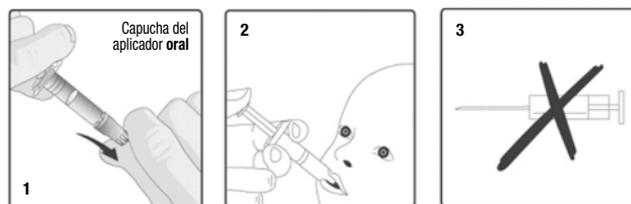
En tres ensayos comparativos controlados, la respuesta inmunitaria generada por la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la producida por la formulación liofilizada de Rotarix. **Respuesta inmune en niños prematuros.** En un ensayo clínico realizado en niños prematuros, nacidos a las 27 semanas o más de gestación, se evaluó la inmunogenicidad de Rotarix en un subgrupo de 147 sujetos y se demostró que Rotarix es inmunogénico en esta población; un mes después de la segunda dosis de la vacuna, el 85,7% (IC 95%: 79,0-90,9) de los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos IgA anti-rotavirus en suero ≥ 20U/ml (por ELISA). **Efectividad.** En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna frente a gastroenteritis grave que conlleva hospitalización debida a los genotipos comunes de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8], así como también a los genotipos menos comunes de rotavirus G9P[4] y G9P[6]. Estas cepas están circulando por todo el mundo. **Efectividad tras 2 dosis para prevenir la GERV que conlleva hospitalización.**

Países Periodo	Rango de edad	N ⁽¹⁾ (casos/controles)	Cepas	Efectividad % [IC 95%]
Países de renta alta				
Bélgica 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 a 3-11 m	160/198	Todas	90 [81-95] 91 [75-97]
	< 4 a 3-11 m	41/53	G1P[8]	95 [78-99]
	< 4 a 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64-94] 83 [11-96] ⁽³⁾
	< 4 a 3-11 m	12/13	G3P[8]	87* <[0-98] ⁽³⁾
	< 4 a 3-11 m	16/17	G4P[8]	90 [19-99] ⁽³⁾
Singapur 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 a	136/272	Todas	84 [32-96]
		89/89	G1P[8]	91 [30-99]
Taiwán 2009-2011	< 3 a	275/1.623 ⁽⁴⁾	Todas G1P[8]	92 [75-98] 95 [69-100]
EE.UU. 2010-2011	< 2 a	85/1.062 ⁽⁵⁾	Todas	85 [73-92]
	< 2 a		G1P[8]	88 [68-95]
	< 2 a		G2P[4]	88 [68-95]
EE.UU. 2009-2011	8-11 m		Todas	89 [48-98]
EE.UU. 2009-2011	< 5 a	74/255 ⁽⁴⁾	G3P[8]	68 [34-85]
Países de renta media				
Bolivia 2010-2011	< 3 a 6-11 m	300/974	Todas	77 [65-84] ⁽⁶⁾ 77 [51-89]
	< 3 a 6-11 m		G9P[8]	85 [69-93]
	< 3 a 6-11 m		G3P[8]	90 [65-97]
	< 3 a 6-11 m		G2P[4]	93 [70-98]
	< 3 a 6-11 m		G9P[6]	69 [14-89]
Brasil 2008-2011	< 2 a	115/1.481	Todas	87 [19-98]
	< 2 a		G2P[4]	72 [44-85] ⁽⁶⁾
	< 2 a		G1P[8]	89 [78-95]
Brasil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 a 3-11 m	249/249 ⁽³⁾	Todas	76 [58-86] 96 [68-99]
	< 3 a 3-11 m		G2P[4]	75 [57-86] 95 [66-99] ⁽³⁾
	< 3 a 3-11 m		G9P[6]	87 [19-98]
El Salvador 2007-2009	< 2 a 6-11 m	251/770 ⁽⁵⁾	Todas	72 [44-85] ⁽⁶⁾ 89 [78-95] 76 [64-84]
Guatemala 2012-2013	< 4 a	ND ⁽⁷⁾	Todas	76 [64-84] ⁽⁶⁾ 83 [68-91]
Méjico 2010	< 2 a	9/17 ⁽⁸⁾	G9P[4]	94 [16-100]
Países de renta baja				
Malawi 2012-2014	< 2 a	81/234 ⁽⁹⁾	Todas	63 [23-83]

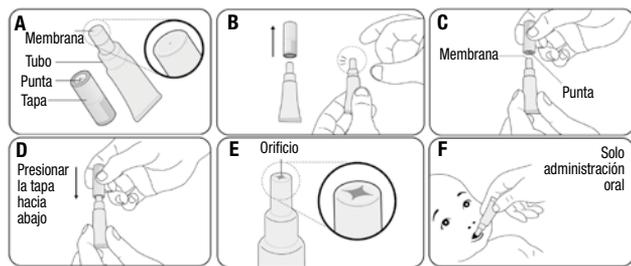
m: meses. a: años. Estadísticamente no significativo ($P \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. ⁽¹⁾Número de casos no vacunados y completamente vacunados (2 dosis) y número de controles. ⁽²⁾Estudios patrocinados por GSK. ⁽³⁾Datos obtenidos a partir de un análisis *post-hoc*. ⁽⁴⁾Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles hospitalizados negativos al rotavirus (las estimaciones de Taiwán se calcularon empleando una combinación de controles hospitalizados negativos al rotavirus y de controles

hospitalizados sin diarrea). ⁽⁵⁾Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles del entorno vecinal. ⁽⁶⁾En sujetos que no recibieron la pauta de vacunación completa, la efectividad después de una dosis osciló del 51% (IC 95%: 26-67, El Salvador) al 60% (IC 95%: 37-75, Brasil). ⁽⁷⁾ND: no disponible. La estimación de la efectividad de la vacuna se basa en 41 casos completamente vacunados y en 175 controles completamente vacunados.

Impacto en la mortalidad. Los estudios de impacto realizados con Rotarix en Panamá, Brasil y Méjico en niños menores de 5 años de edad mostraron una reducción de la mortalidad por diarrea debida a cualquier causa que osciló entre el 17% y el 73% en el plazo de 2 a 4 años después de la introducción de la vacuna. **Impacto en la hospitalización.** En un estudio de bases de datos retrospectivo realizado en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con Rotarix en la hospitalización relacionada con rotavirus osciló entre el 64% (IC 95%: 49-76) y el 80% (IC 95%: 77-83) dos años después de la introducción de la vacuna. Estudios similares realizados en Armenia, Australia, Brasil, Canadá, El Salvador y Zambia mostraron una reducción del 45 al 93% entre 2 y 4 años después de la introducción de la vacuna. Además, nueve estudios de impacto realizados en África y América Latina sobre la hospitalización por diarrea debida a cualquier causa mostraron una reducción entre el 14% y el 57% entre 2 y 5 años después de la introducción de la vacuna. **NOTA:** los estudios de impacto no están encaminados a establecer una relación causal entre la enfermedad y la vacunación sino una relación temporal. Las fluctuaciones naturales de la incidencia de la enfermedad también pueden influir en el efecto observado a lo largo del tiempo. **5.2. Propiedades farmacocógnicas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Sacarosa. Adipato disódico. Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (MEMM). Agua estéril. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** - Aplicador oral precargado: 3 años. - Tubo dosificador provisto de una membrana y una tapa: 3 años. - Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción: 2 años. Una vez abierta, la vacuna debe usarse inmediatamente. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** **Aplicador oral precargado.** 1,5ml de suspensión oral en un aplicador oral precargado (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (goma butilo) y una capucha protectora (goma butilo), en tamaños de envase de 1, 5, 10 o 25. **Tubo dosificador.** 1,5ml de suspensión oral en un tubo dosificador (polietileno) provisto de una membrana y una tapa (polipropileno), en tamaños de envase de 1, 10 o 50. **Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción.** 1,5ml de suspensión oral en un tubo dosificador (polietileno) que se presenta como un tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción, en tamaño de envase de 50 tubos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración oral. La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o dilución). La vacuna se administra oralmente sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones. La vacuna se debe examinar visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. 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. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un aplicador oral precargado:**



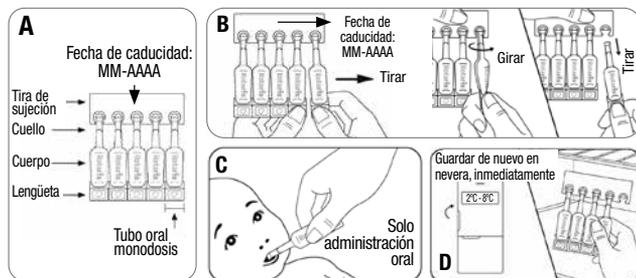
1. Quitar la capucha protectora del aplicador oral. 2. Esta vacuna es **solo** para administración oral. El niño debe estar sentado en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del niño hacia el interior del carrillo) todo el contenido del aplicador oral. **3. No inyectar.** Desechar el aplicador oral vacío y la capucha en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un tubo dosificador:** Leer completamente las instrucciones de uso antes de empezar a administrar la vacuna. **A. Qué debe hacer antes de administrar Rotarix.** • Compruebe la fecha de caducidad. • Compruebe que el tubo no está dañado ni abierto. • Compruebe que el líquido es transparente e incoloro, sin partículas. No use la vacuna si observa algo anormal. • Esta vacuna se administra por vía oral directamente desde el tubo. • Está lista para ser usada (no es necesario mezclarla con nada).



B. Prepare el tubo 1. Quite la tapa. • Conserve la tapa (necesaria para perforar la membrana). • Sostenga el tubo verticalmente. **2. Golpee suavemente con el dedo la parte superior del tubo, de forma repetida, hasta eliminar todo el líquido.** • Elimine todo el líquido de la sección más fina del tubo mediante un golpeo suave con el dedo justo por debajo de la membrana. **3. Coloque la tapa para abrir el tubo.** • Mantenga el tubo sostenido verticalmente. • Sostenga el tubo entre los dedos. • Hay una pequeña punta dentro de la parte superior de la tapa, en el centro. • Gire la tapa boca abajo (180°). **4. Para abrir el tubo.** • No es necesario girar. Presione la tapa hacia abajo para perforar la membrana. • A continuación, levante la tapa. **C. Compruebe que el tubo se ha abierto correctamente. 1. Compruebe que la**

membrana se ha perforado. • Debería haber un orificio en la parte superior del tubo. **2. Qué hacer si la membrana no se ha perforado.** • Si la membrana no se ha perforado vuelva a la sección B y repita los pasos 2, 3 y 4. **D. Administre la vacuna.** • Una vez abierto el tubo compruebe que el líquido es transparente, que no contiene partículas. No use la vacuna si observa algo anormal. • Administre la vacuna inmediatamente. **1. Coloque al niño para administrarle la vacuna.** • Siente al niño ligeramente reclinado hacia atrás. **2. Administre la vacuna.** • Introduzca el líquido cuidadosamente en un lado de la boca del niño, hacia el interior del carrillo. • Puede que necesite apretar el tubo varias veces para administrar todo el contenido (no importa si queda una gota en el extremo del tubo). Desechar el tubo vacío y la tapa en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción:** Leer completamente las instrucciones de uso antes de empezar a administrar la vacuna. • Esta vacuna se administra por vía oral directamente desde el tubo. • Un tubo oral proporciona una dosis de la vacuna. • Esta vacuna está lista para ser usada (no mezclarla con nada). **A. Qué debe hacer antes de administrar Rotarix.** 1. Compruebe la fecha de caducidad en la tira de sujeción. 2. Compruebe que el líquido en los tubos orales es transparente, incoloro y sin partículas. • **No use ninguno de los tubos orales de la tira de sujeción si nota algo extraño.** 3. Compruebe uno a uno los tubos orales para descartar que no están dañados y que aún están sellados. • **No use el tubo oral afectado si nota algo extraño.** **B. Prepare el tubo oral.** 1. Para separar un tubo oral de los demás, comenzando por un extremo: a) Sostenga la lengüeta del extremo de uno de los tubos orales para separarlo de los demás. b) Con la otra mano, sostenga la lengüeta del tubo oral adyacente. c) Tire de la lengüeta y despréndala del tubo oral adyacente. 2. Para abrir el tubo oral desprendido: d) Mantenga verticalmente el tubo oral desprendido. e) Sostenga la lengüeta del tubo oral desprendido con una mano y la tira de sujeción con la otra. **No sostenga el cuerpo del tubo puesto que se puede derramar parte de la vacuna.** f) Gire el tubo oral desprendido. g) Despréndalo de la tira de sujeción. **C. Administre la vacuna por vía oral inmediatamente después de la apertura** 1. Para colocar al niño para administrarle la vacuna: • Siente al niño ligeramente reclinado hacia atrás. 2. Para administrar la vacuna oralmente: • Introduzca el líquido cuidadosamente en un lado de la boca del niño, hacia el interior del carrillo. • Puede que necesite apretar el tubo oral varias veces para administrar todo el contenido (no importa si queda una gota en el tubo oral). **D. Conserve inmediatamente las dosis restantes en la nevera.** Los tubos orales no utilizados,

unidos todavía a la tira de sujeción, se deben volver a guardar en la nevera inmediatamente después de haber usado un tubo oral. Esto es para que los tubos orales no utilizados se puedan utilizar para la próxima vacunación. Desechar el tubo oral usado en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89. B-1330 Rixensart, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Aplicador oral precargado, EU/1/05/330/005 EU/1/05/330/006 EU/1/05/330/007 EU/1/05/330/008 Tubo dosificador, EU/1/05/330/009 EU/1/05/330/010 EU/1/05/330/011 Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción, EU/1/05/330/012 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2006 Fecha de la última renovación: 14/enero/2016 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/10/2021 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 90,06€ P.V.P. I.V.A. 93,66€.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

La vacuna antirrotavirus no forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible en la página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el enlace https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf, ni de los calendarios vacunales de las distintas Comunidades Autónomas. No existen grupos de riesgo para Rotarix.¹

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus 2006. Acceso diciembre 2020. Disponible en: <http://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/ROTAVIRUS.pdf>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Boostrix suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna antídifteria, antitétánica y antitos ferina (componente acelular) (adsorbida, contenido antigénico reducido)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. 1 dosis (0,5ml) contiene: Toxide diftérico¹ no menos de 2 Unidades Internacionales (UI) (2,5UI) Toxide tetánico¹ no menos de 20 Unidades Internacionales (UI) (5UI) Antígenos de *Bordetella pertussis* Toxide pertúsico¹ 8 microgramos Hemaglutinina filamentosa² 8 microgramos Pertactina³ 2,5 microgramos ⁴adsorbidos en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)₃) 0,3 miligramos Al³⁺ y fosfato de aluminio (AlPO₄) 0,2 miligramos Al³⁺ Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Suspensión inyectable en jeringa precargada. Boostrix es una suspensión blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Boostrix está indicada para la vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tos ferina a partir de 4 años de edad (ver sección 4.2). Boostrix también está indicada para la protección pasiva frente a tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo (ver secciones 4.2, 4.6 y 5.1). La administración de Boostrix debe estar basada en recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Se recomienda una única dosis de 0,5ml de la vacuna. Boostrix se puede administrar a partir de 4 años de edad. Boostrix se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales y/o las prácticas médicas locales en relación al uso de vacunas con contenido reducido de antígeno de difteria, antígeno de tétanos y antígenos de tos ferina. Boostrix se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver secciones 4.1, 4.6 y 5.1). Boostrix también se puede administrar a adolescentes y adultos cuya historia de vacunación sea desconocida o con una vacunación incompleta frente a difteria, tétanos y tos ferina como parte de una serie de inmunización frente a difteria, tétanos y tos ferina. En base a los datos en adultos, se recomienda administrar dos dosis adicionales de una vacuna que contenga difteria y tétanos al mes y a los seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna frente a difteria y tétanos (ver sección 5.1). Boostrix se puede utilizar en el manejo de heridas potencialmente tetanígenas en personas que han recibido previamente una serie primaria de vacunación con vacuna con toxide tetánico y en las que está indicada una dosis de recuerdo frente a difteria y tos ferina. Se debe administrar inmunoglobulina antitétánica de forma concomitante, de acuerdo a las recomendaciones oficiales. La vacunación repetida frente a difteria, tétanos y tos ferina debe realizarse en los intervalos establecidos en las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años). **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Boostrix en niños menores de 4 años de edad. **Forma de administración** Boostrix se debe inyectar por vía intramuscular profunda preferiblemente en la región deltoidea (ver sección 4.4). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas antidiftérica, antitétánica o antitos ferina. Boostrix está contraindicada si la persona ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitos ferina. En estas circunstancias se debe interrumpir la vacunación frente a tos ferina y se debe continuar la pauta de vacunación con vacunas frente a difteria y tétanos. Boostrix no debe ser administrada a sujetos que hayan experimentado trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas (para convulsiones o episodios de hipotonia-hiporreflexia, ver sección 4.4), tras una inmunización previa frente a difteria y/o tétanos. Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Boostrix en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia médica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y la posible aparición de acontecimientos adversos). Si se produce alguno de los siguientes acontecimientos en relación temporal con la administración de una vacuna con componente antitos ferina, se deberá considerar cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitos ferina: - Fiebre ≥ 40,0°C en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable. - Colapso o estado similar al "shock" (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación. - Llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación. - Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación. Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tos ferina, en las que los potenciales beneficios superen los posibles riesgos. Como ocurre con cualquier vacuna, debe valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio de la inmunización con Boostrix o del retraso en la vacunación, de niños que sufran un nuevo episodio o progresión de un trastorno neurológico grave. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Boostrix se debe administrar con precaución en individuos con trombocitopenia (ver sección 4.3) o algún trastorno hemorrágico, ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular en estos individuos. De acuerdo con las recomendaciones oficiales, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea a estos individuos. Con ambas vías de administración, debe ejercerse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos. Boostrix no se debe, bajo ninguna circunstancia, administrar por vía intravascular. La existencia de una historia familiar de convulsiones y acontecimientos adversos tras la vacunación con DTP, no constituyen contraindicaciones. La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunodeprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfalecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todos los vacunados. **Excipientes** Este medicamento contiene menos de 23mg de sodio (1mmol) por unidad de dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Uso con otras vacunas o inmunoglobulinas.** Boostrix puede administrarse simultáneamente con la vacuna frente al virus del papiloma humano sin que se produzca ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a ninguno de los componentes de ambas vacunas. Boostrix puede administrarse concomitantemente con vacunas conjugadas frente al meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (Men ACWY). Los ensayos clínicos en sujetos de edades comprendidas entre los 9 y los 25 años de edad, demostraron que las respuestas inmunes frente a los antígenos de difteria, tétanos y meningocóccicos no se vieron afectadas. Se observó una media geométrica de las concentraciones más baja para los antígenos de tos ferina. Sin embargo, estos datos no sugieren una interferencia clínicamente relevante. Boostrix puede administrarse concomitantemente con vacunas frente a la gripe estacional inactivadas no adyuvadas. Cuando se administró Boostrix simultáneamente con una vacuna inactivada trivalente frente a la gripe en sujetos de edades comprendidas entre los 19 y los 64 años de edad, los datos clínicos demostraron que las respuestas inmunes frente a los antígenos de tétanos, difteria, toxide pertúsico (TP) y gripe no se vieron afectadas. Se

observó una media geométrica de las concentraciones más baja para los antígenos pertúsicos hemaglutinina filamentosa (HAF) y pertactina (PRN). Sin embargo, estos datos no sugieren una interferencia clínicamente relevante. No se observaron diferencias en una cohorte exploratoria predefinida cuando las vacunas se administraron concomitantemente o de forma separada a sujetos a partir de los 65 años de edad. Boostrix puede administrarse concomitantemente con la vacuna inactivada frente al herpes zóster. Los datos clínicos en sujetos a partir de los 50 años de edad demostraron que las respuestas inmunes frente a los antígenos de tétanos, difteria, TP, HAF y herpes zóster no se vieron afectadas. Se observó una media geométrica de las concentraciones más baja para el antígeno PRN. Sin embargo, estos datos no sugieren una interferencia clínicamente relevante. No se ha estudiado la administración concomitante de Boostrix con otras vacunas o con inmunoglobulinas. Es poco probable que la administración conjunta con otras vacunas inactivadas o con inmunoglobulinas provoque interferencias clínicamente relevantes con las respuestas inmunes. Si se considera necesaria la administración concomitante de Boostrix con otras vacunas o con inmunoglobulinas de acuerdo con las prácticas y recomendaciones de vacunación generalmente aceptadas, estas se deben administrar en lugares distintos. **Uso con tratamiento inmunosupresor** Como con otras vacunas, en pacientes que reciben terapia inmunosupresora puede no alcanzarse una respuesta adecuada. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** Boostrix se puede usar durante el segundo o tercer trimestre del embarazo de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Para los datos relacionados con la prevención de la tos ferina en lactantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo, ver sección 5.1. Los datos de seguridad de un ensayo clínico controlado aleatorizado (341 resultados del embarazo) y de un estudio observacional prospectivo (793 resultados del embarazo) en los que se administró Boostrix a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido. No hay datos de seguridad disponibles a partir de estudios prospectivos sobre el uso de Boostrix o Boostrix Polio durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Los datos de la vigilancia pasiva donde mujeres embarazadas fueron expuestas a Boostrix o Boostrix Polio (vacuna dTpa-IPV) en el 2º o 3º trimestre no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido. Como con otras vacunas inactivadas, no se espera que la vacunación con Boostrix dañe al feto en ningún trimestre del embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). **Lactancia** No se ha evaluado el efecto de la administración de Boostrix durante la lactancia. Sin embargo, no se espera que suponga un riesgo para el lactante, puesto que Boostrix contiene toxoides o antígenos inactivados. El médico debe evaluar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de administrar Boostrix a mujeres que estén dando el pecho a sus hijos. **Fertilidad** No hay datos disponibles en humanos a partir de estudios prospectivos. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la fertilidad femenina (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Es poco probable que la vacuna tenga algún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix a 839 niños (de 4 a 8 años de edad) y a 1.931 adultos, adolescentes y niños (de 10 a 76 años de edad) (Tabla 1). Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de Boostrix en ambos grupos fueron reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón) comunicadas por un 23,7 - 80,6% de los sujetos en cada ensayo. Estos normalmente aparecían dentro de las 48 horas después de la vacunación. Todas resolvieron sin secuelas. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas se clasifican de acuerdo a las siguientes frecuencias: Muy frecuentes: (≥ 1/10) Frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras: (≥ 1/10.000 a 1/1.000) Muy raras: (< 1/10.000) Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Ensayos clínicos.**

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con Boostrix.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	
		Sujetos de 4 a 8 años de edad (N=839)	Sujetos de 10 a 76 años de edad (N=1.931)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior	Infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes		Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia	Dolor de cabeza
	Frecuentes	Cefalea	Mareo
	Poco frecuentes	Trastornos de la atención	Síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes		Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales	Náuseas, trastornos gastrointestinales
	Poco frecuentes		Diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción	Hiperhidrosis, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	
		Sujetos de 4 a 8 años de edad (N=839)	Sujetos de 10 a 76 años de edad (N=1.931)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (tales como enrojecimiento y/o inflamación), dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección (tales como enrojecimiento y/o inflamación), malestar, fatiga, dolor en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Pirexia (fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, incluyendo fiebre $> 39,0^{\circ}\text{C}$), inflamación extensa del miembro vacunado (en ocasiones afectando a la articulación adyacente)	Pirexia (fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), reacciones en el lugar de la inyección (tales como bulto en el lugar de la inyección y absceso estéril en el lugar de la inyección)
	Poco frecuentes	Otras reacciones en el lugar de la inyección (como induración), dolor	Pirexia (fiebre $> 39,0^{\circ}\text{C}$), enfermedad de tipo gripal, dolor

Reactogenicidad tras las dosis sucesivas Los datos obtenidos en 146 sujetos sugieren que puede haber un ligero aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación) con las dosis sucesivas de acuerdo a la pauta 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años). Los datos sugieren que una segunda dosis de recuerdo puede producir un incremento de la reactogenicidad local en sujetos primovacunados con DTP en la infancia. **Vigilancia postcomercialización.** Debido a que estos acontecimientos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con Boostrix durante la vigilancia poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta, convulsiones (con o sin fiebre)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Urticaria, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Astenia

Después de la administración de vacunas que contienen toxoide tetánico, en muy raras ocasiones se han comunicado reacciones adversas del sistema nervioso central o periférico, incluyendo parálisis ascendente o incluso parálisis respiratoria (p. ej. síndrome de Guillain-Barré). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es. **4.9. Sobre dosis.** Se han notificado casos de sobre dosis durante la vigilancia poscomercialización. Cuando se notificaron, los acontecimientos adversos tras la sobre dosis fueron similares a los notificados después de la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Vacunas bacterianas, vacuna antipertussis, código ATC: J07AJ52. **Respuesta inmune** Aproximadamente un mes después de la vacunación de recuerdo con Boostrix se observaron las siguientes tasas de seroprotección/seropositividad (Tabla 3).

Tabla 3: Respuesta inmune en niños, adolescentes y adultos.

Antígeno	Respuesta ⁽¹⁾	Adultos y adolescentes a partir de los 10 años de edad PP ⁽²⁾ N=1.694 (% vacunados)	Niños a partir de los 4 años de edad PP ⁽²⁾ N=415 (% vacunados)
Difteria	$\geq 0,1$ UI/ml	97,2%	99,8%
Tétanos	$\geq 0,1$ UI/ml	99,0%	100,0%
Pertussis: - Toxoide pertúsico - Hemaglutinina filamentosa - Pertactina	≥ 5 U EL/ml	97,8% 99,9% 99,4%	99,0% 100,0% 99,8%

⁽¹⁾Respuesta: Concentración de anticuerpos frente a difteria y tétanos $\geq 0,1$ UI/ml considerada seroprotectora y concentración de anticuerpos frente a tos ferina ≥ 5 U EL/ml considerada seropositiva, en el momento especificado. ⁽²⁾PP (por protocolo): Incluye a todos los sujetos elegibles, que recibieron una única dosis de recuerdo de Boostrix y para los cuales hubo datos de inmunogenicidad disponibles para al menos un antígeno en el momento especificado. N: número mínimo de sujetos con datos disponibles para cada antígeno.

En adultos y adolescentes, los estudios comparativos han demostrado que un mes después de la vacunación, los títulos de anticuerpos frente a difteria son similares a los de las vacunas dT tipo adulto con el mismo contenido antigénico que Boostrix; se observaron títulos de anticuerpos antitetánicos más bajos cuando se compararon con vacunas dT tipo adulto. Como con otras vacunas dT tipo adulto, Boostrix induce títulos más altos de anticuerpos anti-D y anti-T en niños y en adolescentes que en adultos. **Persistencia de la respuesta inmune** Las tasas de seroprotección/índices de seropositividad observados 3 a 3,5 años, 5 a 6 años y 10 años después de la vacunación con Boostrix en sujetos vacunados de acuerdo con el protocolo (PP1) fueron las siguientes (Tabla 4).

Tabla 4: Persistencia de la respuesta inmune en niños, adolescentes y adultos.

Antígeno	Respuesta ⁽²⁾	Adultos y adolescentes a partir de 10 años (% vacunados)				Niños a partir de 4 años (% vacunados)			
		3-3,5 años de persistencia		5 años de persistencia		3-3,5 años de persistencia	5-6 años de persistencia		
		Adulto ⁽³⁾ (N=309)	Adolescente ⁽³⁾ (N=261)	Adulto ⁽³⁾ (N=232)	Adolescente ⁽³⁾ (N=250)	Adulto ⁽³⁾ (N=158)	Adolescente ⁽³⁾ (N=74)	(N=118)	(N=68)
Difteria	$\geq 0,1$ UI/ml	71,2%	91,6%	84,1%	86,8%	64,6%	82,4%	97,5%	94,2%
	$\geq 0,016$ UI/ml ⁽⁴⁾	97,4%	100%	94,4%	99,2%	89,9%	98,6%	100%	No determinado
Tétanos	$\geq 0,1$ UI/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4%	98,5%
Tos ferina Toxoide pertúsico Hemaglutinina filamentosa Pertactina	≥ 5 U EL/ml	90,6%	81,6%	89,5%	76,8%	85,6%	61,3%	58,7%	51,5%
	≥ 5 U EL/ml	100%	100%	100%	100%	99,4%	100%	100%	100%
		94,8%	99,2%	95,0%	98,1%	95,0%	96,0%	99,2%	100%

⁽¹⁾PP (por protocolo): Incluye a todos los sujetos elegibles, que recibieron una única dosis de recuerdo de Boostrix y para los cuales hubo datos de inmunogenicidad disponibles para al menos un antígeno en el momento especificado. ⁽²⁾Respuesta: Concentración de anticuerpos frente a difteria y tétanos $\geq 0,1$ UI/ml considerada seroprotectora y concentración de anticuerpos frente a tos ferina ≥ 5 U EL/ml considerada seropositiva, en el momento especificado. ⁽³⁾Los términos "adulto" y "adolescente" reflejan las edades a las que los sujetos recibieron su primera dosis de Boostrix. ⁽⁴⁾Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos asociadas a la protección frente a la enfermedad ($\geq 0,1$ UI/ml por método ELISA o $\geq 0,016$ UI/ml por un ensayo de neutralización *in vitro* de células Vero). N = número mínimo de sujetos con datos disponibles para cada antígeno.

Eficacia para proteger frente a tos ferina Los antígenos de *B. pertussis* contenidos en Boostrix, son una parte integral de la vacuna pediátrica combinada antitos ferina acelular (Infanrix), para la que se ha demostrado su eficacia tras vacunación primaria en un estudio de eficacia en contactos en el ámbito familiar. Después de la vacunación con Boostrix, los títulos de anticuerpos para los tres componentes de *B. pertussis* son más elevados que los observados durante el ensayo de eficacia en contactos en el ámbito familiar. Basándose en estas comparaciones, Boostrix proporcionaría protección frente a tos ferina, sin embargo el grado y la duración de la protección proporcionada por la vacuna no se han determinado. **Protección pasiva frente a tos ferina en lactantes (menores de 3 meses de edad) nacidos de madres vacunadas durante el embarazo** En un estudio controlado con placebo, cruzado, aleatorizado, se demostró, en el momento del parto, que las concentraciones de anticuerpos frente a la tos ferina en la sangre del cordón umbilical de los bebés nacidos de madres vacunadas con Boostrix a las 27-36 semanas de embarazo (grupo dTpa; N=291) fueron más altas que en los del placebo (grupo control; N=292). La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical frente a los antígenos de tos ferina TP, HAF y PRN fue, 46,9, 366, 1 y 301,8 UI/ml, en el grupo dTpa, y 5,5, 22,7 y 14,6 UI/ml, en el grupo control. Esto se corresponde con títulos de anticuerpos que son 8, 16 y 21 veces mayores en la sangre del cordón umbilical de bebés nacidos de madres vacunadas que en las de los controles. Estos títulos de anticuerpos pueden proporcionar protección pasiva frente a tos ferina, como demuestran los estudios observacionales de efectividad. **Inmunogenicidad en lactantes y niños de hasta dos años nacidos de madres vacunadas durante el embarazo** En dos estudios clínicos se evaluó la inmunogenicidad de Infanrix Hexa (vacuna conjugada de difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, virus de la polio inactivado, *Haemophilus influenzae* tipo b) en lactantes y niños de hasta dos años de edad nacidos de madres sanas vacunadas con Boostrix a las 27-36 semanas de embarazo. Infanrix Hexa se coadministró con una vacuna 13-valente neumocócica conjugada a lactantes para la vacunación primaria (n=268); y a los mismos lactantes/niños hasta los dos años desde los 11 a los 18 meses como dosis de recuerdo (n=229). Los datos inmunológicos tras la vacunación primaria y vacunación de recuerdo no mostraron interferencia clínica relevante de vacunación materna con Boostrix sobre las respuestas de lactantes y niños hasta los dos años a difteria, tétanos, hepatitis B, virus de la polio inactivados, *Haemophilus influenzae* tipo b o antígenos neumocócicos. Se observaron concentraciones bajas de anticuerpos frente a tos ferina tras la vacunación primaria (TP, HAF y PRN) y tras la vacunación de recuerdo (TP, HAF) en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con Boostrix durante el embarazo. Los aumentos de las concentraciones de anticuerpos frente a tos ferina desde antes del recuerdo hasta un mes tras el recuerdo estaban dentro del mismo rango para lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con Boostrix o con placebo, demostrando una respuesta eficaz del sistema inmunológico. En ausencia de correlatos de protección para tos ferina, la relevancia clínica de estas observaciones aún no se ha entendido completamente. Sin embargo, los datos epidemiológicos actuales sobre la enfermedad de tos ferina siguiendo la implementación de inmunización materna frente a dTpa no sugieren que esta interferencia inmune tenga alguna relevancia clínica. **Efectividad para proteger frente a tos ferina en lactantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo** Se evaluó la efectividad vacunal de Boostrix o Boostrix Polio en tres estudios observacionales en Reino Unido, España y Australia. La vacuna se usó durante el tercer trimestre del embarazo para proteger a lactantes menores de 3 meses de edad frente a tos ferina, como parte de un programa de vacunación materna. Los detalles sobre el diseño y los resultados de cada estudio se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5: Efectividad vacunal frente a tos ferina en lactantes menores de 3 meses de edad nacidos de madres vacunadas durante el tercer trimestre del embarazo con Boostrix/Boostrix Polio.

Ubicación del estudio	Vacuna	Diseño del estudio	Efectividad de la vacunación
Reino Unido	Boostrix Polio	Retrospectivo, método de selección	88% (IC 95%: 79 - 93)
España	Boostrix	Prospectivo, casos y controles pareados	90,9% (IC 95%: 56,6 - 98,1)
Australia	Boostrix	Prospectivo, casos y controles pareados	69% (IC 95%: 13 - 89)

IC: intervalo de confianza.

Si la vacunación materna tiene lugar en las dos semanas anteriores al parto, la efectividad de la vacuna en el lactante puede ser inferior a las cifras de la tabla. *Respuesta inmune tras una dosis repetida de Boostrix* Se evaluó la inmunogenicidad de Boostrix, administrada 10 años después de la administración de una dosis de recuerdo previa con vacuna(s) antidiférica, antitetánica y antitos ferina acelular de contenido antigénico reducido. Un mes después de la vacunación, > 99% de los sujetos quedaron seroprotectidos frente a difteria y tétanos y fueron seropositivos frente a tos ferina. *Respuesta inmune en sujetos sin historia de vacunación previa o con historia de vacunación desconocida* Tras la administración de una dosis de Boostrix a 83 adolescentes entre 11 y 18 años de edad sin vacunación previa frente a tos ferina y sin vacunación frente a difteria y tétanos en los 5 años anteriores, todos los sujetos quedaron seroprotectidos frente a tétanos y difteria. La tasa de seropositividad tras una dosis osciló entre el 87% y el 100% para los distintos antígenos de tos ferina. Tras la administración de una dosis de Boostrix a 139 adultos de edad ≥ 40 años que no habían recibido ninguna dosis de vacuna antidiférica y antitetánica en los últimos 20 años, más del 98,5% de los adultos fueron seropositivos para los tres antígenos pertúsicos y el 81,5% y el 93,4% fueron seroprotectidos frente a difteria y tétanos respectivamente. Tras la administración de dos dosis adicionales uno y seis meses después de la primera dosis, la tasa de seropositividad fue del 100% para los tres antígenos pertúsicos y las tasas de seroprotección para difteria y tétanos alcanzaron el 99,3% y el 100% respectivamente. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Toxicología reproductiva. Fertilidad** Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Boostrix no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de fertilidad femenina en ratas y conejos. *Embarazo* Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Boostrix no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de desarrollo embrionario/fetal en ratas y conejos, ni de parto y toxicidad postnatal en ratas (hasta el final del periodo de lactancia). **Toxicología animal y/o farmacología.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad y toxicidad. **6. DATOS**

FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 3 años **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Una vez fuera de la nevera, la vacuna es estable durante 8 horas a 21°C. Desechar la vacuna si no se ha usado durante este periodo. Esta información está destinada a orientar a los profesionales sanitarios solamente en caso de una desviación temporal de la temperatura. **No congelar.** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (vidrio Tipo I) con un tapón (goma butilo) con o sin agujas en tamaños de envases de 1, 10, 20, 25 o 50. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de su uso, la vacuna se debe dejar a temperatura ambiente y se debe agitar bien, para obtener una suspensión blanca, turbia y homogénea. Antes de la administración, se debe examinar visualmente la vacuna para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. PTM - C/ Severo Ochoa 2 28760 - Tres Cantos Madrid **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº reg: 63.684 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20/junio/2001 Fecha de la última renovación: 03/agosto/2004 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio 2021. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Envase con 1 jeringa precargada + 2 agujas P.V.P. 22,52€, P.V.P. IVA 23,42€ Envase clínico con 10 jeringas precargadas + 10 agujas P.V.P. 175,44€, P.V.P. IVA 182,46€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento. Se recomienda la vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina (dTpa) a la población de riesgo:¹

- Embarazadas: 1 dosis de dTpa en cada embarazo, entre la 27 y la 36 semana de gestación.
- Personas adultas con trasplante de órgano sólido y en espera de trasplante.
- Personas adultas con cáncer/hemopatías malignas².
- Personal sanitario en áreas de obstetricia y neonatología y sus áreas de urgencias que no la hayan recibido con anterioridad.

¹En la evaluación de la necesidad de vacunación, se tendrá siempre en cuenta la intensidad del tratamiento y su duración.

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso septiembre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

BOOSTRIX POLIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Boostrix Polio suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna antidiféfrica, antitetánica, antitos ferina (componente acelular), antipoliomielitis (inactivada) (adsorbida, contenido antigénico reducido) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5ml) contiene: Toxideo diféfrica¹ no menos de 2 Unidades Internacionales (UI) (2,5Lf) Toxideo tetánico¹ no menos de 20 Unidades Internacionales (UI) (5Lf) Antígenos de *Bordetella pertussis* Toxideo pertúsico¹ 8 microgramos Hemaglutinina filamentosa¹ 8 microgramos Pertactina¹ 2,5 microgramos Virus de polio inactivados tipo 1 (cepa Mahoney)² 40 unidades de antígeno D tipo 2 (cepa MEF-1)² 8 unidades de antígeno D tipo 3 (cepa Sauketti)² 32 unidades de antígeno D³ adsorbidos en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)₃) 0,3 miligramos Al³⁺ y fosfato de aluminio (AlPO₄) 0,2 miligramos Al³⁺ propagado en células Vero Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable en jeringa precargada. Boostrix Polio es una suspensión blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Boostrix Polio está indicada para la vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos, tos ferina y poliomiélitis en sujetos a partir de los 3 años de edad (ver sección 4.2). Boostrix Polio también está indicada para la protección pasiva frente a tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo (ver secciones 4.2, 4.6 y 5.1). La administración de Boostrix Polio debe estar basada en recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Se recomienda una única dosis de 0,5ml de la vacuna. Boostrix Polio puede administrarse a partir de los 3 años de edad. Boostrix Polio tiene un contenido reducido de antígeno de difteria, antígeno de tétanos y antígenos de tos ferina en combinación con antígenos de polio. Por tanto, Boostrix Polio debe administrarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales y/o las prácticas médicas locales. Boostrix Polio se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver secciones 4.1, 4.6 y 5.1). Boostrix Polio también se puede administrar a adolescentes y adultos cuya historia de vacunación sea desconocida o con una vacunación incompleta frente a difteria, tétanos y tos ferina como parte de una serie de inmunización frente a difteria, tétanos, tos ferina y poliomiélitis. En base a los datos en adultos, se recomienda administrar dos dosis adicionales de una vacuna que contenga difteria y tétanos al mes y a los seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna frente a difteria y tétanos (ver sección 5.1). Boostrix Polio puede utilizarse en el manejo de heridas potencialmente tetanígenas en personas que han recibido previamente una serie primaria de vacunación con vacuna con toxide tetánico y para quienes está indicada una dosis de recuerdo frente a difteria, tos ferina y poliomiélitis. Debe administrarse de forma concomitante inmunoglobulina antitetánica, de acuerdo a las recomendaciones oficiales. La vacunación repetida frente a difteria, tétanos, tos ferina y poliomiélitis debe realizarse en los intervalos establecidos en las recomendaciones oficiales. *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Boostrix Polio en niños menores de 3 años de edad. *Forma de administración* Boostrix Polio se debe inyectar por vía intramuscular profunda preferiblemente en la región deltoidea (ver sección 4.4). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a neomicina o polimixina. Hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas antidiféfrica, antitetánica, antitos ferina o antipoliomielítica. Boostrix Polio está contraindicada si la persona ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitos ferina. En estas circunstancias se debe interrumpir la vacunación frente a tos ferina y se debe continuar la pauta de vacunación con vacunas frente a difteria, tétanos y poliomiélitis. Boostrix Polio no debe ser administrada a sujetos que hayan experimentado trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas (para convulsiones o episodios de hipotonía-hiporrespuesta, ver sección 4.4) tras una inmunización previa frente a difteria y/o tétanos. Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Boostrix Polio en personas que padecen enfermedades febriles agudas. La presencia de una infección leve no es una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia médica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y la posible aparición de acontecimientos adversos). Si se produce alguno de los siguientes acontecimientos, en relación temporal con la administración de una vacuna con componente antitos ferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitos ferina: - Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ en las primeras 48 horas tras la vacunación, no debida a otra causa identificable. - Colapso o estado similar al "shock" (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación. - Llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación. - Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación. Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tos ferina, en las que los potenciales beneficios superen los posibles riesgos. Como ocurre con cualquier vacuna, debe valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio de la inmunización con Boostrix Polio o del retraso en la vacunación, en niños que sufran un nuevo episodio o progresión de un trastorno neurológico grave. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Boostrix Polio debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia (ver sección 4.3) o con algún trastorno hemorrágico ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular en estos individuos. Debe ejercerse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos. Boostrix Polio no debe, bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular. Una historia de convulsiones febriles, una historia familiar de convulsiones y acontecimientos adversos tras la vacunación con DTP, no constituyen contraindicaciones. La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunodeprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todos los vacunados. *Excipientes* Este medicamento contiene menos de 23mg de sodio (1mmol) por unidad de dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". *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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Uso con otras vacunas o inmunoglobulinas.** Boostrix Polio puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: sarampión, rubéola, paperas y varicela (SRPV) y la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) sin que se produzca ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a ninguno de los componentes de ambas vacunas (ver sección 4.8). No se ha estudiado la administración concomitante de Boostrix Polio con otras vacunas o con inmunoglobulinas. Es poco probable que la coadministración provoque interferencias en las respuestas inmunes. De acuerdo con las recomendaciones y prácticas de vacunación aceptadas, si se necesita administrar Boostrix Polio simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas, deben administrarse en lugares

separados de inyección. **Uso con tratamiento inmunosupresor.** Como con otras vacunas, en pacientes que reciban terapia inmunosupresora puede no alcanzarse una respuesta adecuada. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo* Boostrix Polio se puede usar durante el segundo o tercer trimestre del embarazo de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Para los datos relacionados con la prevención de la tos ferina en lactantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo, ver sección 5.1. Los datos de seguridad de un ensayo clínico controlado aleatorizado (341 resultados de embarazo) y de un estudio observacional prospectivo (793 resultados del embarazo) en los que se administró Boostrix (componente dTpa de la vacuna Boostrix Polio) a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido. No hay datos de seguridad disponibles a partir de estudios prospectivos sobre el uso de Boostrix Polio o Boostrix durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Los datos de la vigilancia pasiva donde mujeres embarazadas fueron expuestas a Boostrix o Boostrix Polio (vacuna dTpa-IPV) en el 2º o 3º trimestre no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido. Como con otras vacunas inactivadas, no se espera que la vacunación con Boostrix Polio dañe al feto en ningún trimestre del embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). *Lactancia* No se ha evaluado el efecto de la administración de Boostrix Polio durante la lactancia. Sin embargo, no se espera que suponga un riesgo para el lactante, puesto que Boostrix Polio contiene toxoides o antígenos inactivados. El médico debe evaluar cuidadosamente el balance beneficio riesgo de administrar Boostrix Polio a mujeres que estén dando el pecho a sus hijos. *Fertilidad* No hay datos disponibles en humanos a partir de estudios prospectivos. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la fertilidad femenina (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Es poco probable que la vacuna tenga algún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad que se presenta en la tabla 1 se basa en los datos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix Polio a 908 niños (de 4 a 8 años de edad) y a 955 adultos, adolescentes y niños (de 10 a 93 años de edad). Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de Boostrix Polio en ambos grupos fueron reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón) comunicadas por un 31,3-82,3% de los sujetos en general. Estas normalmente aparecieron dentro de las 48 horas después de la vacunación. Todas resolvieron sin secuelas. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas se clasifican de acuerdo a las siguientes frecuencias: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100.000$) Muy raras: ($< 1/10.000$) **Ensayos clínicos.**

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con Boostrix Polio.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	
		Sujetos de 4 a 8 años de edad (N=908)	Sujetos de 10 a 93 años de edad (N=955)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes		Herpes oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia	
	Poco frecuentes		Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Irritabilidad	
	Poco frecuentes	Trastorno del sueño, apatía	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia	Cefalea
	Frecuentes	Cefalea	
	Poco frecuentes		Parestesia, somnolencia, mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Garganta seca	Asma
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes		Trastornos gastrointestinales (tales como vómitos, dolor abdominal, náuseas)
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes		Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (tales como enrojecimiento y/o inflamación), dolor en el lugar de la inyección	Reacciones en el lugar de la inyección (tales como enrojecimiento y/o inflamación), fatiga, dolor en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Pirexia (fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ incluyendo fiebre $> 39,0^{\circ}\text{C}$), inflamación extensa del miembro vacunado (en ocasiones afectando a la articulación adyacente), reacciones en el lugar de la inyección (tales como hemorragia, prurito e induración)	Pirexia (fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), reacciones en el lugar de inyección (tales como hematoma, prurito, induración y entumecimiento con calor)
	Poco frecuentes	Fatiga	Inflamación extensa del miembro vacunado (en ocasiones afectando a la articulación adyacente), pirexia (fiebre $> 39,0^{\circ}\text{C}$), escalofríos, dolor

Coadministración con vacunas SRP/N en niños entre los 3 y los 6 años de edad Boostrix Polio se coadministró con vacunas SRP/N en dos ensayos clínicos con 406 niños de edades comprendidas entre los 3 y los 6 años de edad. En estos estudios se notificaron frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior y erupción cutánea. La fiebre, irritabilidad, fatiga, pérdida de apetito y los trastornos gastrointestinales (incluyendo diarrea y vómitos) se notificaron con una frecuencia superior (muy frecuente) a la indicada en la Tabla 1, mientras que todas las demás reacciones adversas ocurrieron con la misma o menor frecuencia. Las reacciones adversas adicionalmente notificadas durante los ensayos clínicos con Boostrix (componente dTpa de Boostrix Polio), administrado a 839 niños (de 4 a 8 años de edad) y a 1.931 adultos, adolescentes y niños (de 10 a 76 años de edad), se enumeran en la tabla 2:

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con Boostrix.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	
		Sujetos de 4 a 8 años de edad (N=839)	Sujetos de 10 a 76 años de edad (N=1.931)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes		Infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Trastornos de la atención	Síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes		Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes		Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes		Hiperhidrosis, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez articular, rigidez musculoesquelética
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes		Malestar
	Frecuentes		Reacciones en el lugar de la inyección (tales como bulto en el lugar de la inyección y absceso estéril en el lugar de la inyección)
	Poco frecuentes	Dolor	Enfermedad de tipo gripal

Reactogenicidad tras las dosis sucesivas Los datos sugieren que una segunda dosis de recuerdo puede producir un incremento de la reactogenicidad local en sujetos primovacunados con DTP en la infancia. Los sujetos de 15 años de edad en adelante no vacunados recientemente frente a difteria, tétanos, tos ferina y poliomielitis, que recibieron una dosis de Boostrix Polio, o de otra vacuna con contenido antigénico reducido, seguida de una dosis adicional de Boostrix Polio 10 años después, no mostraron un aumento de la reactogenicidad después de la segunda dosis en comparación con la primera. **Vigilancia postcomercialización.** Debido a que estos acontecimientos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con Boostrix Polio durante la vigilancia postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta, convulsiones (con o sin fiebre)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Urticaria, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Astenia

Debido a la administración de vacunas que contienen toxoide de tétanos, se han comunicado muy raramente reacciones adversas del sistema nervioso central o periférico, incluyendo parálisis ascendente o incluso parálisis respiratoria (p. ej. síndrome de Guillain-Barré). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia postcomercialización. Cuando se notificaron, los acontecimientos adversos tras la sobredosis fueron similares a los notificados después de la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas antibacterianas y antivirales combinadas, código ATC: J07CA02. **Respuesta inmune** Las respuestas inmunes de Boostrix Polio fueron evaluadas en ensayos clínicos realizados en sujetos de diferentes edades teniendo diferentes antecedentes de vacunación (ver sección 4.8). Un mes después de la vacunación con Boostrix Polio en niños, adolescentes y adultos, se observaron las siguientes respuestas inmunes entre los estudios (tabla 4):

Tabla 4: Respuesta inmune en niños, adolescentes y adultos.

Antígeno	Respuesta	Niños de 3 a 8 años de edad N=1.195 (% vacunados)	Adultos, adolescentes y niños a partir de los 10 años de edad N=923 (% vacunados)
Difteria	$\geq 0,1$ UI/ml $\geq 0,016$ UI/ml ⁽¹⁾	100% NA	82,2 – 100% 87,7 – 100% ⁽²⁾
Tétanos	$\geq 0,1$ UI/ml	99,9 – 100%	99,6 – 100%

Antígeno	Respuesta	Niños de 3 a 8 años de edad N=1.195 (% vacunados)	Adultos, adolescentes y niños a partir de los 10 años de edad N=923 (% vacunados)
Tos ferina			
Toxoide pertúsico	Respuesta de refuerzo ⁽³⁾	84,6 – 90,6%	79,8 – 94,0%
Hemaglutinina filamentososa		90,1 – 98,8%	90,7 – 97,2%
Pertactina		94,2 – 96,6%	90,0 – 96,7%
Virus de polio inactivados			
Tipo 1	≥ 8 DE ₅₀	98,8 – 100%	99,6 – 100%
Tipo 2		99,2 – 100%	99,6 – 100%
Tipo 3		99,4 – 100%	99,1 – 100%

N=número de sujetos ⁽¹⁾Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos asociados a protección frente a la enfermedad ($\geq 0,1$ UI/ml por ensayo ELISA o $\geq 0,016$ UI/ml por un ensayo *in vitro* de neutralización de células Vero). ⁽²⁾Este ensayo no se realizó en el estudio HPV-042 ⁽³⁾La respuesta de refuerzo se define como: - para sujetos inicialmente seronegativos: concentraciones de anticuerpos de al menos cuatro veces el límite (concentración postvacunación ≥ 20 U.EI/ml) -para sujetos inicialmente seropositivos con concentración previa a la vacunación de refuerzo ≥ 5 U.EI/ml y < 20 U.EI/ml: un aumento de las concentraciones de anticuerpos de al menos cuatro veces la concentración previa a la vacunación de refuerzo -para sujetos inicialmente seropositivos con concentración previa a la vacunación de refuerzo ≥ 20 U.EI/ml: un aumento de las concentraciones de anticuerpos de al menos dos veces la concentración previa a la vacunación de refuerzo.

Al igual que con otras vacunas dT tipo adulto, Boostrix Polio induce títulos más altos de anticuerpos anti-D y anti-T en niños y en adolescentes que en adultos. **Persistencia de la respuesta inmune** Se observaron las siguientes tasas de seroprotección/seropositividad cinco años después de la vacunación con Boostrix Polio en niños y 10 años después de la vacunación con Boostrix Polio en adolescentes y adultos (tabla 5).

Tabla 5: Persistencia de la respuesta inmune en niños, adolescentes y adultos.

Antígeno	Seroprotección/seropositividad	Porcentaje que cumple los criterios 5 años después de la vacunación en niños (de 4 a 8 años de edad) (N=344) (% vacunados)	Porcentaje que cumple los criterios 10 años después de la vacunación en adolescentes y adultos (de 15 años de edad en adelante)(N=63) (% vacunados)
Difteria	$\geq 0,1$ UI/ml	89,4%*	81,0%**
Tétanos	$\geq 0,1$ UI/ml	98,5%	98,4%
Tos ferina			
Toxoide pertúsico	≥ 5 U.EI/ml	40,9%	78,7%
Hemaglutinina filamentososa		99,7%	100%
Pertactina		97,1%	88,7%
Virus de polio inactivados			
Tipo 1	≥ 8 DE ₅₀	98,8%	100%
Tipo 2		99,7%	100%
Tipo 3		97,1%	98,3%

*98,2% de los sujetos con concentraciones de anticuerpos asociados a protección frente a la enfermedad $\geq 0,016$ UI/ml por un ensayo *in vitro* de neutralización de células Vero. **92,1% de los sujetos con concentraciones de anticuerpos asociadas a protección frente a la enfermedad $\geq 0,01$ UI/ml por un ensayo *in vitro* de neutralización de células Vero.

Respuesta inmune tras una dosis repetida Se evaluó la inmunogenicidad de Boostrix Polio administrada cinco años después de una primera dosis de recuerdo de Boostrix Polio de los cuatro a los ocho años de edad. Un mes después de la vacunación, > 99% de los sujetos fueron seropositivos frente a tos ferina y quedaron seroprotectidos frente a difteria, tétanos y los tres tipos de poliovirus. En adultos, una dosis de Boostrix Polio administrada 10 años después de la dosis previa, desencadenó una respuesta inmune protectora en > 96,8% de los sujetos (para el antígeno de difteria) y en un 100% de los sujetos (para los antígenos de tétanos y polio). La respuesta a la dosis de recuerdo frente a los antígenos de tos ferina fue entre un 74,2 y un 98,4%. **Respuesta inmune en sujetos sin historia de vacunación previa o con historia de vacunación desconocida** Tras la administración de una dosis de Boostrix (componente dTpa de Boostrix Polio) a 83 adolescentes entre 11 y 18 años de edad sin vacunación previa frente a tos ferina y sin vacunación frente a difteria y tétanos en los 5 años anteriores, todos los sujetos quedaron seroprotectidos frente a tétanos y difteria. La tasa de seropositividad tras una dosis osciló entre el 87% y el 100% para los distintos antígenos de tos ferina. Después de la administración de una dosis de Boostrix Polio a 140 adultos de ≥ 40 años de edad (incluyendo aquellos que nunca habían sido vacunados o cuyo estatus de vacunación era desconocido) que no habían recibido ninguna vacuna antidiférica y antitetánica en los últimos 20 años, más del 96,4% fueron seropositivos para los tres antígenos de tos ferina y el 77,7% y el 95,7% quedaron seroprotectidos frente a difteria y tétanos, respectivamente. **Eficacia para proteger frente a tos ferina** Los antígenos de tos ferina contenidos en Boostrix Polio, son una parte integral de la vacuna pediátrica combinada antitos ferina acelular (Infanrix), para la que se ha demostrado su eficacia tras vacunación primaria en un estudio de eficacia en contactos en el ámbito familiar. Después de la vacunación con Boostrix Polio, los títulos de anticuerpos para los tres componentes de tos ferina son por lo menos igual de elevados o más elevados que los observados durante el ensayo de eficacia en contactos en el ámbito familiar. Basándose en estas comparaciones, Boostrix Polio proporcionaría protección frente a tos ferina, sin embargo el grado y la duración de la protección proporcionada por la vacuna no se han determinado. **Protección pasiva frente a tos ferina en lactantes (menores de 3 meses de edad) nacidos de madres vacunadas durante el embarazo** En un estudio controlado con placebo, cruzado, aleatorizado, se demostró, en el momento del parto, que las concentraciones de anticuerpos frente a la tos ferina

en la sangre del cordón umbilical de los bebés nacidos de madres vacunadas con Boostrix a las 27-36 semanas de embarazo (grupo dTpa; N=291) fueron más altas que en los del placebo (grupo control; N=292). La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical frente a los antígenos de tos ferina TP, HAF y PRN fue, 46,9, 366,1 y 301,8 UI/ml, en el grupo dTpa, y 5,5, 22,7 y 14,6 UI/ml, en el grupo control. Esto se corresponde con títulos de anticuerpos que son 8, 16 y 21 veces mayores en la sangre del cordón umbilical de bebés nacidos de madres vacunadas que en las de los controles. Estos títulos de anticuerpos pueden proporcionar protección pasiva frente a tos ferina, como demuestran los estudios observacionales de efectividad. **Inmunogenicidad en lactantes y niños de hasta dos años nacidos de madres vacunadas durante el embarazo** En dos estudios clínicos se evaluó la inmunogenicidad de Infanrix Hexa (vacuna conjugada de difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, virus de la polio inactivado, *Haemophilus influenzae* tipo b) en lactantes y niños de hasta dos años de edad nacidos de madres sanas vacunadas con Boostrix a las 27-36 semanas de embarazo. Infanrix Hexa se coadministró con una vacuna 13-valente neumocócica conjugada a lactantes para la vacunación primaria (n=268); y a los mismos lactantes/niños hasta los dos años desde los 11 a los 18 meses como dosis de recuerdo (n=229). Los datos inmunológicos tras la vacunación primaria y vacunación de recuerdo no mostraron interferencia clínica relevante de vacunación materna con Boostrix sobre las respuestas de lactantes y niños hasta los dos años a difteria, tétanos, hepatitis B, virus de la polio inactivados, *Haemophilus influenzae* tipo b o antígenos neumocócicos. Se observaron concentraciones bajas de anticuerpos frente a tos ferina tras la vacunación primaria (TP, HAF y PRN) y tras la vacunación de recuerdo (TP, HAF) en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con Boostrix o con placebo, demostrando una respuesta eficaz del sistema inmunológico. En ausencia de correlatos de protección para tos ferina, la relevancia clínica de estas observaciones aún no se ha entendido completamente. Sin embargo, los datos epidemiológicos actuales sobre la enfermedad de tos ferina siguiendo la implementación de inmunización materna frente a dTpa no sugieren que esta interferencia inmune tenga alguna relevancia clínica. Sin embargo, los datos epidemiológicos actuales sobre la enfermedad de tos ferina siguiendo la implementación de inmunización materna frente a dTpa no sugieren que esta interferencia inmune tenga alguna relevancia clínica. **Efectividad para proteger frente a tos ferina en lactantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo** Se evaluó la efectividad vacunal de Boostrix o Boostrix Polio en tres estudios observacionales en Reino Unido, España y Australia. La vacuna se usó durante el tercer trimestre del embarazo para proteger a lactantes menores de 3 meses de edad frente a tos ferina, como parte de un programa de vacunación materna. Los detalles sobre el diseño y los resultados de cada estudio se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6: Efectividad vacunal frente a tos ferina en lactantes menores de 3 meses de edad nacidos de madres vacunadas durante el tercer trimestre del embarazo con Boostrix/Boostrix Polio.

Ubicación del estudio	Vacuna	Diseño del estudio	Efectividad de la vacunación
Reino Unido	Boostrix Polio	Retrospectivo, método de selección	88% (IC 95%: 79 - 93)
España	Boostrix	Prospectivo, casos y controles pareados	90,9% (IC 95%: 56,6 – 98,1)
Australia	Boostrix	Prospectivo, casos y controles pareados	69% (IC 95%: 13 - 89)

IC: intervalo de confianza.

Si la vacunación materna tiene lugar en las dos semanas anteriores al parto, la efectividad de la vacuna en el lactante puede ser inferior a las cifras de la tabla. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Toxicología reproductiva. Fertilidad** Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Boostrix Polio no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de fertilidad femenina en ratas y conejos. **Embarazo** Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con Boostrix Polio no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de desarrollo embrionario/fetal en ratas y conejos, ni de parto y toxicidad postnatal en ratas (hasta el final del periodo de lactancia). **Toxicología animal y/o farmacología.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad y toxicidad. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Medio 199 (como estabilizador que contiene aminoácidos, sales minerales, vitaminas y otras sustancias) Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 3 años **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Una vez fuera de la nevera, la vacuna es estable durante 8 horas a 21°C. Desechar la vacuna si no se ha usado durante este periodo. Esta información está destinada a orientar a los profesionales sanitarios solamente en caso de una desviación temporal de la temperatura. **No congelar.** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio Tipo I) con tapón (goma clorobutilo) con o sin agujas en envases de 1 o 10. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de su uso, la vacuna se debe dejar a temperatura ambiente y se debe agitar bien, para obtener una suspensión blanca, turbia y homogénea. Antes de administrar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. PTM - C/ Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº reg: 66.462 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 02/diciembre/2004 Fecha de la última renovación: 30/noviembre/2008 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2020 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Envase con 1 jeringa precargada P.V.P. 34,99€ P.V.P. IVA 36,39€

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada. Cervarix suspensión inyectable en vial. Cervarix suspensión inyectable en envase multidosis. Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5 ml) contiene: Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ tipo 16^{2,3,4} 20 microgramos. Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ tipo 18^{2,3,4} 20 microgramos. ¹Virus del Papiloma Humano = VPH adyuvada con AS04 que contiene: 3-O-desacil-4'- monofosforil lipido A (MPL)³ 50 microgramos adсорbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)₃) en total 0,5 miligramos de Al³⁺ ⁴La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Cervarix es una vacuna indicada para personas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver secciones 4.4 y 5.1 para información importante acerca de los datos que apoyan esta indicación). La utilización de Cervarix debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Edad en el momento de la primera inyección	Inmunización y esquema
De 9 a 14 años (inclusive)*	Dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis
A partir de 15 años	Tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis. **Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo (ver sección 5.1). Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix (ver sección 4.4). **Población pediátrica (niños < 9 años de edad)** Cervarix no está recomendada para su uso en niños menores de 9 años de edad debido a que los datos de seguridad e inmunogenicidad son limitados en este grupo de edad. **Forma de administración** Cervarix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también secciones 4.4 y 4.5). Cervarix no se debe administrar por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos acerca de la administración subcutánea de Cervarix (ver sección 4.4). En caso de que Cervarix se administre al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Se debe posponer la administración de Cervarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no es una contraindicación para la vacunación. La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de Cervarix. Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, Cervarix debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. Cervarix solo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual. La vacuna es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre la enfermedad clínicamente establecida. La vacuna no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix o de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección 5.1. "Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio"). La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cáncer de cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que Cervarix no proporciona rá protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el cribado rutinario del cáncer de cérvix sigue teniendo una importancia crítica y se deberían seguir las recomendaciones locales. La duración de la protección no ha sido totalmente establecida. No se ha establecido ni el momento ni la necesidad de una(s) dosis de recuerdo. Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para los que se dispone de datos de inmunogenicidad (ver sección 5.1), no hay datos sobre el uso de Cervarix en sujetos con una alteración de la respuesta inmune tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en estos individuos. No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Cervarix con otras vacunas de VPH. Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En todos los ensayos clínicos se excluyeron los individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la administración de la primera dosis de vacuna. **Uso con otras vacunas** Cervarix se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTPa, dTPa-IPV), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna. La administración secuencial de la vacuna combinada dTPa-IPV seguida de la administración de Cervarix

un mes después, tiende a producir GMT menores frente a VPH-16 y VPH-18 comparadas con las producidas cuando se administra Cervarix sola. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. Cervarix también se puede administrar concomitantemente con una vacuna conjugada con toxoide tetánico frente a los serogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), con una vacuna combinada antihépatitis A (inactivada) y antihépatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antihépatitis B (ADNr) (Engerix-B). La administración de Cervarix al mismo tiempo que Twinrix ha demostrado que no existe una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos del VPH y hepatitis A. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue significativamente más baja con la coadministración, pero no se conoce la importancia clínica de esta observación, puesto que las tasas de seroprotección permanecen inalteradas. La proporción de sujetos que alcanzaron anticuerpos frente a HBs ≥ 10 IU/ml fue del 98,3% con la vacunación concomitante y del 100% con Twinrix cuando se administra sola. Se observaron resultados similares cuando se administró Cervarix concomitantemente con Engerix-B en comparación con la administración de Engerix-B sola (el 97,9% de sujetos vs el 100% alcanzaron anticuerpos anti-HBs ≥ 10 IU/ml, respectivamente). En caso de que Cervarix se administre simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en sitios diferentes de inyección. **Uso con anticonceptivos hormonales** Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron Cervarix en los ensayos clínicos, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix. **Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos** Ver sección 4.4 **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo No se han realizado ensayos clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Los datos en mujeres embarazadas, recogidos como parte de los registros de embarazos, los estudios epidemiológicos y la exposición inadvertida durante los ensayos clínicos, no son suficientes para concluir si la vacunación con Cervarix afecta o no al riesgo de desenlaces adversos de la gestación, incluyendo el aborto espontáneo. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos incluyendo 5.387 casos en mujeres que habían recibido Cervarix. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (p.ej., recién nacido normal, recién nacido con alteraciones incluyendo anomalías congénitas, nacimiento prematuro y aborto espontáneo) fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, desarrollo embrional/parto, o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cervarix durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que estén embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas que aplacen o interrumpan la vacunación hasta la finalización del embarazo. **Lactancia** En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix a las madres. Cervarix sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales. **Fertilidad** No se dispone de datos de fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79,2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), Cervarix se administró a 16.142 mujeres mientras que 13.811 mujeres recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del estudio. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix=8.130 versus control=5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna. En dos ensayos clínicos en los que se incluyeron varones de 10 a 18 años, 2.617 varones recibieron Cervarix y fueron seguidos mediante vigilancia activa de seguridad. La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias: Las frecuencias se definen como sigue: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Picor/prurito, erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio
	Frecuentes	Fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$)
	Poco frecuentes	Otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local
Experiencia postcomercialización		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida*	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida*	Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)

*Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia.

En los ensayos clínicos se ha observado un perfil de seguridad similar entre sujetos con una infección anterior o actual por el VPH y sujetos negativos para ADN de VPH oncogénico o seronegativos para anticuerpos del VPH-16 y del VPH-18. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre dosis.** No se han notificado casos de sobre dosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas contra el papilomavirus, código ATC: J07BM02 **Mecanismo de acción** Cervarix es una vacuna recombinante no infecciosa adyuvada preparada a partir de la proteína principal de la cápsida L1 en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH. Puesto que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse o causar enfermedad. Los estudios en animales han mostrado que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada fundamentalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral. Se estima que VPH-16 y VPH-18 son responsables de, aproximadamente, el 70% de los casos de cáncer de cérvix, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH y el 78% de los casos de neoplasias anales intraepiteliales de alto grado (AIN 2/3) relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos del VPH también pueden causar cánceres ano-genitales (aproximadamente el 30%). VPH-45, -31 y -33 son los 3 tipos del VPH no vacunales más comunes identificados en el carcinoma de cérvix escamoso (12,1%) y en el adenocarcinoma (8,5%). El término "lesiones ano-genitales premalignas" que aparece en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN2/3), a la neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN2/3), a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN2/3) y a la neoplasia anal intraepitelial de alto grado (AIN 2/3). **Ensayos clínicos Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años de edad** La eficacia de Cervarix fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados, que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad. En el ensayo clínico de fase II (estudio HPV-001/007) se incluyeron sólo mujeres que: - Eran ADN negativas para los tipos oncogénicos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 - Eran seronegativas para VPH-16 y VPH-18 y - Presentaban citología normal. La variable primaria de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18. Como variable adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración. En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-008) se incluyeron mujeres no cribadas previamente para la infección por VPH, es decir, sin tener en cuenta la citología basal, el estatus serológico para VPH y el estatus de ADN para VPH. La variable primaria de eficacia fue CIN2+ asociada a VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18). La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 y 3 (CIN2/3) y el adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para cáncer de cérvix. Las variables secundarias incluían infección persistente a 6 y 12 meses. La infección persistente con una duración de al menos 6 meses también se ha demostrado que es un marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix en mujeres de 15 a 25 años de edad. **Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve a tipos oncogénicos de VPH** En las mujeres vacunadas en el estudio HPV-001 (N=1.113) la eficacia fue evaluada hasta el mes 27. En el estudio HPV-007 se realizó el seguimiento de un subgrupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio HPV-001 (N=776) de hasta 6,4 años (aproximadamente 77 meses) desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5,9 años). En el grupo control del estudio HPV-001 se produjeron cinco casos de infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 (4 por VPH-16 y 1 por VPH-18) y un caso por VPH-16 en el grupo que recibió la vacuna. En el estudio HPV-007 la eficacia de Cervarix frente a la infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 fue del 100% (IC del 95%: 80,5-100). Se produjeron 16 casos de infección persistente por VPH-16 y 5 casos de infección persistente por VPH-18, todos en el grupo control. En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasileña (N=437) del estudio HPV-001/007 hasta una media de 8,9 años (con una desviación estándar de 0,4 años) después de la primera dosis. Al término del estudio HPV-023, no hubo casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con VPH-16 o VPH-18 en el grupo vacunal. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso de infección persistente a 12 meses. El estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrar la diferencia entre el grupo vacunal y el grupo placebo para dichas variables. **Eficacia profiláctica frente a VPH-16/18 en mujeres naïve a VPH-16 y/o VPH-18** En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte por protocolo (cohorte PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de vacuna y fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado en el análisis). Esta cohorte incluyó a mujeres con citología normal o de bajo grado basalmente y sólo excluyó a mujeres con citología de alto grado (0,5% del total de la población). El recuento de los casos en la cohorte PP comenzó el día 1 tras la tercera dosis de vacuna. En total, el 74% de las mujeres reclutadas eran naïve tanto para VPH-16 como para VPH-18 (es decir, ADN negativas y seronegativas al comienzo del estudio). En el estudio HPV-008 se han realizado dos análisis: un análisis por acumulación de eventos, realizado en el momento en el que se alcanzaron al menos 36 casos CIN2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte PP y un análisis al cierre del estudio. La eficacia de la vacuna al cierre del estudio para la variable primaria CIN2+ se muestra en la Tabla 1. En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de Cervarix frente a CIN3+ relacionadas con VPH-16/18.

Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte PP).

Variable VPH-16/18	Cohorte PP ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N=7.338)	Control (N=7.305)	% Eficacia (IC del 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 - 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 - 99,1)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos ⁽¹⁾PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18) ⁽²⁾incluye 4 casos de CIN2+ y 2 casos de CIN3+ en los que se identificó otro tipo oncogénico de VPH en la lesión, concomitantemente con VPH-16 o VPH-18. Estos casos están excluidos en el análisis de asignación de tipo de VPH (ver a continuación de la tabla) ⁽³⁾seguimiento medio de 40 meses post dosis 3

En el análisis por acumulación de eventos, la eficacia fue del 92,9% (IC del 96,1%: 79,9;98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC del 96,1%: 0,3;98,1) frente a CIN3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a CIN2+ asociada con VPH-16 y VPH-18 que alcanzó significación estadística de forma individual

para cada tipo. La investigación posterior de los casos con múltiples tipos de VPH tuvo en cuenta qué tipos de VPH detectados mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) estaban en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, además de en la lesión, para determinar los tipos de VPH que tenían más probabilidad de producirla (asignación de tipo de VPH). Este análisis *post-hoc* excluyó los casos (en el grupo vacunal y en el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente a las infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio. Basado en el análisis *post-hoc* de asignación de tipo de VPH, en el análisis al cierre del estudio, hubo 1 caso CIN2+ en el grupo vacunal frente a 92 casos en el grupo control (eficacia 98,9% (IC del 95%: 93,8 - 100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC del 95%: 81,8 - 100)). En el análisis por acumulación de eventos la eficacia de la vacuna frente a CIN1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 94,1% (IC del 96,1%: 83,4 - 98,5). La eficacia de la vacuna frente a CIN1+ asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 91,7% (IC del 96,1%: 82,4 - 96,7). En el análisis al cierre del estudio, la eficacia de la vacuna, observada en la cohorte PP, frente a CIN1 asociada a VPH-16/18 fue del 92,8% (IC del 95%: 87,1 - 96,4). En el análisis al cierre del estudio, se observaron 2 casos de VIN2+ o VaIN2+ en el grupo vacunal y 7 casos en el grupo control en la cohorte PP asociados a VPH-16 o VPH-18. El estudio no tuvo la potencia para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo control para dichas variables. En la Tabla 2 se presenta la eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociadas a VPH-16/18 observadas en la cohorte PP, al cierre del estudio.

Tabla 2: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (cohorte PP).

Variable VPH-16/18	Cohorte PP ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N=7.338)	Control (N=7.305)	% Eficacia (IC del 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0 - 96,1)
Infección persistente a 12 meses	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4 - 95,4)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos ⁽¹⁾PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18) ⁽²⁾seguimiento medio de 40 meses post dosis 3.

Los resultados de eficacia del análisis por acumulación de eventos fueron del 94,3% (IC del 96,1%: 91,5 - 96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC del 96,1%: 89,4 - 95,4) frente a la infección persistente a 12 meses. **Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio** No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos eran ADN positivos al comienzo del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados (ADN positivos para VPH) con uno de los tipos de VPH vacunales antes de la vacunación fueron protegidos frente a la enfermedad clínica producida por el otro tipo de VPH vacunal. **Eficacia frente a los tipos 16 y 18 de VPH en mujeres con o sin infección o enfermedad previa** La cohorte total de vacunación (CTV) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluyó mujeres con o sin infección presente en el momento de la vacunación y/o previa por VPH. El recuento de los casos en la CTV comenzó el día 1 tras la primera dosis. Las estimaciones de eficacia son más bajas en la CTV debido a que esta cohorte incluye mujeres con infecciones/lesiones preexistentes en las que no se espera que Cervarix tenga ningún impacto. La CTV puede aproximarse a la población general de mujeres en el rango de edad de 15-25 años. En la Tabla 3 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 observadas en la CTV.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 (CTV).

Variable VPH-16/18	CTV ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N=8.694)	Control (N=8.708)	% Eficacia (IC del 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 - 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 - 62,2)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos ⁽¹⁾CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes ⁽²⁾seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

En la Tabla 4 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociada a VPH-16/18 en la CTV.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (CTV).

Variable VPH-16/18	CTV ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC del 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6 - 64,8)
Infección persistente a 12 meses	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7 - 62,8)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos ⁽¹⁾CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes ⁽²⁾seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

Impacto global de la vacuna en la carga de enfermedad cervical por VPH En el estudio HPV-008 se comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado entre el grupo placebo y el grupo vacunal, independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión. En las CTV y CTV-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5). La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que básicamente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para 14 tipos oncogénicos de VPH y seronegativas para VPH-16 y VPH-18.

Tabla 5: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión.

	Análisis al cierre del estudio ³⁾				
	Cervarix		Control		% Eficacia (IC del 95%)
	N	Casos	N	Casos	
CIN2+					
CTV-naïve ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7 - 74,2)
CTV ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2 - 42,6)
CIN3+					
CTV-naïve ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9 - 98,7)
CTV ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8 - 58,7)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo ⁽¹⁾CTV naïve: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna) que básicamente tuvieron citología normal, fueron ADN negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18 ⁽²⁾CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) independientemente del estatus de ADN de VPH, citología y estatus serológico basal ⁽³⁾seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

En el análisis al cierre del estudio, Cervarix redujo los procedimientos terapéuticos cervicales definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC del 95%: 57,8 - 79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC del 95%: 20,8 - 43,7) en la CTV. **Eficacia protectora cruzada** En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada de Cervarix frente a las variables histopatológicas y virológicas (infección persistente) frente a 12 tipos oncogénicos no vacunales de VPH. El estudio no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por tipos individuales de VPH. El análisis de la variable primaria quedó distorsionado por las coinfecciones múltiples encontradas en las lesiones CIN2+. A diferencia de las variables histopatológicas, con las variables virológicas disminuye la posibilidad de confusión debida a las infecciones múltiples que pueden encontrarse en la lesión. Se demostró protección cruzada consistente frente al VPH-31, 33 y 45 para las variables infección persistente a 6 meses y CIN2+ en todas las cohortes del estudio. La eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a la infección persistente a 6 meses y frente a CIN2+ asociadas a tipos oncogénicos individuales no vacunales de VPH se presenta en la Tabla 6 (cohorte PP).

Tabla 6: Eficacia de la vacuna frente a tipos oncogénicos no vacunales de VPH.

Tipo VPH	PP ⁽¹⁾					
	Infección persistente a 6 meses			CIN2+		
	Cervarix n	Control n	% Eficacia (IC del 95%)	Cervarix n	Control n	% Eficacia (IC del 95%)
Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)						
VPH-31	58	247	76,8% (69,0 - 82,9)	5	40	87,5% (68,3 - 96,1)
VPH-33	65	117	44,8% (24,6 - 59,9)	13	41	68,3% (39,7 - 84,4)
VPH-35	67	56	-19,8% (< 0,0 - 17,2)	3	8	62,5% (< 0,0 - 93,6)
VPH-52	346	374	8,3% (< 0,0 - 21,0)	24	33	27,6% (< 0,0 - 59,1)
VPH-58	144	122	-18,3% (< 0,0 - 7,7)	15	21	28,5% (< 0,0 - 65,7)
Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)						
VPH-39	175	184	4,8% (< 0,0 - 23,1)	4	16	74,9% (22,3 - 93,9)
VPH-45	24	90	73,6% (58,1 - 83,9)	2	11	81,9% (17,0 - 98,1)
VPH-59	73	68	-7,5% (< 0,0 - 23,8)	1	5	80,0% (< 0,0 - 99,6)
VPH-68	165	169	2,6% (< 0,0 - 21,9)	11	15	26,8% (< 0,0 - 69,6)
Otros tipos						
VPH-51	349	416	16,6% (3,6 - 27,9)	21	46	54,4% (22,0 - 74,2)
VPH-56	226	215	-5,3% (< 0,0 - 13,1)	7	13	46,1% (< 0,0 - 81,8)
VPH-66	211	215	2,3% (< 0,0 - 19,6)	7	16	56,4% (< 0,0 - 84,8)

n= número de casos ⁽¹⁾PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas en el mes 0 y en el mes 6 para el tipo de VPH considerado. Se calcularon los límites del intervalo de confianza de la eficacia de la vacuna. Cuando se incluye el valor cero, es decir, cuando el límite inferior del IC es < 0, la eficacia no se considera estadísticamente significativa. Solo se demostró eficacia frente a CIN3 para VPH-31 y no hubo evidencia de protección frente a AIS para ninguno de los tipos VPH.

Eficacia clínica en mujeres a partir de 26 años de edad La eficacia de Cervarix fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (estudio HPV-015), que incluyó un total de 5.778 mujeres de 26 a 72 años de edad (mediana: 37,0 años). El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América

Latina, Asia-Pacífico y Europa. El análisis final se realizó a la conclusión del estudio, 7 años después de la primera vacunación. La variable principal fue una combinación de una variable virológica y de una histopatológica: infección persistente a 6 meses y/o CIN1+ asociadas a VPH-16/18. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV, que incluyó a un subgrupo de hasta el 15% de mujeres con antecedentes de enfermedad o infección asociada a VPH (definida como dos o más citologías anormales consecutivas, colposcopia anormal o biopsia o tratamiento del cérvix tras citología anormal o alteraciones encontradas en la colposcopia). La inclusión de este subgrupo permitió la evaluación de la eficacia profiláctica en una población que puede reflejar un escenario real, dado que las mujeres adultas son el grupo de edad a las que normalmente va dirigido el cribado del cáncer de cérvix. En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio. No hay evidencia de si la prevención de la infección persistente que dura al menos 6 meses es un marcador subrogado significativo para la prevención del cáncer de cérvix en mujeres a partir de los 26 años de edad.

Tabla 7: Eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio en el estudio HPV-015.

Variable	PP ⁽¹⁾			CTV ⁽²⁾		
	Cervarix n/N	Control n/N	% Eficacia (IC del 96,2%)	Cervarix n/N	Control n/N	% Eficacia (IC del 96,2%)
VPH-16/18						
IP a 6M y/o CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6 - 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8 - 67,0)
IP a 6M	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4 - 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4 - 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (<0,0 - 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (<0,0 - 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9 - 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4 - 78,5)
IP a 6M en sujetos seropositivos solo al inicio	3/851	13/837	78% (15,0 - 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3 - 60,4)
Eficacia protectora cruzada						
IP a 6M por VPH-31	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9 - 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0,0 - 52,5)
IP a 6M por VPH-45	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2 - 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6 - 79,6)
VPH-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1 - 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0 - 62,3)
VPH-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1 - 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7 - 84,1)

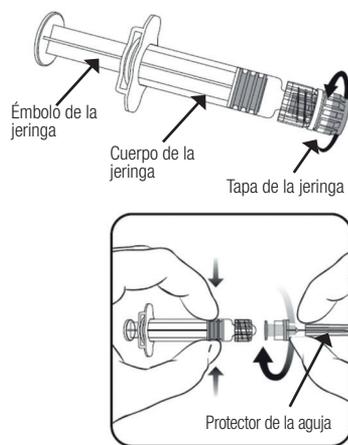
N= número de sujetos incluidos en cada grupo n= número de sujetos que notificaron al menos un acontecimiento en cada grupo IP a 6M = infección persistente a 6 meses IC = intervalo de confianza ASC-US= células atípicas de significado indeterminado (citología anormal) ⁽¹⁾3 dosis de vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 (a no ser que se especifique) y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 y/o VPH-18) ⁽²⁾al menos una dosis de vacuna, con independencia de su estado de ADN para VPH y estado serológico en el mes 0 (a no ser que se especifique). Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH.

La eficacia frente a ≥ ASC-US (citología anormal) asociada a tipos oncogénicos no vacunales fue del 37,2% (IC del 96,2% [21,3; 50,1]) (PP). La eficacia frente a CIN1+ con independencia del tipo de VPH detectado en la lesión fue del 22,9% (IC del 96,2% [4,8; 37,7]) (CTV). No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad por VPH en sujetos a partir de los 25 años de edad que fueron ADN positivos y/o con citología anormal en el momento de ser incluidas en el estudio. **Inmunogenicidad Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacunación** Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado a la protección frente a CIN 2 o 3 o frente a infección persistente asociada a los tipos de VPH de la vacuna. La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA directo tipo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PENA). La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad y en más de 800 varones de 10 a 18 años de edad. En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía una Media Geométrica de los Títulos de IgG (GMT) que estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya habían aclarado una infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación. **Persistencia de la respuesta inmune a Cervarix** En el estudio HPV-001/007, que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se evaluó la respuesta inmune frente al VPH-16 y al VPH-18 hasta 76 meses después de la administración de la primera dosis de vacuna. En el estudio HPV-023 (un subgrupo del estudio HPV-001/007), se continuó evaluando la respuesta inmune hasta el mes 113. En el grupo vacunal, se obtuvieron datos de inmunogenicidad en 92 sujetos en el intervalo [M107-M113] después de la primera dosis de vacuna, con una mediana de seguimiento de 8,9 años. De estos sujetos, el 100% (IC del 95%: 96,1 - 100) siguieron siendo seropositivos para VPH-16 y VPH-18 en el ensayo ELISA. La GMT de IgG inducida por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzó un máximo en el mes 7 y después disminuyó hasta una meseta desde el mes 18 hasta el intervalo [M107-M113] con una GMT medida por ELISA para VPH-16 y VPH-18 que permaneció al menos 10 veces mayor que la GMT medida por ELISA observada en mujeres que ya habían aclarado una infección natural por VPH. En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la observada en el estudio HPV-001. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes. En otro ensayo clínico (estudio HPV-014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, las GMTs fueron menores en mujeres mayores de 25 años. En el estudio de extensión HPV-060 se realizó el seguimiento durante un periodo de 10 años, de 470 sujetos (142 con edades entre 15-25 años, 172 con edades entre 26-45 años y 156 con edades entre 46-55 años) que completaron el estudio HPV-014 y recibieron la pauta de 3 dosis. Diez años después de la administración de la primera dosis, el 100% de los sujetos del grupo de 15-25 años, el 99,2% del grupo de 26-45 años y el 96,3% del grupo de 46-55 años continuaron siendo seropositivos para VPH-16 y el 99,2%, el 93,7% y el 83,8% continuaron siendo seropositivos para VPH-18, respectivamente. En todos los grupos de edad, las GMTs se mantuvieron al menos 5-32 veces para VPH-16 y 3-14 veces para VPH-18 por encima de las inducidas en mujeres que habían aclarado una infección natural para ambos antígenos. **Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)** En el estudio HPV-024 (un subgrupo del estudio HPV-001/007) se administró una dosis

de exposición de Cervarix a 65 sujetos con un intervalo medio de 6,8 años después de la administración de la primera dosis de vacuna. Una semana y un mes después de la dosis de exposición se observó una respuesta inmune anamnésica a VPH-16 y VPH-18 (mediante ELISA). Un mes después de la dosis de exposición, la GMT superó a la observada un mes después de las 3 dosis de primovacunación. **Extrapolación de la eficacia de Cervarix de mujeres adultas jóvenes a adolescentes** En un análisis combinado (estudios HPV-029, HPV-030 y HPV-048), el 99,7% y el 100% de las mujeres de 9 años de edad seroconvirtieron para los tipos de VPH 16 y 18, respectivamente, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 1,4 y 2,4 veces más elevada en comparación con mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente. En dos ensayos clínicos (estudios HPV-012 y HPV-013) realizados en niñas de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 2 veces más elevada en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En los ensayos clínicos (estudios HPV-070 y HPV-048) realizados en niñas de 9 a 14 años que reciben una pauta de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses) y en mujeres adultas jóvenes de 15 a 25 años que reciben Cervarix según la pauta estándar de 0, 1, 6 meses, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmune tras la administración de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta tras la administración de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en niñas de 9 a 14 años de edad. **Duración de la respuesta inmune en mujeres a partir de 26 años de edad** En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-015) realizado en mujeres a partir de 26 años de edad todos los sujetos seroconvirtieron un mes después de la tercera dosis. En el mes 84, es decir, 78 meses después de completar el esquema vacunal, el 99,3% y el 95,9% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 respectivamente. Todas las mujeres inicialmente seropositivas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18. Los títulos de anticuerpos alcanzaron su valor máximo en el mes 7 y, a partir de ese momento, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18, siendo el momento en el que se estabilizan y alcanzan una meseta que se prolonga hasta el mes 84. **Inmunogenicidad en varones de 10 a 18 años de edad** La inmunogenicidad en varones fue evaluada en 2 ensayos clínicos: HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos demostraron una inmunogenicidad comparable entre varones y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 y los niveles de GMT fueron no inferiores a los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad en el estudio HPV-012. **Extrapolación de la eficacia clínica frente a las lesiones y cánceres anales** No se ha realizado ningún estudio para evaluar la eficacia de Cervarix frente a las lesiones anales premalignas. Sin embargo, los estudios realizados en niñas de 9 a 14 años (estudio HPV-071) y en mujeres de 18 a 45 años (estudio HPV-010) han demostrado, de forma consistente, que la respuesta inmune obtenida con Cervarix es superior a la obtenida con el comparador, para el que los datos de eficacia frente a las lesiones anales premalignas han demostrado protección de forma concluyente. **Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH** Dos ensayos clínicos evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de Cervarix: 1. En el estudio HPV-020, realizado en Sudáfrica, se administró Cervarix a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por el VIH (estudio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). 2. El estudio HPV-019, un estudio comparativo de Cervarix con la vacuna VPH tetravalente, se llevó a cabo en 289 mujeres no infectadas por el VIH (cohorte PP=157) y en 257 mujeres infectadas por el VIH (cohorte PP=166) de entre 15 y 25 años de edad, en Brasil, Estonia, India y Tailandia. Al inicio del estudio, los sujetos infectados por el VIH en ambos estudios debían: ser asintomáticos independientemente de su estado clínico previo; tener carga viral indetectable (es decir, carga viral < 400 copias/ml) durante al menos seis meses si estaban sometidos a terapia antirretroviral (TAR) (HPV-020) o durante al menos un año si estaban sometidos a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) (HPV-019); no estar diagnosticados de tuberculosis activa (TB) o en tratamiento frente a TB. Exclusivamente para el estudio HPV-019: tener un recuento de células CD4 > 350 células/mm³. En ambos estudios, la seroconversión al mes 7 en los sujetos infectados por el VIH que recibieron Cervarix fue del 100% para ambos antígenos en la cohorte PP. En el HPV-019, la seropositividad al mes 24 tras la vacunación con Cervarix fue del 100% para los anticuerpos anti-VPH-16 y > 96% para los anticuerpos anti-VPH-18, con una media geométrica de la concentración (GMC) más de 12 veces superior a la respuesta tras la infección natural por el VPH. En ambos estudios, las GMCs de anticuerpos en los sujetos infectados por el VIH fueron inferiores a las de los sujetos VIH negativos (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). En el HPV-019, se demostró la superioridad de las respuestas inmunes (ratios de las GMT de anticuerpos neutralizantes) de Cervarix, en comparación con la vacuna VPH tetravalente, para ambos antígenos VPH-16 y VPH-18 al mes 7 en sujetos infectados por el VIH. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se dispone de datos de eficacia clínica sobre la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH. El perfil de reactividad y seguridad de Cervarix observado en las mujeres infectadas por el VIH fue acorde con el perfil de seguridad conocido en los sujetos sanos (ver sección 4.8). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No aplica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del periodo de lactancia). Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio (NaCl) Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH₂PO₄ · 2 H₂O) Agua para

preparaciones inyectables. Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 5 años. Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad cuando se almacena fuera de la nevera hasta 3 días a una temperatura de entre 8°C y 25°C o hasta 1 día a una temperatura de entre 25°C y 37°C. Si no se ha utilizado transcurrido este periodo, desechar la vacuna. **Vial multidosis** Se recomienda usar inmediatamente después de la primera apertura. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Si no se usa en las 6 horas siguientes debe desecharse. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **Vial multidosis** Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** **Jeringa precargada** 0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) con o sin agujas. Tamaños de envase de 1 y 10 jeringas precargadas con o sin agujas. **Vial** 0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio de tipo I) de 2 dosis con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envase de 1, 10 y 100 viales. **Vial multidosis** 1 ml de suspensión en un vial (vidrio de tipo I) de 2 dosis con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envase de 1, 10 y 100 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Jeringa precargada** Tras el almacenamiento de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido de la jeringa antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. **Instrucciones para la administración de la vacuna en jeringa precargada**

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).
2. Inserte la aguja en la jeringa y, a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.
3. Quite el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.
4. Administrar la vacuna.



Vial Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. **Vial multidosis** Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. Cuando se use un vial multidosis, se debe extraer cada dosis de 0,5 ml usando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar las precauciones necesarias para evitar la contaminación del contenido. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jeringa precargada EU/1/07/419/004 EU/1/07/419/005 EU/1/07/419/006 EU/1/07/419/007 EU/1/07/419/008 EU/1/07/419/009 EU/1/07/419/010 EU/1/07/419/011 EU/1/07/419/012 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20/septiembre/2007 Fecha de la última renovación: 17/septiembre/2012 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 14/05/2020 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>). **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Cervarix 1 jeringa precargada. Con receta ordinaria. Financiada con fondos públicos en el ámbito del SNS en las siguientes condiciones: su prescripción y uso se restringirá a lo dispuesto en los calendarios oficiales de vacunación infantil aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS y su dispensación se realizará exclusivamente por los Servicios Farmacéuticos autorizados por el SNS, para su administración en los centros sanitarios autorizados del SNS. P.V.P. 117,13€ P.V.P. IVA 121,81€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento. Se recomienda la vacunación frente a VPH a la población de riesgo:¹

- Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años.
- Infección por VIH, hasta los 26 años.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hasta los 26 años.
- Personas en situación de prostitución, hasta los 26 años.
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix (cualquier edad).

Se administrarán 3 dosis tanto a hombres como a mujeres.¹

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso noviembre 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

ENGERIX-B

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Engerix-B 20 microgramos/1ml Para el vial: Suspensión inyectable. Para la jeringa precargada: Suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna de hepatitis B (ADNr, adsorbida) (VHB).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. 1 dosis (1ml) contiene: Antígeno de superficie de la hepatitis B^{1,2} 20 microgramos ¹Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,50 miligramos Al³⁺ ²Producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Para el vial: Suspensión inyectable. Para la jeringa precargada: Suspensión inyectable en jeringa precargada. La suspensión es blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS.

4.1. Indicaciones terapéuticas. Engerix-B está indicado para la inmunización activa de personas no inmunes a partir de los 16 años de edad frente a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos. Los grupos de población susceptibles de inmunización vienen determinados por las recomendaciones oficiales. Mediante la inmunización con Engerix-B también se puede esperar la prevención de la hepatitis D (causada por el agente delta), dado que ésta no se produce en ausencia de una infección de hepatitis B.

4.2. Posología y forma de administración. Posología Dosis Engerix-B (20µg/1ml) está destinada para su utilización en sujetos a partir de los 16 años de edad. Engerix-B Junior (10µg/0,5ml) está destinada para su utilización en sujetos hasta los 15 años de edad inclusive. Sin embargo, Engerix-B (20µg/1ml) también se puede utilizar en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive, con una pauta de 2 dosis, en aquellas situaciones en las que haya un riesgo bajo de infección por hepatitis B durante la pauta de vacunación y se pueda asegurar el cumplimiento de la misma (ver a continuación y sección 5.1).

Pautas de inmunización primaria - Sujetos a partir de los 16 años de edad: Se pueden recomendar dos pautas de inmunización primaria: Una pauta de 0, 1 y 6 meses confiere una protección óptima en el mes 7 y produce concentraciones elevadas de anticuerpos. Una pauta acelerada, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, que conferirá una protección más rápida y de la que se espera proporcione un mejor cumplimiento por parte del paciente. Con esta pauta, se debe administrar una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar protección a largo plazo, ya que las concentraciones de anticuerpos después de la tercera dosis son menores que las obtenidas después de la pauta de 0, 1 y 6 meses. - Sujetos a partir de los 18 años de edad: En circunstancias excepcionales, en adultos, cuando se requiera conferir una protección aún más rápida, p.ej., personas que viajen a zonas de alta endemicidad y comiencen la pauta de vacunación frente a la hepatitis B en el intervalo de un mes antes de la fecha de partida, se puede utilizar una pauta de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se utiliza esta pauta, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses después de la primera dosis. - Sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive: Engerix-B (20µg/1ml) se puede administrar a sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive empleando una pauta de 0, 6 meses. Sin embargo, en este caso, puede que la protección frente a infecciones por hepatitis B no se obtenga hasta después de la segunda dosis (ver sección 5.1). Por tanto, esta pauta sólo se debe utilizar cuando haya un riesgo bajo de infección por hepatitis B durante la pauta de vacunación y cuando se pueda asegurar el cumplimiento de la pauta de vacunación de dos dosis. Si no se pueden asegurar ambas condiciones (p.ej., pacientes sometidos a hemodiálisis, personas que viajen a zonas endémicas y contactos próximos de sujetos infectados), se debe utilizar la pauta de tres dosis o la pauta acelerada de Engerix-B Junior (10µg/0,5ml).

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis, a partir de los 16 años de edad: La pauta de inmunización primaria recomendada para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis, es de cuatro dosis dobles (2 x 20µg) administradas en la fecha elegida, 1 mes, 2 meses y 6 meses después de la primera dosis. Se debe adaptar la pauta de inmunización para asegurar que las concentraciones de anticuerpos anti-HBs permanezcan igual o por encima del nivel de protección aceptado de 10UI/l. - Exposición presunta o conocida al VHB: En circunstancias en las que se ha producido una exposición reciente al VHB (p.ej., un pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con la IgHB, aunque deben administrarse en lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5). Se debe aconsejar la pauta de inmunización acelerada de 0, 1, 2 y 12 meses. Estas pautas de vacunación se pueden ajustar para ser acopladas a las prácticas de inmunización locales.

Dosis de recuerdo Los datos actuales no apoyan la necesidad de una dosis de recuerdo en sujetos inmunocompetentes que han respondido a una pauta de vacunación primaria completa (Lancet 2000, 355:561). Sin embargo, se deberían administrar dosis de recuerdo en sujetos inmunocomprometidos (p.ej., en sujetos con insuficiencia renal crónica, pacientes hemodializados, sujetos VIH positivos), para mantener concentraciones de anticuerpos anti-HBs iguales o mayores al nivel de protección aceptado de 10UI/l. En estos sujetos inmunocomprometidos se aconsejan análisis post-vacunación cada 6-12 meses. Se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales sobre vacunación de recuerdo.

Intercambialidad de vacunas de hepatitis B Ver sección 4.5.

Forma de administración Engerix-B se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea. Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea.

4.3. Contraindicaciones. Engerix-B no se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración previa de Engerix-B. Como con otras vacunas, la administración de Engerix-B se debe posponer en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista una infección no manifiesta en el momento de la inmunización. En estos casos, puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B. La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes patógenos que se conoce infectan el hígado, tales como los virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E. Como con cualquier otra vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados. Se ha observado que hay una serie de factores que reducen la respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B. Estos factores incluyen el envejecimiento, el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo, la vía de administración y algunas enfermedades crónicas subyacentes. Se debe considerar el análisis serológico en aquellas personas que puedan estar en riesgo de no alcanzar seroprotección después de una pauta completa con Engerix-B. Se debe considerar la

administración de dosis adicionales en personas que no respondan o que tengan una respuesta subóptima a una pauta de vacunación. No se deben excluir de la vacunación frente a la hepatitis B a los pacientes con enfermedad hepática crónica, a los portadores de hepatitis C ni a los pacientes infectados por el VIH. Se podría recomendar la vacuna puesto que la infección por el VHB puede ser grave en estos pacientes (por lo tanto, el médico debe considerar caso por caso la vacunación de estos pacientes). En pacientes infectados por el VIH, así como en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes hemodializados, y en personas con deterioro del sistema inmune, puede que no se obtengan concentraciones adecuadas de anticuerpos anti-HBs después de la pauta de inmunización primaria, por lo que estos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna. Engerix-B no se debe administrar en la región glútea o intradérmicamente, ya que puede conducir a una respuesta inmunitaria menor. Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Engerix-B por vía intravascular. Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar preparado el tratamiento médico adecuado, para el caso raro de que se presentase una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. La administración simultánea de Engerix-B y una dosis estándar de IgHB no produce menores concentraciones de anticuerpos anti-HBs, siempre que se administren en lugares de inyección diferentes. Engerix-B se puede administrar concomitantemente con las vacunas de BCG, hepatitis A, polio, sarampión, parotiditis, rubéola, difteria y tétanos. Engerix-B se puede administrar simultáneamente con la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH). La coadministración de Engerix-B y Cervarix (vacuna VPH) no mostró interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a los antígenos del VPH. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue inferior con la coadministración, aunque se desconoce el significado clínico de esta observación ya que las tasas de seroprotección no se vieron afectadas. La proporción de sujetos que alcanzaron anti-HBs ≥ 10 mIU/ml fue del 97,9% con la vacunación simultánea y del 100% con Engerix-B cuando se administró sola. Las vacunas inyectables distintas se deben administrar siempre en lugares de inyección diferentes. Engerix-B puede utilizarse para completar una pauta de inmunización primaria iniciada con vacunas de hepatitis B derivadas de plasma u otras de ingeniería genética o, si se desea administrar una dosis de recuerdo, se puede administrar a personas que recibieron previamente una pauta de inmunización primaria con vacunas de hepatitis B derivadas de plasma u otras de ingeniería genética.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. **Embarazo** No se ha evaluado el efecto del AgHBs en el desarrollo fetal. Sin embargo, como con todas las vacunas de virus inactivadas no se esperan daños para el feto. Engerix-B debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que ejerce sobre los niños lactantes la administración de Engerix-B a sus madres, dado que no se dispone de información relativa a la excreción en la leche materna. No se ha establecido ninguna contraindicación.

Fertilidad No se ha evaluado Engerix-B en estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Engerix-B sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad. El perfil de seguridad que se presenta a continuación está basado en los datos de 5.329 sujetos evaluados en 23 estudios. La formulación actual de Engerix-B no contiene tiomersal (un compuesto organomercurial). Tras la administración de la formulación con y sin tiomersal se han notificado las siguientes reacciones adversas. En un ensayo clínico realizado con la formulación actual (sin tiomersal) la incidencia de dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio, gastroenteritis, cefalea y fiebre fue comparable a la incidencia observada en los ensayos clínicos realizados con la formulación anterior de la vacuna que contenía tiomersal.

Resumen tabular de reacciones adversas. Las frecuencias por dosis se definen como sigue: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/1000$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras: ($< 1/10.000$)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos Clínicos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Adormecimiento, cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Raras	Parestesia
	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, cansancio
	Frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), malestar, inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (tales como induración)
	Poco frecuentes	Síntomas de tipo gripal
Vigilancia Post-comercialización		
Infecciones e infestaciones		Meningitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y trastorno similar a la enfermedad del suero

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso		Encefalitis, encefalopatía, convulsiones, parálisis, neuritis (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y esclerosis múltiple), neuropatía e hipoestesia
Trastornos vasculares		Vasculitis, hipotensión
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema multiforme, edema angioneurótico y líquen plano
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artritis, debilidad muscular

En un estudio comparativo en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados notificados después de un régimen de dos dosis de Engerix-B (20µg/1ml) fue similar, en general, al notificado después de un régimen estándar de tres dosis de Engerix-B Junior (10µg/0,5ml). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es> 4.9. **Sobredosis.** Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia post-comercialización. Los acontecimientos adversos que se notificaron tras la sobredosis fueron parecidos a los que se notificaron con la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la hepatitis B, código ATC: J07BC01 **Mecanismo de acción** Engerix-B induce anticuerpos humorales específicos frente al AgHBs (anticuerpos anti-HBs). Las concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/ml se correlacionan con protección frente a la infección por el VHB. **Efectos farmacodinámicos** En estudios de campo, se ha demostrado una eficacia protectora de entre el 95% y el 100% en recién nacidos, niños y adultos en riesgo. • Sujetos sanos a partir de los 16 años de edad: La siguiente tabla resume las tasas de seroprotección (es decir, los porcentajes de sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/ml) obtenidas en ensayos clínicos con Engerix-B (20µg/1ml) administrada de acuerdo a las diferentes pautas mencionadas en la sección 4.2:

Población	Pauta	Tasa de seroprotección
Sujetos sanos a partir de los 16 años de edad	0, 1, 6 meses	en el mes 7: $\geq 96\%$
	0, 1, 2, 12 meses	en el mes 1: 15% en el mes 3: 89% en el mes 13: 95,8%
Sujetos sanos a partir de los 18 años de edad	0, 7, 21 días, 12 meses	en el día 28: 65,2% en el mes 2: 76% en el mes 13: 98,6%

Los datos de la tabla fueron obtenidos con vacunas que contenían tiomersal. Se realizaron dos ensayos clínicos adicionales en niños y adultos sanos con la formulación actual de Engerix-B, que no contiene tiomersal, obteniéndose unas tasas de seroprotección similares a las obtenidas con las formulaciones anteriores de Engerix-B, que contenían tiomersal.

• Sujetos sanos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive: La siguiente tabla muestra la evaluación de las tasas de seroprotección hasta 66 meses después de la primera dosis de la vacunación primaria con las dos dosis y las pautas de administración diferentes registradas, en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive (cohorte por protocolo para la eficacia):

Pauta de vacunación	Meses después de la primera dosis de la vacuna						
	2	6	7	30	42	54	66
Engerix-B Junior (10µg/0,5ml) (0, 1, 6 meses)	55,8%	87,6%	98,2%*	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
Engerix-B (20µg/1ml) (0, 6 meses)	11,3%	26,4%	96,7%*	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

*En el mes 7, el 97,3% de los sujetos entre 11 y 15 años vacunados con Engerix-B Junior (10µg/0,5ml) (pauta de 0, 1, 6 meses) y el 88,8% de los sujetos entre 11 y 15 años vacunados

con Engerix-B (20µg/1ml) (pauta de 0, 6 meses) desarrollaron concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 100 UI/ml. La media geométrica de las concentraciones (GMC) fue 7.238UI/ml y 2.739UI/ml respectivamente.

Todos los sujetos en ambos grupos vacunales (N=74) recibieron una dosis de exposición entre los 72 y los 78 meses después de la vacunación primaria. Un mes después, todos los sujetos desarrollaron una respuesta anamnésica con un incremento de la GMC de 108 y 95 veces (desde el momento pre-exposición al momento post-exposición) con la pauta primaria de 2 dosis y 3 dosis, respectivamente, y se observó que estaban seroprotectados. Estos datos sugieren que se indujo memoria inmunológica en todos los sujetos que respondieron a la vacunación primaria, incluso en aquellos que habían perdido la seroprotección al mes 66.

• Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis: En la siguiente tabla se muestran las tasas de seroprotección en sujetos a partir de los 16 años de edad con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis, evaluadas a los 3 y 7 meses después de la primera dosis de la vacunación primaria:

Edad (años)	Pauta	Tasa de seroprotección
A partir de los 16	0, 1, 2, 6 meses (2 x 20 µg)	al mes 3: 55,4 % al mes 7: 87,1 %

• Pacientes con diabetes tipo II: En la siguiente tabla se muestran las tasas de seroprotección en sujetos a partir de los 20 años de edad con diabetes tipo II evaluadas un mes después de la última dosis de la vacunación primaria:

Edad (años)	Pauta	Tasa de seroprotección al mes 7
20-39	0, 1, 6 meses (20 µg)	88,5 %
40-49		81,2 %
50-59		83,2 %
≥ 60		58,2 %

• Reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños: Se ha demostrado una clara relación entre la infección por la hepatitis B y la manifestación de carcinoma hepatocelular (CHC). La prevención de la hepatitis B mediante vacunación produce una disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC), tal y como se ha observado en niños de edades entre 6 y 14 años en Taiwán. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No aplica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos de seguridad satisfacen los requisitos de la OMS. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Fosfato de sodio dihidrato. Fosfato de sodio dibásico. Agua para preparaciones inyectables. Para el adsorbente, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Los datos de estabilidad indican que Engerix-B es estable a temperaturas de hasta 37°C durante 3 días o de hasta 25°C durante 7 días. Estos datos sirven para guiar a los profesionales sanitarios sólo en caso de desviación de la temperatura temporal. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 1 ml de suspensión en vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envases de 1, 3, 10, 25 ó 100. Puede que se suministren jeringa(s) desechable(s). 1 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I). Tamaños de envases de 1, 10 ó 25. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Una vez almacenada, el contenido puede presentarse como un depósito blanco fino con un sobrenadante claro incoloro. Tras la agitación, la vacuna es ligeramente opaca. Antes de utilizar la vacuna se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas extrañas y/o un aspecto físico anormal. No administrar la vacuna si observa cualquiera de los dos. Debe extraerse todo el contenido del envase monodosis y utilizarse inmediatamente tras la extracción. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2. 28760 Tres Cantos (Madrid). **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Engerix-B 20 microgramos/1 ml suspensión inyectable en jeringa precargada: 60.653. Engerix-B 20 microgramos/1 ml suspensión inyectable: 57.513. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 16/octubre/1987. Fecha de la última renovación: 25/febrero/2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica, cupón diferenciado. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Jeringa precargada: P.V.P. 16,12 € P.V.P. IVA 16,77 €

RECOMENDACIONES DE VACUNACION FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento. Se recomienda la vacunación frente al VHB en la siguiente población de riesgo:¹

- Residentes en centros psiquiátricos e instituciones penitenciarias.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemicidad o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes y personas con riesgo aumentado por VHB.
- Personas con síndrome de Down.
- Inmunodeficiencias primarias, excluyendo asplenia y déficits del sistema complementario.
- Personas trasplantadas (órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH)) o en espera de trasplante (TOS).
- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Recepción de hemoderivados.
- Personal sanitario y en servicios públicos esenciales, personal que aplica tatuajes o "piercing".
- Vacunación en personas con conductas de riesgo: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

Referencias: 1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso octubre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

ENGERIX-B JUNIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml Para el vial: Suspensión inyectable Para la jeringa precargada: Suspensión inyectable en jeringa precargada Vacuna de hepatitis B (ADNr, adsorbida) (VHB) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 dosis (0,5 ml) contiene: Antígeno de superficie de la hepatitis B: 1.2×10 microgramos. ¹ Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,25 miligramos Al³⁺. ² Producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Para el vial: Suspensión inyectable. Para la jeringa precargada: Suspensión inyectable en jeringa precargada. La suspensión es blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Engerix- B Junior está indicado para la inmunización activa de personas no inmunes frente a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos. Los grupos de población susceptibles de inmunización vienen determinados por las recomendaciones oficiales. Mediante la inmunización con Engerix- B Junior también se puede esperar la prevención de la hepatitis D (causada por el agente delta), dado que ésta no se produce en ausencia de una infección de hepatitis B. **4.2 Posología y forma de administración** **Posología** Dosis Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml) está destinada para su utilización en sujetos hasta los 15 años de edad inclusive, incluyendo recién nacidos. Engerix- B (20 µg/1 ml) está destinada para su utilización en sujetos a partir de los 16 años de edad. Sin embargo, Engerix- B (20 µg/1 ml) también se puede utilizar en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive, con una pauta de 2 dosis, en aquellas situaciones en las que haya un riesgo bajo de infección por hepatitis B durante la pauta de vacunación y se pueda asegurar el cumplimiento de la misma [ver sección 5.1 y ficha técnica de Engerix- B (20 µg/1 ml)]. **Pautas de inmunización primaria** ● Sujetos hasta los 15 años de edad inclusive: Se pueden recomendar dos pautas de inmunización primaria: Una pauta de 0, 1 y 6 meses confiere una protección óptima en el mes 7 y produce concentraciones elevadas de anticuerpos. Una pauta acelerada, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, que conferirá una protección más rápida y de la que se espera proporcione un mejor cumplimiento por parte del paciente. Con esta pauta, se debe administrar una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar protección a largo plazo, ya que las concentraciones de anticuerpos después de la tercera dosis son menores que las obtenidas después de la pauta de 0, 1 y 6 meses. En niños, esta pauta permitirá la administración simultánea de la vacuna de hepatitis B con otras vacunas pediátricas. ● Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis: Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los pacientes sometidos a hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria reducida a las vacunas de hepatitis B. Puede utilizarse la pauta de 0, 1, 2 y 12 meses o la pauta de 0, 1 y 6 meses de Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml). De acuerdo con la experiencia en adultos, la vacunación con una mayor dosis de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Deben considerarse análisis serológicos después de la vacunación. Pueden ser necesarias dosis adicionales de la vacuna para asegurar un nivel protector de anti-HBs ≥ 10 UI/l. ● Exposición presunta o conocida al VHB: En circunstancias en las que se ha producido una exposición reciente al VHB (p.ej., un pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix- B Junior simultáneamente con la IgHB, aunque deben administrarse en lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5). Se debe aconsejar la pauta de inmunización acelerada de 0, 1, 2 y 12 meses. ● Recién nacidos de madres portadoras del VHB: La inmunización con Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml) de estos recién nacidos se debe empezar en el nacimiento, y se han seguido dos pautas de inmunización. Puede seguirse tanto la pauta de 0, 1, 2 y 12 meses como la pauta de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, la primera pauta proporciona una respuesta inmunitaria más rápida. Puesto que puede incrementar la eficacia protectora, siempre que esté disponible se debe administrar inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IgHB) simultáneamente con Engerix- B Junior, en lugares de inyección diferentes. Estas pautas de vacunación se pueden ajustar para ser acopladas a las prácticas de inmunización locales en relación a la edad recomendada de administración de otras vacunas pediátricas. **Dosis de recuerdo** Los datos actuales no apoyan la necesidad de una dosis de recuerdo en sujetos inmunocompetentes que han respondido a una pauta de vacunación primaria completa (Lancet 2000, 355:561). Sin embargo, se deben administrar dosis de recuerdo en sujetos inmunocomprometidos (p.ej., en sujetos con insuficiencia renal crónica, pacientes hemodializados, sujetos VIH positivos), para mantener concentraciones de anticuerpos anti-HBs iguales o mayores al nivel de protección aceptado de 10 UI/l. En estos sujetos inmunocomprometidos se aconsejan análisis post vacunación cada 6-12 meses. Se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales sobre vacunación de recuerdo. **Intercambiabilidad de vacunas de la hepatitis B** Ver sección 4.5. **Forma de administración** Engerix- B Junior se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea en niños o en la cara anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea. **4.3 Contraindicaciones** Engerix- B Junior no se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración previa de Engerix- B Junior. Como con otras vacunas, la administración de Engerix- B Junior se debe posponer en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista una infección no manifiesta en el momento de la inmunización. En estos casos, puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B. La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes patógenos que se conoce infectan el hígado, tales como los virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E. Como con cualquier otra vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados. Se ha observado que hay una serie de factores que reducen la respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B. Estos factores incluyen el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo, la vía de administración y algunas enfermedades crónicas subyacentes. Se debe considerar el análisis serológico en aquellas personas que puedan estar en riesgo de no alcanzar seroprotección después de una pauta completa con Engerix- B Junior. Se debe considerar la administración de dosis adicionales en personas que no respondan o que tengan una respuesta subóptima a una pauta de vacunación. No se deben excluir de la vacunación frente a la hepatitis B a los pacientes con enfermedad hepática crónica, a

los portadores de hepatitis C ni a los pacientes infectados por el VIH. Se podría recomendar la vacuna puesto que la infección por el VHB puede ser grave en estos pacientes (por lo tanto, el médico debe considerar caso por caso la vacunación de estos pacientes). En pacientes infectados por el VIH, así como en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes hemodializados, y en personas con deterioro del sistema inmune, puede que no se obtengan concentraciones adecuadas de anticuerpos anti-HBs después de la pauta de inmunización primaria, por lo que estos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna. Engerix- B Junior no se debe administrar en la región glútea o intradérmicamente, ya que puede conducir a una respuesta inmunitaria menor. Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Engerix- B Junior por vía intravascular. Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar preparado el tratamiento médico adecuado, para el caso raro de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Cuando se administre la pauta de inmunización primaria en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración simultánea de Engerix- B Junior y una dosis estándar de IgHB no produce menores concentraciones de anticuerpos anti-HBs, siempre que se administren en lugares de inyección diferentes. Engerix- B Junior se puede administrar concomitantemente con las vacunas de *Haemophilus influenzae b*, BCG, hepatitis A, polio, sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tétanos y pertussis. Engerix- B se puede administrar simultáneamente con la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH). La administración de Engerix- B y Cervarix (vacuna VPH) no mostró interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a los antígenos del VPH. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue inferior con la coadministración, aunque se desconoce el significado clínico de esta observación ya que las tasas de seroprotección no se vieron afectadas. La proporción de sujetos que alcanzaron anti-HBs ≥ 10 mU/ml fue del 97,9% con la vacunación simultánea y del 100% con Engerix- B cuando se administró sola. Las vacunas inyectables distintas se deben administrar siempre en lugares de inyección diferentes. Engerix- B Junior puede utilizarse para completar una pauta de inmunización primaria iniciada con vacunas de hepatitis B derivadas de plasma u otras de ingeniería genética o, si se desea administrar una dosis de recuerdo, se puede administrar a personas que recibieron previamente una pauta de inmunización primaria con vacunas de hepatitis B derivadas de plasma u otras de ingeniería genética. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No se ha evaluado el efecto del AgHBs en el desarrollo fetal. Sin embargo, como con todas las vacunas de virus inactivadas no se esperan daños para el feto. Engerix- B Junior debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas sean superiores a los posibles riesgos para el feto. **Lactancia** En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que ejerce sobre los niños lactantes la administración de Engerix- B Junior a sus madres, dado que no se dispone de información relativa a la excreción en la leche materna. No se ha establecido ninguna contraindicación. **Fertilidad** No se ha evaluado Engerix- B Junior en estudios de fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Engerix- B Junior sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** El perfil de seguridad que se presenta a continuación está basado en los datos de 5.329 sujetos evaluados en 23 estudios. La formulación actual de Engerix- B Junior no contiene tiomersal (un compuesto organomercurial). Tras la administración de la formulación con y sin tiomersal se han notificado las siguientes reacciones adversas. En un ensayo clínico realizado con la formulación actual (sin tiomersal) la incidencia de dolor, enrojecimiento, inflamación, somnolencia, irritabilidad, pérdida de apetito y fiebre fue comparable a la incidencia observada en los ensayos clínicos realizados con la formulación anterior de la vacuna que contenía tiomersal. **Resumen tabular de reacciones adversas** Las frecuencias por dosis se definen como sigue: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras: ($< 1/10.000$)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Adormecimiento
	Poco frecuentes	Mareo
	Raras	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, cansancio
	Frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5$ °C), malestar, inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (tales como induración)
	Poco frecuentes	Síntomas de tipo gripal

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Vigilancia post-comercialización		
Infecciones e infestaciones	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Meningitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y trastorno similar a la enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Encefalitis, encefalopatía, convulsiones, parálisis, neuritis (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y esclerosis múltiple), neuropatía e hipoestesia
Trastornos vasculares	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Eritema multiforme, edema angioneurótico y líquen plano
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)	Artritis, debilidad muscular

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis** Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia post-comercialización. Los acontecimientos adversos que se notificaron tras la sobredosis fueron parecidos a los que se notificaron con la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la hepatitis B, código ATC: J07BC01 **Mecanismo de acción** Engerix- B Junior induce anticuerpos humorales específicos frente al AgHBs (anticuerpos anti-HBs). Las concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l se correlacionan con protección frente a la infección por el VHB. **Efectos farmacodinámicos** - Grupos de riesgo: En estudios de campo, se ha demostrado una eficacia protectora de entre el 95% y el 100% en recién nacidos, niños y adultos en riesgo. En sujetos sanos en una zona de elevado riesgo, un mes después de la última dosis de la vacuna, se demostró una eficacia protectora del 95% (IgG anti HBs séricas ≥ 10 mUI/ml) en recién nacidos de madres AgHBs positivas, inmunizados según las pautas de 0, 1, 2 y 12 meses o 0, 1 y 6 meses sin la administración simultánea de inmunoglobulinas frente a la hepatitis B (IgHB) al nacimiento. Sin embargo, la administración simultánea de IgHB y vacuna al nacimiento aumentó la eficacia protectora al 98%. A los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (AgHBs positivas, con o sin AgHBe) que no recibieron IgHB al nacimiento, se les administró una dosis de exposición de Engerix-B veinte años después de la pauta de vacunación primaria (pauta de 3-dosis o de 4-dosis). Se evaluó la tasa de seroprotección antes y después de la dosis de exposición:

Tasa de seroprotección	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Pre-exposición	72	39	54,2	42,0	66,0
Post-exposición	75	74	98,7	92,8	100

N = número de sujetos para los que se dispone de resultados n = número de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml % = porcentaje de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml IC 95% = intervalo de confianza al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior Pre = momento en el que se administra la dosis de exposición / Post = un mes después de la dosis de exposición.

También se evaluó la respuesta anamnésica de acuerdo al estatus serológico pre-exposición:

Estatus pre-exposición	Respuesta anamnésica				
	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Sujetos < 10 mUI/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Sujetos ≥ 10 mUI/ml	39	39	100	91,0	100
Total	72	70	97,2	90,3	99,7

Estratificación basada en el último dato disponible antes de la dosis de exposición: - sujetos <10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos <10 mUI/ml antes de la dosis de exposición - sujetos ≥ 10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos ≥ 10 mUI/ml

ml antes de la dosis de exposición La respuesta anamnésica se define como: - concentración de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml en sujetos seronegativos antes de la dosis de exposición, o - un incremento de la concentración de anticuerpos anti-HBs de al menos 4 veces en sujetos seropositivos antes de la dosis de exposición. N = número de sujetos para los que se dispone de resultados pre y post-vacunación n = número de sujetos que responden % = porcentaje de sujetos que responden IC 95% = intervalo de confianza exacto al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior - Sujetos sanos hasta los 15 años de edad inclusive: La siguiente tabla resume las tasas de seroprotección (es decir, los porcentajes de sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) obtenidas en ensayos clínicos con las distintas pautas mencionadas en la sección 4.2:

Población	Pauta	Tasa de seroprotección
Sujetos sanos hasta los 15 años de edad inclusive	0, 1, 6 meses	en el mes 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2 – 12 meses	en el mes 1: 15 % en el mes 3: 89 % en el mes 13: 95,8 %

Los datos de la tabla anterior se generaron con vacunas que contienen tiomersal. En dos ensayos clínicos adicionales realizados en niños y adultos sanos con la formulación actual de Engerix- B, que no contiene tiomersal, se obtuvieron tasas de seroprotección similares a las obtenidas con formulaciones previas de Engerix- B que contenían tiomersal.

- Sujetos sanos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive: La siguiente tabla muestra la evaluación de las tasas de seroprotección (es decir, los porcentajes de sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) hasta 66 meses después de la primera dosis de la vacunación primaria, obtenida en un estudio comparativo con las dos dosis y las pautas de administración diferentes registradas, en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive (cohorte por protocolo para la eficacia):

Pauta de vacunación	Meses después de la primera dosis de la vacuna						
	2	6	7	30	42	54	66
	Tasa de seroprotección						
Engerix- B Junior (10µg/0,5 ml) (0, 1, 6 meses)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix- B (20µg/1 ml) (0, 6 meses)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

*En el mes 7, el 97,3% de los sujetos entre 11 y 15 años vacunados con Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml) (pauta de 0, 1, 6 meses) y el 88,8% de los sujetos entre 11 y 15 años vacunados con Engerix- B (20 µg/1 ml) (pauta de 0, 6 meses) desarrollaron concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml. La media geométrica de las concentraciones (GMC) fue 7.238 mUI/ml y 2.739 mUI/ml respectivamente.

Todos los sujetos en ambos grupos vacunales (N=74) recibieron una dosis de exposición entre los 72 y los 78 meses después de la vacunación primaria. Un mes después, todos los sujetos desarrollaron una respuesta anamnésica con un incremento de la GMC de 108 y 95 veces (desde el momento pre-exposición al momento post-exposición) con la pauta primaria de 2 dosis y 3 dosis, respectivamente, y se observó que estaban seroprotegidos. Estos datos sugieren que se indujo memoria inmunológica en todos los sujetos que respondieron a la vacunación primaria, incluso en aquellos que habían perdido la seroprotección al mes 66. - Re-exposición de sujetos sanos en una zona de baja prevalencia (Alemania): Se han evaluado las tasas de seroprotección antes y después de una dosis de exposición en sujetos de 12 a 13 años de edad que fueron vacunados con 3 dosis de Engerix-B durante los dos primeros años de vida:

Tasa de seroprotección	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Pre-exposición	279	181	64,9	59,0	70,5
Post-exposición	276	271	98,2	95,8	99,4

N = número de sujetos para los que se dispone de resultados n = número de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml % = porcentaje de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml IC 95% = intervalo de confianza al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior Pre = previo a la dosis de exposición / Post = un mes después de la dosis de exposición Se evaluó la respuesta anamnésica de acuerdo al estatus serológico pre-exposición en sujetos de 12 a 13 años de edad que fueron vacunados con 3 dosis de Engerix-B durante los dos primeros años de vida:

Estatus pre-exposición	Respuesta anamnésica				
	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Sujetos < 10 mUI/ml	96	92	95,8	89,7	98,9
Sujetos ≥ 10 mUI/ml	175	175	100	97,9	100
Total	271	267	98,5	96,3	99,6

Estratificación basada en el último dato disponible antes de la dosis de refuerzo: - sujetos <10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos <10 mUI/ml antes de la dosis de exposición - sujetos ≥ 10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos ≥ 10 mUI/ml antes de la dosis de exposición La respuesta anamnésica se define como: - concentración de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml en sujetos seronegativos antes de la dosis de exposición, o - un incremento de la concentración de anticuerpos anti-HBs de al menos 4 veces en sujetos seropositivos antes de la dosis de exposición. N = número de sujetos para los que se dispone de resultados pre y post-vacunación n = número de sujetos que responden

% = porcentaje de sujetos que responden IC 95% = intervalo de confianza exacto al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior

Reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños: Se ha demostrado una clara relación entre la infección por la hepatitis B y la manifestación de carcinoma hepatocelular (CHC). La prevención de la hepatitis B mediante vacunación produce una disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC), tal y como se ha observado en niños de edades entre 6 y 14 años en Taiwán. **5.2 Propiedades farmacocinéticas** No aplica. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos preclínicos de seguridad satisfacen los requisitos de la OMS. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Cloruro de sodio Fosfato de sodio dihidrato Fosfato de sodio dibásico Agua para preparaciones inyectables Para el adsorbente, ver sección 2. **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en el embalaje original. No congelar. Los datos de estabilidad indican que Engerix- B Junior es estable a temperaturas de hasta 37°C durante 3 días o de hasta 25°C durante 7 días. Estos datos sirven para guiar a los profesionales sanitarios sólo en caso de desviación de la temperatura temporal. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** 0,5 ml de suspensión en vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envases de 1, 10, 25 ó 100. 0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo). Tamaños de

envases de 1 ó 10 con o sin agujas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Una vez almacenada, el contenido puede presentarse como un depósito blanco fino con un sobrenadante claro incoloro. Tras la agitación, la vacuna es ligeramente opaca. Antes de utilizar la vacuna se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas extrañas y/o un aspecto físico anormal. No administrar la vacuna si observa cualquiera de los dos. Se debe retirar todo el contenido del envase unido y utilizarse inmediatamente. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid) **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml suspensión inyectable en jeringa precargada: 60.652 Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml suspensión inyectable: 58.866 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 05/noviembre/1995 Fecha de la última renovación: 25/febrero/2011 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 08/2020 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica, cupón diferenciado. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **Jeringa precargada:** P.V.P. 9,88 €, P.V.P. IVA 10,27 €

RECOMENDACIONES DE VACUNACION FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento. Se recomienda la vacunación frente al VHB en la siguiente población de riesgo:¹

- Residentes en centros psiquiátricos e instituciones penitenciarias.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemia o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes y personas con riesgo aumentado por VHB.
- Personas con síndrome de Down.
- Inmunodeficiencias primarias, excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento.
- Personas trasplantadas (órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH)) o en espera de trasplante (TOS).
- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Recepción de hemoderivados.
- Personal sanitario y en servicios públicos esenciales, personal que aplica tatuajes o "piercing".
- Vacunación en personas con conductas de riesgo: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

Referencias: 1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso octubre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Fendrix suspensión inyectable Vacuna antihepatitis B (ADNr (adyuvada, adsorbida). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5ml) contiene: Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B^{1, 2, 3} 20 microgramos. ¹adyuvado por AS04a que contiene: 3-O-desacil-4'-monofosforil lipido A (MPL)² 50 microgramos. ²adsorbido en fosfato de aluminio (0,5 miligramos de Al³⁺ en total). ³producido por tecnología del ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión blanca turbia. Durante la conservación, puede observarse un fino depósito blanco con una sobrenadante incoloro transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Fendrix está indicado en adolescentes y adultos a partir de los 15 años en la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos, en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo pacientes pre-hemodializados y hemodializados). **4.2. Posología y forma de administración. Posología Inmunización primaria:** La inmunización primaria consta de 4 dosis separadas de 0,5ml administradas según el siguiente esquema: 1 mes, 2 meses y 6 meses a partir de la fecha de la primera dosis. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación a los 0, 1, 2 y 6 meses se debe completar con Fendrix, y no con otra vacuna de hepatitis B (VHB) disponible en el mercado. **Dosis de recuerdo:** Debido a que los pacientes pre-hemodializados y hemodializados están particularmente expuestos al VHB y tienen un mayor riesgo de padecer una infección crónica, debe considerarse una actitud preventiva, es decir, se administrará una dosis de recuerdo para asegurar un nivel de anticuerpos protectores definido por las recomendaciones y directrices nacionales. Fendrix puede utilizarse como dosis de recuerdo después de un ciclo primario de vacunación con Fendrix o con cualquier otra vacuna de hepatitis B recombinante comercializada. **Recomendación especial de posología para exposición conocida o supuesta a VHB:** No se han generado datos sobre la administración concomitante de Fendrix con inmunoglobulinas específicas de hepatitis B (IgHB). Sin embargo, cuando recientemente se ha producido la exposición a VHB (por ejemplo, un pinchazo con aguja contaminada) y simultáneamente se administra Fendrix y es necesaria una dosis estándar de IgHB, estas se deben administrar en diferentes lugares de inyección. **Población pediátrica** No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Fendrix en niños menores de 15 años de edad. **Forma de administración** Fendrix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad después de la administración anterior de otras vacunas de hepatitis B. Se debe posponer la administración de Fendrix a personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección de poca importancia, como un catarro no es una contraindicación para la vacunación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Debido al largo período de incubación de la hepatitis B, es posible que los sujetos pudieran haberse infectado antes del momento de la inmunización. En estos casos, la vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B. La vacuna no previene infecciones causadas por otros agentes, tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E, ni por otros patógenos conocidos que infecten el hígado. Como con cualquier vacuna, puede no obtenerse una respuesta inmune protectora en todos los vacunados. Se ha observado un número de factores que reducen la respuesta inmunitaria a las vacunas de hepatitis B. Estos factores incluyen la edad avanzada, sexo masculino, obesidad, fumar, vía de administración, y algunas enfermedades crónicas subyacentes. Se debe tener en cuenta la realización de análisis serológicos de aquellos individuos que puedan estar en riesgo de no obtener seroprotección después de un ciclo completo de Fendrix. Se puede considerar necesaria la administración de dosis adicionales para sujetos que no respondan o tengan una respuesta subóptima a un ciclo de vacunación. Debido a que la administración intramuscular en el músculo glúteo puede conducir a una respuesta inmunitaria subóptima a la vacuna, se debe evitar esta vía de administración. Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Fendrix por vía intradérmica o intravenosa. No se debe excluir de la vacunación frente a la hepatitis B a los pacientes con enfermedad hepática crónica ni a las personas infectadas por el VIH ni a los portadores de hepatitis C. Se puede recomendar la vacuna puesto que la infección por VHB puede ser grave en estos pacientes: por tanto, el médico debe considerar caso por caso la vacunación de hepatitis B en estos pacientes. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han generado datos sobre la administración simultánea de Fendrix y otras vacunas o con inmunoglobulinas específicas de hepatitis B. Si fuera necesaria la administración simultánea de inmunoglobulinas específicas de hepatitis B y Fendrix, estas se deben administrar en lugares diferentes de inyección. Puesto que no hay datos disponibles de la administración simultánea de esta vacuna con otras, debe respetarse un intervalo de 2 a 3 semanas. Puede que no se obtenga una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** No hay datos a partir del uso de Fendrix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican un efecto de daño directo o indirecto con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. La vacunación durante el embarazo debe realizarse sólo si la relación riesgo-beneficio a nivel individual es mayor que los posibles riesgos para el feto. **Lactancia** No hay datos a partir del uso de Fendrix durante el período de lactancia. En un estudio de toxicidad para la reproducción en animales que incluía un seguimiento postnatal hasta el destete (ver sección 5.3), no se observó efecto en el desarrollo de las crías. La vacunación se debe realizar sólo si la relación riesgo-beneficio a nivel individual es mayor que los posibles riesgos para el niño. **Fertilidad** No hay datos disponibles sobre fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Fendrix tiene influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos de los efectos no deseados que se mencionan en la sección 4.8 pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad.** Los ensayos clínicos incluyeron la administración de 2.476 dosis de Fendrix a 82 pacientes pre-hemodializados y hemodializados y a 713 sujetos sanos > 15 años de edad que permite documentar la reactividad de la vacuna. **Pacientes pre-hemodializados y hemodializados** El perfil de reactividad de Fendrix en un total de 82 pacientes pre-hemodializados y hemodializados fue en general

comparable al observado en individuos sanos. **Listado de reacciones adversas** Las reacciones adversas notificadas en un ensayo clínico tras la pauta primaria de vacunación con Fendrix y consideradas relacionadas o posiblemente relacionadas con la vacunación se categorizaron por su frecuencia. Las frecuencias se notifican como sigue: Muy frecuentes: (≥ 1/10) Frequentes: (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Muy Raras: (< 1/10.000) **Datos de los ensayos clínicos Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: cefalea. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: trastornos gastrointestinales. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: fatiga, dolor. Frecuentes: fiebre, hinchazón en el lugar de inyección, enrojecimiento. Los síntomas no solicitados considerados al menos posiblemente relacionados con la vacunación fueron notificados de manera poco frecuente y consistían en rigidez, otras reacciones en el lugar de inyección y erupción máculo-papular. **Individuos sanos** El perfil de reactividad de Fendrix en individuos sanos fue, en general, comparable al observado en pacientes pre-hemodializados y hemodializados. En un amplio ensayo doble ciego, comparativo, randomizado, se incluyeron individuos sanos que recibieron un ciclo primario de tres dosis de Fendrix (N=713) o una vacuna de hepatitis B disponible en el mercado (N=238) a los 0, 1, 2 meses. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron reacciones locales en el lugar de inyección. La vacunación con Fendrix indujo más síntomas locales transitorios en comparación con la vacuna comparadora, siendo el dolor en el lugar de inyección el síntoma local solicitado más frecuentemente notificado. Sin embargo, los síntomas generales solicitados fueron observados con frecuencias similares en ambos grupos. Las reacciones adversas notificadas en un ensayo clínico tras la pauta primaria de vacunación con Fendrix y consideradas al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se categorizaron por su frecuencia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: cefalea. **Trastornos del oído y del laberinto:** Raras: vértigo. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: trastornos gastrointestinales. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raras: tendinitis, dolor de espalda. **Infecciones e infestaciones:** Raras: infección viral. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: hinchazón en el lugar de inyección, fatiga, dolor, enrojecimiento. Frecuentes: fiebre. Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección. Raras: rigidez, rubor, sed, astenia. **Trastornos del sistema inmunológico:** Raras: alergia. **Trastornos psiquiátricos:** Raras: nerviosismo. No se observó un aumento en la incidencia o en la gravedad de estas reacciones adversas con las dosis subsiguientes del esquema de vacunación primaria. No se observó un aumento en la reactividad después de la vacunación de la dosis de recuerdo con respecto a la vacunación primaria. • Experiencia con la vacuna de hepatitis B Tras el amplio uso de vacunas de hepatitis B, se han notificado en casos muy raros, síncope, parálisis, neuropatía, neuritis (incluyendo síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y esclerosis múltiple), encefalitis, encefalopatía, meningitis y convulsiones. No se ha establecido la relación causal con la vacuna. Se han notificado muy raramente anafilaxia y reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones que simulan la enfermedad del suero, con vacunas para la hepatitis B. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre-dosis.** Se dispone de datos limitados acerca de la sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas antihepatitis, código ATC: J07B001. Fendrix induce anticuerpos humorales específicos frente a HBsAg (anticuerpos anti-HBs). Un título de anticuerpos anti-HB ≥ 10 mIU/ml se correlaciona con protección frente a infección por VHB. Puede esperarse que la hepatitis D también se prevenga por inmunización con Fendrix ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no tiene lugar en ausencia de infección de hepatitis B. **Datos inmunológicos En pacientes pre-hemodializados y hemodializados:** En un ensayo clínico comparativo en 165 pacientes pre-hemodializados y hemodializados (de al menos 15 años de edad), fueron observados niveles protectores de anticuerpos humorales específicos (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) en el 74,4% de los que recibieron Fendrix (N=82) un mes después de la tercera dosis (es decir, en el mes 3), en comparación con el 52,4% de los pacientes en el grupo control que recibieron una dosis doble de una vacuna de hepatitis B disponible en el mercado (N=83) para esta población. En el mes 3, las Medias Geométricas de los Títulos (GMT) fueron 223,0 mIU/ml y 50,1 mIU/ml en los grupos de Fendrix y control respectivamente, con el 41,0% y el 15,9% de los sujetos con títulos de anticuerpos anti-HBs ≥ 100 mIU/ml respectivamente. Después de terminar un ciclo primario de cuatro dosis (es decir, en el mes 7), el 90,9% de los que recibieron Fendrix estaban seroprotectidos (≥ 10 mIU/ml) frente a hepatitis B, en comparación con un 84,4% en el grupo control que recibieron la vacuna de hepatitis B disponible en el mercado. En el mes 7, las GMTs fueron 3.559,2 mIU/ml y 933,0 mIU/ml en los grupos de Fendrix y control que recibieron la vacuna de hepatitis B disponible en el mercado respectivamente, con el 83,1% y el 67,5% de los sujetos con títulos de anticuerpos anti-HBs ≥ 100 mIU/ml respectivamente. **Persistencia de Anticuerpos En pacientes pre-hemodializados y hemodializados:** Se ha demostrado que los anticuerpos Anti-HBs persisten durante al menos 36 meses después de un ciclo primario de vacunación de 0, 1, 2, 6 meses de Fendrix en pacientes pre-hemodializados y hemodializados. En el mes 36, el 80,4% de estos pacientes tenían niveles protectores de anticuerpos (títulos anti-HBs ≥ 10 mIU/ml), en comparación con el 51,3% de los pacientes que recibieron una vacuna de hepatitis B disponible en el mercado. En el mes 36, las GMTs fueron 154,1 mIU/ml y 111,9 mIU/ml en el grupo de Fendrix y en el grupo control respectivamente, con el 58,7% y el 38,5% de sujetos con títulos de anticuerpos anti-HBs ≥ 100 mIU/ml respectivamente. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Las propiedades farmacocinéticas de Fendrix o de MPL solo no se ha estudiado en humanos. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales en animales consistentes en toxicidad aguda y a dosis repetidas, sobre farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria y toxicidad para la reproducción incluyendo embarazo y desarrollo perinatal y postnatal de las crías hasta el destete (ver sección 4.6). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma butilo) con o sin agujas separadas en envases de 1, o sin agujas en envases de 10. Puede que solamente estén comercializados

algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante la conservación, el contenido puede presentar un fino depósito blanco y un sobrenadante incoloro transparente. Antes de la administración, la vacuna se debe agitar bien para obtener una suspensión blanca, ligeramente opaca. La vacuna se debe inspeccionar visualmente antes y después de la resuspensión para detectar cualquier partícula extraña y/o cambio del aspecto físico. La vacuna no se debe utilizar si ha ocurrido algún cambio en el aspecto de la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue

de l'Institut 89 1330 Rixensart, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/04/0299/001 EU/1/04/0299/002 EU/1/04/0299/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 2 Febrero de 2005 Fecha de la última renovación: 10 Diciembre de 2009 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 27/10/2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. 1 jeringa precargada P.V.P. 75,05€, P.V.P. IVA 78,05€.

RECOMENDACIONES OFICIALES ESPECÍFICAS DE VACUNACIÓN FRENTE A HEPATITIS B EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

Se recomienda una pauta estándar de vacunación con vacuna frente a hepatitis B al inicio de la enfermedad. Si se ha entrado en un programa de diálisis y no se ha vacunado con anterioridad, se administrará una vacuna específica para prediálisis o diálisis en edades ≥ 15 años. En población <15 años se preferirá administrar vacuna de alta carga antigénica (20 μ g/0,5ml). Si ha comenzado la vacunación con una dosis estándar antes de entrar en el programa de hemodiálisis, completará la pauta utilizando vacuna específica para estas personas.¹

Es necesario realizar control serológico 4-8 semanas tras la vacunación para asegurar la seroconversión. Si no responde (título de anti-HBs <10 mIU/ml), se recomienda repetir vacunación con 3 dosis adicionales con pauta 0, 1 y 6 meses. Si no seroconvierte tras revacunación, se realizará determinación anual de AgHBs. En caso de una exposición a VHB, las personas no respondedoras deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B. Se realizará seguimiento serológico anual a las personas en diálisis, administrando dosis de recuerdo si anti-HBs es <10 mIU/ml.¹

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

FLUARIX TETRA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Fluarix Tetra suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna antigripal (de virus fraccionados e inactivados).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Virus de la gripe (fraccionados, inactivados) de las siguientes cepas*: **Cepa similar a A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09: (IVR-215) derivada de A/Victoria/2570/2019** 15 microgramos de HA** **Cepa similar a A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2): (IVR-221) derivada de A/Tasmania/503/2019** 15 microgramos de HA** **Cepa similar a B/Washington/02/2019: (salvaje) derivada de B/Washington/02/2019** 15 microgramos de HA** **Cepa similar a B/Phuket/3073/2013: (salvaje) derivada de B/Phuket/3073/2013** 15 microgramos de HA** por dosis de 0,5ml *propagados en huevos embrionados de gallina procedentes de grupos de pollos sanos **hemaglutinina. Esta vacuna cumple con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el hemisferio Norte y con la recomendación de la Unión Europea para la campaña **2021/2022.** Excipientes con efecto conocido. Este medicamento contiene aproximadamente 3,75mg de cloruro de sodio y aproximadamente 1,3mg de hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato por dosis (ver sección 4.4). Este medicamento contiene aproximadamente 0,2mg de dihidrogenofosfato de potasio y aproximadamente 0,1mg de cloruro de potasio por dosis (ver sección 4.4). Fluarix Tetra puede contener trazas de huevos (tales como ovoalbúmina, proteínas de pollo), de formaldehído, de sulfato de gentamicina y de desoxicolato de sodio puesto que son empleados durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Suspensión inyectable en jeringa precargada. La suspensión es incolora y ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. Fluarix Tetra está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para prevenir la gripe producida por los dos subtipos del virus de la gripe A y por los dos linajes del virus de la gripe B contenidos en la vacuna (ver sección 5.1). El uso de Fluarix Tetra debe estar basado en las recomendaciones oficiales. Se recomienda la revacunación anual con esta vacuna porque la inmunidad disminuye a lo largo del año tras la vacunación y porque las cepas circulantes de los virus de la gripe pueden cambiar de un año a otro.

4.2. Posología y forma de administración. Posología Adultos: 0,5 ml. **Población pediátrica** Niños de 6 meses en adelante: 0,5 ml. En los niños menores de 9 años que no hayan sido previamente vacunados frente a la gripe, debe administrarse una segunda dosis después de un intervalo de al menos 4 semanas. Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños menores de 6 meses.

Forma de administración La inmunización se debe realizar por inyección intramuscular. **Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento.** Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier componente que pueda estar presente en cantidades trazas, tales como los huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), el formaldehído, el sulfato de gentamicina y el desoxicolato de sodio. La inmunización deberá posponerse en pacientes que padezcan una enfermedad febril o una infección aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida de una revisión del historial médico (especialmente en relación a la vacunación previa y la posible aparición de efectos no deseados) y de un examen clínico. Como sucede con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de un acceso fácil a la supervisión y tratamiento médico apropiados en el caso de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o yatrogénica puede ser insuficiente. Fluarix Tetra no es efectiva frente a todas las posibles cepas del virus de la gripe. Fluarix Tetra pretende proporcionar protección frente a aquellas cepas del virus a partir de las cuales se elabora la vacuna y frente a cepas estrechamente relacionadas. Como con cualquier vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. En ningún caso se debe administrar Fluarix Tetra por vía intravascular. Al igual que con otras vacunas administradas intramuscularmente, Fluarix Tetra debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación, ya que en estas personas puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Interferencia con pruebas serológicas Ver sección 4.5. Este medicamento contiene menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". Este medicamento contiene menos de 1mmol (39mg) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de potasio".

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Fluarix Tetra se puede administrar de forma concomitante con las vacunas antineumocócicas de polisacáridos en sujetos a partir de los 50 años de edad (ver sección 5.1). Fluarix Tetra se puede administrar de forma concomitante con la vacuna adyuvada frente al herpes zóster (Shingrix) (ver sección 5.1). Si se va a administrar Fluarix Tetra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas deberán administrarse siempre en lugares de inyección diferentes. La frecuencia notificada de dolor en el lugar de la inyección en sujetos vacunados concomitantemente con la vacuna antigripal tetravalente inactivada (Fluarix Tetra) y la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) es similar a la observada cuando se administra PPV23 sola y mayor que cuando se administra Fluarix Tetra sola. La incidencia notificada de cansancio, cefalea, mialgia y escalofríos en sujetos vacunados concomitantemente con Fluarix Tetra y Shingrix es similar a la observada cuando se administra Shingrix sola y mayor que cuando se administra Fluarix Tetra sola. Tras la vacunación antigripal, pueden observarse resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente a VIH-1, virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. La técnica de Western Blot se utilizará para refutar los resultados falsos positivos del ensayo de ELISA. Los falsos positivos temporales pueden deberse a la respuesta IgM a la vacuna.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo Las vacunas antigripales inactivadas se pueden usar en todos los estadios del embarazo. Se dispone de más datos de seguridad en el segundo y tercer trimestre, en comparación con el primer trimestre; no obstante, los datos recogidos sobre el uso de vacunas antigripales inactivadas a nivel mundial no indican que haya ningún desenlace adverso ni para el feto ni para la madre atribuible a la vacuna. **Lactancia** Fluarix Tetra puede usarse durante la lactancia. **Fertilidad** No hay datos de fertilidad disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Fluarix Tetra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas. Ensayos clínicos. Resumen del perfil de seguridad. La reacción adversa local notificada con mayor frecuencia en todos los grupos de edad después de la vacunación fue: dolor en el lugar de la inyección (del 15,6% al 40,9%). Las reacciones adversas generales notificadas con

mayor frecuencia en adultos a partir de los 18 años de edad después de la vacunación fueron: cansancio (11,1%), cefalea (9,2%) y mialgia (11,8%). Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en sujetos entre 6 y 17 años de edad después de la vacunación fueron: cansancio (12,6%), mialgia (10,9%) y cefalea (8,0%). Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en sujetos entre 3 y 5 años de edad después de la vacunación fueron: somnolencia (9,8%) e irritabilidad (11,3%). Las reacciones adversas generales notificadas con mayor frecuencia en sujetos entre 6 meses y 3 años de edad después de la vacunación fueron: irritabilidad/agitación (14,9%) y pérdida del apetito (12,9%).

Tabla de reacciones adversas

Se clasifican por dosis, y de acuerdo con la siguiente categoría de frecuencias, las reacciones adversas notificadas para Fluarix Tetra en los distintos grupos de edad: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) **Adultos** Un ensayo clínico con Fluarix Tetra en adultos evaluó la incidencia de reacciones adversas en sujetos ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N=3.036) o de Fluarix (vacuna antigripal trivalente) (N=1.010). Se notificaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo ¹
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Sudoración ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, cansancio
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ²
	Poco frecuentes	Hematoma en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹

¹Reacción adversa notificada de manera espontánea ²Notificado en anteriores ensayos con Fluarix.

Niños entre 6 meses y < 18 años Dos ensayos clínicos evaluaron la reactogenicidad y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o de una vacuna control. En un estudio se reclutaron niños de entre 3 y < 18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N=915) o Fluarix (N=912). En un segundo estudio se reclutaron niños de entre 6 y < 36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N=6.006) o una vacuna no antigripal como control (N=6.012) (ver sección 5.1). Se notificaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Entre 6 y < 36 (meses)	Entre 3 y < 6 (años)	Entre 6 y < 18 (años)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/A
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad/Susceptibilidad	Muy frecuente	Muy frecuente	N/A
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/A
	Cefalea	N/A	N/A	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y/o dolor abdominal)	N/A	N/A	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ¹	N/N	Poco frecuente	Poco frecuente
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	N/A	N/A
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Artralgia	N/A	N/A	Frecuente
	Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Cansancio	N/A	N/A	Muy frecuente
	Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Escalofríos	N/A	N/A	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/N	Poco frecuente	Poco frecuente
	Induración en el lugar de la inyección ²	N/A	Frecuente	Frecuente

N/A=No solicitado en este grupo de edad. N/N=No notificado. ¹Reacción adversa notificada de manera espontánea. ²Notificado en anteriores ensayos con Fluarix.

Datos post-comercialización Se han observado las siguientes reacciones adversas para Fluarix y/o Fluarix Tetra durante la vigilancia post-comercialización¹.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía transitoria
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Neuritis, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, eritema, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Enfermedad pseudogripal, malestar general

¹Las tres cepas del virus de la gripe contenidas en Fluarix están incluidas en Fluarix Tetra. ²Se han recibido notificaciones espontáneas del síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación con Fluarix y Fluarix Tetra; sin embargo, no se ha establecido una asociación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es> **4.9. Sobredosis.** Es improbable que la sobredosificación produzca algún efecto adverso. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas antigripales, código ATC: J07B02 Mecanismo de acción Fluarix Tetra proporciona una inmunización activa frente a las cuatro cepas del virus de la gripe contenidas en la vacuna (dos subtipos A y dos linajes B). Fluarix Tetra induce la formación de anticuerpos humorales frente a las hemagglutininas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe. Aunque no se ha establecido una correlación entre los niveles específicos del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) tras la vacunación con las vacunas antigripales inactivadas y la protección frente a la enfermedad gripal, se han utilizado los títulos de anticuerpos IH como una medida de la actividad vacunal. En algunos estudios de exposición en humanos, se han asociado títulos de anticuerpos IH $\geq 1:40$ con una protección frente a la enfermedad gripal en hasta el 50% de los sujetos. **Efectos farmacodinámicos Eficacia en niños entre 6 y 35 meses de edad** Se evaluó la eficacia de Fluarix Tetra en el estudio D-IV-004, un estudio aleatorizado, observador-ciego, controlado frente a una vacuna no antigripal, realizado durante las temporadas de gripe comprendidas entre 2011 y 2014. Se aleatorizaron sujetos sanos de entre 6 y 35 meses de edad (1:1) para recibir Fluarix Tetra (N=6.006) o una vacuna no antigripal como control (N=6.012). Se les administró 1 dosis (en caso de antecedentes de vacunación frente a la gripe) o 2 dosis con un intervalo aproximado de 28 días. Se evaluó la eficacia de Fluarix Tetra para prevenir la gripe A y/o B (de moderada a grave, y de cualquier gravedad) confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) producida por cualquier cepa de la gripe estacional. Desde las 2 semanas post-vacunación hasta el final de la temporada de gripe (aproximadamente 6 meses después) se recogieron hisopos nasales después de un acontecimiento similar a la gripe y se analizaron para gripe A y/o B por RT-PCR. Todas las muestras positivas por RT-PCR se analizaron posteriormente para la viabilidad en cultivos celulares y para determinar si las cepas virales coincidían con las de la vacuna. Fluarix Tetra cumplió con los criterios preestablecidos para los objetivos de eficacia vacunal primarios y secundarios que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna en niños entre 6 y 35 meses de edad (cohorte PP (por protocolo) para eficacia – tiempo hasta el acontecimiento).

	Fluarix Tetra			Control activo ¹			Eficacia de la vacuna	
	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	IC
Gripe de cualquier gravedad⁴								
Confirmada por RT-PCR	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁵
Confirmada por cultivo	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Confirmado por cultivo que las cepas coinciden con las vacunales	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Gripe de moderada a grave⁶								
Confirmada por RT-PCR	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁵
Confirmada por cultivo	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Confirmado por cultivo que las cepas coinciden con las vacunales	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Enfermedad de las vías respiratorias bajas confirmada por RT-PCR	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otitis media aguda confirmada por RT-PCR	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IC: Intervalo de confianza. ¹Los niños recibieron como control una vacuna no antigripal adecuada para su edad. ²Número de sujetos incluidos en la cohorte PP para eficacia – tiempo hasta el acontecimiento. Esta cohorte incluyó a sujetos que cumplieron con todos los criterios de selección, que se sometieron a un seguimiento para la eficacia y que cumplieron con el protocolo del estudio hasta el episodio. ³Número de sujetos que notificaron al menos un caso en el periodo notificado. ⁴Intervalo de confianza del 97,5% bilateral. ⁵Intervalo de confianza del 95% bilateral. ⁶La gripe de cualquier gravedad se definió como un episodio de una enfermedad similar a la gripe (es decir, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ acompañada de cualquiera de lo siguiente: tos, rinitis, congestión nasal o dificultad para respirar) o una consecuencia de la infección por el virus de la gripe (otitis media aguda (OMA) o enfermedad de las vías respiratorias bajas (EVRB)). ⁷La gripe de moderada a grave fue un subgrupo de gripe de cualquier gravedad con cualquiera de lo siguiente: fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, OMA médicamente diagnosticada, infección del tracto respiratorio inferior médicamente

diagnosticada, complicaciones extrapulmonares graves médicamente diagnosticadas, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos o necesidad de suplemento de oxígeno durante más de 8 horas.

Los análisis exploratorios se realizaron en la Cohorte Total de Vacunación que incluyó a 12.018 sujetos (N=6.006 para Fluarix Tetra; N=6.012 para el control). Fluarix Tetra fue eficaz para prevenir la gripe de moderada a grave producida por cada una de las 4 cepas (tabla 2), incluso cuando hubo discordancia antigénica significativa con 2 de las cepas vacunales (A/H3N2 y B/Victoria).

Tabla 2: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna para la enfermedad de moderada a grave confirmada por RT-PCR producida por los subtipos A y los linajes B en niños entre 6 y 35 meses de edad (Cohorte Total de Vacunación).

Cepa	Fluarix Tetra			Control activo ¹			Eficacia de la vacuna	
	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	IC 95%
A								
H1N1 ⁴	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Los niños recibieron como control una vacuna no antigripal adecuada para su edad. ²Número de sujetos incluidos en la Cohorte Total de Vacunación. ³Número de sujetos que notificaron al menos un caso en el periodo notificado. ⁴⁵⁶⁷La proporción de cepas con concordancia antigénica fue del 84,8%, 2,6%, 14,3% y 66,6% para A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria y B/Yamagata respectivamente.

Adicionalmente, para los casos de gripe de cualquier gravedad confirmados por RT-PCR, Fluarix Tetra redujo en un 47% el riesgo de visitas al médico de familia (Riesgo Relativo (RR): 0,53 [IC 95%: 0,46; 0,61], es decir, 310 visitas frente a 583) y en un 79% el riesgo de visitas a urgencias (RR: 0,21 [IC 95%: 0,09; 0,47], es decir, 7 visitas frente a 33). El empleo de antibióticos se redujo en un 50% (RR: 0,50 [IC 95%: 0,42; 0,60], es decir, 172 sujetos frente a 341). **Eficacia en adultos entre 18-64 años de edad** En un ensayo clínico realizado en más de 7.600 individuos en la República Checa y Finlandia se evaluó la eficacia de Fluarix para prevenir los casos de gripe A y/o B confirmada por cultivo producidos por cepas antigénicamente coincidentes con las cepas vacunales. Se realizó un seguimiento a los individuos en relación con un cuadro compatible con gripe que debía ser confirmado por cultivo (ver los resultados en la tabla 3). La sospecha de gripe se definió como al menos un síntoma general (fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ y/o mialgia) y al menos un síntoma respiratorio (tos y/o dolor de garganta).

Tabla 3: Tasas de ataque y eficacia vacunal frente a la enfermedad asociada con evidencia de infección por gripe A o B en adultos entre 18 y 64 años de edad (Cohorte Total Vacunada).

	Tasas de ataque (n/N) ¹		Eficacia vacunal (IC ² 95%)			
	N	n	%	%	LI ³	LS
Gripe confirmada por cultivo antigénicamente coincidente⁴						
Fluarix	5.103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2.549	74	2,9	-	-	-
Toda la gripe confirmada por cultivo (coincidente, no coincidente y no tipada)⁵						
Fluarix	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2.549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: número de casos/número total de individuos. ²IC: intervalo de confianza. ³LI: límite inferior. ⁴No hubo casos confirmados por cultivo coincidentes con la vacuna producidos por las cepas A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) o B/Malaysia/2506/2004 con Fluarix o placebo. ⁵De los 22 casos adicionales, 18 fueron no coincidentes y 4 fueron no tipados; 15 de los 22 casos fueron A (H3N2) (11 casos con Fluarix y 4 casos con placebo).

En este estudio también se evaluó la inmunogenicidad.

Tabla 4: GMT post-vacunación y tasas de seroconversión.

Adultos entre 18-64 años de edad	Fluarix ¹ N=291
GMT (IC 95%)	
A/H1N1	541,0 (451,0 - 649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6 - 154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7 - 279,7)
Tasa de seroconversión (IC 95%)	
A/H1N1	76,3% (71,0 - 81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4 - 78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6 - 89,1)

¹conteniendo A/H1N1, A/H3N2 y B (linaje Victoria).

Las tasas de seroprotección post-vacunación fueron: 97,6% frente a A/H1N1, 86,9% frente a A/H3N2 y 96,2% frente a B (linaje Victoria). **Inmunogenicidad en niños y adultos** Se evaluó la inmunogenicidad de Fluarix Tetra en cuanto a la media geométrica del título de anticuerpos (GMT) de inhibición de la hemaglutinación (IH) a los 28 días después de la última dosis (niños) o el día 21 (adultos) y a la tasa de

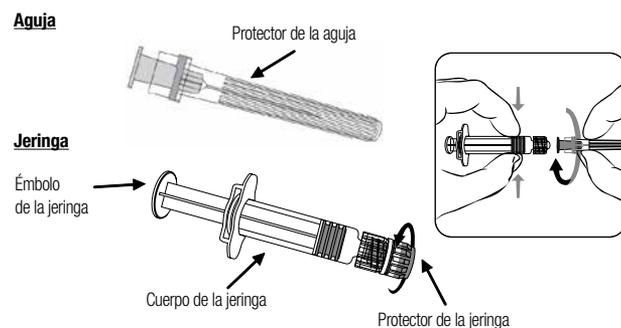
seroconversión IH (aumento de 4 veces si el título prevacunación $\geq 1:10$ o cambio de indetectable [$< 1:10$] a un título postvacunación $\geq 1:40$). En el estudio D-QIV-004 (niños de entre 6 y 35 meses) se evaluó en una subcohorte de 1.332 niños (753 en el grupo de Fluarix Tetra y 579 en el grupo control). Se muestran los resultados en la tabla 5. Se evaluó el efecto de una pauta de primovacunación de 2 dosis en el estudio D-QIV-004 mediante la valoración de la respuesta inmune tras la revacunación un año después con 1 dosis de Fluarix Tetra en el estudio D-QIV-009. Este estudio demostró que a los 7 días post-vacunación se había inducido memoria inmunológica para las cuatro cepas vacunales en niños entre 6 y 35 meses de edad. Se evaluó la no inferioridad inmunogénica de Fluarix Tetra frente a Fluarix en niños, en el estudio D-QIV-003 (aproximadamente 900 niños entre 3 y < 18 años de edad en cada grupo de tratamiento que recibieron una o dos dosis de cada vacuna) y en adultos, en el estudio D-QIV-008 (aproximadamente 1.800 sujetos a partir de 18 años de edad recibieron 1 dosis de Fluarix Tetra y aproximadamente 600 sujetos recibieron 1 dosis de Fluarix). En ambos estudios, Fluarix Tetra indujo una respuesta inmune no inferior a Fluarix frente a las tres cepas comunes y una respuesta inmune superior frente a la cepa B adicional contenida en Fluarix Tetra. Se presentan los resultados en la tabla 5.

Tabla 5: Fluarix Tetra: GMT post-vacunación y tasas de seroconversión (TSC) en niños (entre 6 y 35 meses; entre 3 y < 18 años) y adultos a partir de 18 años (cohorte PP).

Niños entre 6 y 35 meses de edad (D-QIV-004)				
	Fluarix Tetra		Control ¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT ² (IC 95%)	Tasa de seroconversión ² (IC 95%)	GMT ² (IC 95%)	Tasa de seroconversión ² (IC 95%)
A/H1N1	165,3 (148,6;183,8)	80,2% (77,2;83,0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5% (2,2;5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1;146,5)	68,8% (65,3;72,1)	14,7 (12,9;16,7)	4,2% (2,7;6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3;104,1)	69,3% (65,8;72,6)	9,2 (8,4;10,1)	0,9% (0,3;2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1;133,8)	81,2% (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3% (1,2;3,9)
Niños entre 3 y < 18 años (D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4% (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9% (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3% (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7% (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0% (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5% (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5% (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0% (33,7;40,5)
Adultos a partir de 18 años (D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=1.809	N'=1.801	N=608	N'=605
	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Tasa de seroconversión (IC 95%)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5% (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2% (73,6;80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5% (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8% (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1% (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3; 631,6)	61,7% (59,5; 64,0)	386,6 (351,5; 425,3)	45,6% (41,6; 49,7)

N = Número de sujetos con resultados post-vacunación disponibles (para la GMT). N' = Número de sujetos con resultados pre- y post-vacunación disponibles (para la TSC). ¹Vacuna no antigripal control. ²Resultados de la subcohorte para inmunogenicidad. ³La cepa B (Yamagata) no se incluyó en Fluarix.

Administración concomitante con vacunas antineumocócicas de polisacáridos. En el ensayo clínico D-QIV-010, que incluyó a 356 adultos ≥ 50 años de edad con riesgo de complicaciones de la gripe y enfermedades neumocócicas, los sujetos recibieron Fluarix Tetra y la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) de forma concomitante o por separado. Para las cuatro cepas vacunales de Fluarix Tetra y los seis serotipos neumocócicos (1, 3, 4, 7F, 14 y 19A) de PPV23 evaluados en el análisis primario predeterminado, la respuesta inmune fue no inferior entre los dos grupos de tratamiento. En base a un análisis descriptivo para seis serotipos neumocócicos vacunales adicionales (5, 6B, 9V, 18C, 19F y 23F), la respuesta inmune fue comparable entre ambos grupos, con entre el 91,7% y el 100% y con entre el 90,7% y el 100% de los sujetos alcanzando niveles de anticuerpos seroprotectores frente a esos serotipos en el grupo de administración por separado y concomitante respectivamente. **Administración concomitante con la vacuna adyuvada frente al herpes zóster (Shingrix).** En el ensayo clínico Zoster-004 se aleatorizaron 828 adultos ≥ 50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia, administrada con una dosis de Fluarix Tetra de forma concomitante con la primera dosis (N=413) o de forma no concomitante (N=415). Las respuestas de anticuerpos a cada vacuna fueron similares, ya sean administradas de forma concomitante o no concomitante. Adicionalmente, en lo referente a las GMTs de anticuerpos IH, se demostró la no inferioridad inmunológica entre la administración concomitante y no concomitante para las cuatro cepas incluidas en Fluarix Tetra. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda, tolerancia local, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato. Dihidrogenofostato de potasio. Cloruro de potasio. Cloruro de magnesio hexahidrato. Hidrógeno succinato de α -tocoferilo. Polisorbato 80. Octoxinol 10. Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 1 año. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje exterior para protegerla de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón del émbolo (goma de butilo gris) y un tapón de la jeringa (goma de tipo I de bromobutilo y poliisopreno sintético) con o sin agujas, en los siguientes tamaños de envases: - con 1 aguja: envases de 1 o 10 jeringas - con 2 agujas: envase de 1 jeringa - sin agujas: envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Permitir que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su utilización. Agitar antes de usar. Inspeccionar visualmente antes de la administración. **Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa precargada.** Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, véase el dibujo explicativo:



1. Sujetar el cuerpo de la jeringa con una mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa) y con la otra, desenroscar el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj. 2. Insertar la aguja en la jeringa y a continuación, girar la aguja en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo). 3. Retirar el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil. 4. Administrar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart Bélgica **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 78.568 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 12/febrero/2014. Fecha de la última renovación: 06/junio/2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 07/2021. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 14,26€; P.V.P. IVA 14,83€.

RECOMENDACIONES OFICIALES ESPECÍFICAS DE VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

Se recomienda la vacunación frente a la gripe a:¹

1. Personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años de edad. Se hará especial énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas.

Personas con menos de 65 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe:	Menores (a partir de los 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
	Menores (a partir de los 6 meses) y adultos con: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus. • Obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 DS en la infancia). • Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico. • Hemoglobinopatías y anemias. • Hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples. • Asplenia o disfunción esplénica grave. • Enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico. • Enfermedades neuromusculares graves. • Inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH, por fármacos –incluyendo tratamiento con ecuzumab-, en los receptores de trasplantes y déficit de complemento). • Cáncer y hemopatías malignas. • Implante coclear o en espera del mismo. • Fistula de líquido cefalorraquídeo. • Enfermedad celíaca. • Enfermedad inflamatoria crónica. • Trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras. En este grupo se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente.
	Menores entre los 6 meses y los 18 años de edad, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.
	Personas de cualquier edad (≥ 6 meses) institucionalizadas de manera prolongada
	Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo).
	Menores entre los 6 meses y los 2 años de edad con antecedentes de prematuridad menor de 32 semanas de gestación.
Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:	Personal de los centros, servicios y establecimientos sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria, pública y privada, así como personal de oficinas de farmacia y centros sociosanitarios. Se hará especial énfasis en el personal que tiene contacto mantenido con pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos.
	Personas que trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables.
	Estudiantes en prácticas en centros sanitarios y sociosanitarios.
	Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o mayores (definidos en apartados 1 y 2).
	Personas que conviven en el hogar, incluidos los menores a partir de los 6 meses de edad, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial (citados en el punto 2).
Otros grupos a los que se recomienda la vacunación:	<ul style="list-style-type: none"> • Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local. - Bomberos. - Servicios de protección civil. - Personas que trabajan en los servicios de emergencia sanitarias. - Personal de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial (incluyendo centros de acogida de inmigrantes). • Personas con exposición laboral directa a aves domésticas o a cerdos en granjas o explotaciones avícolas o porcinas y también a aves silvestres. La finalidad es reducir la oportunidad de una infección concomitante de virus humano y aviar o porcino, disminuyendo la posibilidad de recombinación o intercambio genético entre ambos virus.

1. Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2021-2022. Acceso septiembre 2021. Disponible en: https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Havrix 1440 suspensión inyectable en jeringa precargada Havrix 720 suspensión inyectable en jeringa precargada Vacuna antihepatitis A (inactivada, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (1.0ml) de Havrix 1440 contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados)^{1,2} 1440 Unidades ELISA. ¹Producidos en células diploides humanas (MRC-5) ²Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,50mg Al³⁺ Una dosis (0,5ml) de Havrix 720 contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados)^{1,2} 720 Unidades ELISA ¹Producidos en células diploides humanas (MRC-5) ²Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,25mg Al³⁺ Durante el proceso de producción de Havrix se utiliza sulfato de neomicina. Tras el proceso de purificación solo existen residuos en la vacuna menores de 20 nanogramos/dosis en Havrix 1440 y menores de 10 nanogramos/dosis en Havrix 720. Asimismo, el formaldehído no alcanza más de 100µg/dosis en Havrix 1440 y no más de 50µg/dosis en Havrix 720. **Excipiente con efecto conocido:** Cloruro de sodio: Havrix 720: máx. 4,5mg/dosis. Havrix 1440: máx. 9mg/dosis. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable en jeringa precargada. Suspensión líquida turbia. Durante el almacenamiento, el contenido puede presentar un fino depósito blanco y un sobrenadante transparente incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Havrix está indicada para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A en personas en riesgo de exposición al VHA. Havrix no previene la hepatitis causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis E u otros patógenos conocidos que pueden infectar el hígado. Las personas con anticuerpos específicos frente al VHA no precisan de la vacunación. No obstante, no es necesaria la realización de estudios serológicos previos a la vacunación. La vacunación de personas inmunes no presenta riesgo añadido. **4.2. Posología y forma de administración. Posología Niños y adolescentes a partir de 1 año y hasta los 18 años de edad inclusive.** Para la vacunación primaria: administrar una dosis única de Havrix 720 (0,5ml de suspensión). **Adultos a partir de los 19 años de edad.** Para la vacunación primaria: administrar una dosis única de Havrix 1440 (1ml de suspensión). Para asegurar la protección a largo plazo se recomienda administrar una dosis de recuerdo de Havrix 1440 (adultos) o Havrix 720 (niños y adolescentes) en cualquier momento entre los 6 meses y 5 años, aunque preferiblemente entre los 6 y 12 meses después de la vacunación primaria (ver sección 5.1). En el caso de personas que requieran tanto profilaxis post-exposición como protección combinada inmediata o a largo plazo, se puede administrar inmunoglobulina simultáneamente utilizando diferentes sitios de inyección. **Forma de administración** Havrix no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. Havrix debe administrarse por vía intramuscular. En los niños mayores, adolescentes y adultos, la vacuna debe inyectarse en la región deltoidea. En los niños muy pequeños, la vacuna debe administrarse en la cara anterolateral del muslo. Havrix debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, ya que puede producirse un sangrado tras la administración intramuscular de la vacuna. Se debe ejercer una fuerte presión en el lugar de la inyección (sin frotar) durante al menos 2 minutos. Havrix no debe administrarse por vía intramuscular en la región glútea ni por vía subcutánea/intradérmica, dado que puede conducir a una respuesta insuficiente de anticuerpos anti-VHA. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix a personas con una enfermedad febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por el virus de la hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix prevendrá la hepatitis A en estas personas. Havrix puede administrarse a personas infectadas por VIH. En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras una dosis única de Havrix. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de tratamiento médico adecuado para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Por esta razón, el vacunado debería permanecer bajo supervisión médica durante 30 minutos tras la vacunación. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Havrix es una vacuna inactivada, por lo que es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes. Havrix se puede administrar simultáneamente con las vacunas vivas atenuadas (monovalentes o combinadas) frente al sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela. Cuando se considere necesaria la administración concomitante con otras vacunas, éstas se tienen que administrar con jeringas diferentes y en lugares de inyección distintos. Havrix se puede administrar simultáneamente con inmunoglobulina empleando dos lugares de inyección diferentes. Las tasas de seroconversión no se modifican, aunque los títulos de anticuerpos podrían ser menores que tras la administración de Havrix sola. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** No se ha evaluado el efecto de Havrix sobre el desarrollo fetal. No se dispone de datos adecuados en humanos sobre el uso durante el embarazo ni de estudios adecuados de reproducción en animales. Sin embargo, como sucede con todas las vacunas víricas inactivadas, los riesgos para el feto se consideran mínimos. Havrix se debe utilizar durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario. **Lactancia** No se dispone de datos adecuados en humanos sobre el uso durante la lactancia ni de estudios adecuados de reproducción en animales. Aunque el riesgo puede ser considerado mínimo, Havrix solo debe ser usado durante la lactancia si es claramente necesario. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Es poco probable que Havrix produzca algún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** El perfil de seguridad que se muestra a continuación está basado en datos de más de 5.300 sujetos. Las frecuencias por dosis son definidas como sigue: Muy frecuentes: (≥ 1/10) Frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Muy raras: (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. • **Datos de los ensayos clínicos. Infecciones e infestaciones**

Poco frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, rinitis. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Frecuentes: pérdida de apetito. **Trastornos psiquiátricos** Muy frecuentes: irritabilidad. **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: somnolencia. Poco frecuente: mareo. Raras: hipoestesia, parestesia. **Trastornos gastrointestinales** Frecuentes: síntomas gastrointestinales (tales como diarrea, náuseas, vómitos). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Poco frecuentes: erupción. Raras: prurito. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Poco frecuentes: mialgia, rigidez musculoesquelética. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy frecuentes: dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, cansancio. Frecuentes: malestar general, fiebre (≥ 37,5°C), reacción en el lugar de la inyección (tales como inflamación o induración). Poco frecuentes: enfermedad de tipo gripal Raras: escalofríos. • **Datos post-comercialización. Trastornos del sistema inmunológico** Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas y trastorno semejante a la enfermedad del suero. **Trastornos del sistema nervioso** Convulsiones. **Trastornos vasculares** Vasculitis. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Artralgia. **4.9. Sobredosis.** Durante la vigilancia post-comercialización se han notificado casos de sobredosis. Los acontecimientos adversos notificados después de la sobredosis fueron similares a los notificados con la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas antihepatitis A, código ATC: J07BC02 Havrix protege frente a la hepatitis A mediante la inducción de anticuerpos específicos anti-VHA. **Respuesta inmune** En ensayos clínicos el 99% de los vacunados seroconvirtieron 30 días después de la primera dosis. En un subgrupo de los ensayos clínicos en los que se estudió la cinética de la respuesta inmunitaria, se demostró seroconversión temprana y rápida tras la administración de una dosis única de Havrix en un 79% de los vacunados en el día 13, en un 86,3% en el día 15, en un 95,2% en el día 17 y en un 100% en el día 19, que es menor que el período medio de incubación de la hepatitis A (4 semanas) (ver también sección 5.3). **Persistencia de la respuesta inmune** Para asegurar la protección a largo plazo, se debería administrar una dosis de recuerdo entre los 6 y 12 meses después de la primera dosis de Havrix 1440 o Havrix 720. En los ensayos clínicos prácticamente todos los vacunados fueron seropositivos un mes después de la dosis de recuerdo. Sin embargo, si la dosis de recuerdo no se ha administrado entre los 6 y 12 meses después de la primera dosis, la administración de esta dosis de recuerdo puede retrasarse hasta 5 años. En un ensayo clínico comparativo, la administración de una dosis de recuerdo hasta 5 años después de la primera dosis indujo títulos de anticuerpos similares a los conseguidos tras la administración de una dosis de recuerdo entre los 6 y 12 meses después de la primera dosis. Se ha evaluado la persistencia a largo plazo de los títulos de anticuerpos frente a la hepatitis A tras 2 dosis de Havrix administradas con una separación de entre 6 y 12 meses. Los resultados disponibles después de 17 años predicen, en base a un modelo matemático validado, que a los 30 y a los 40 años después de la vacunación al menos un 95% y un 90% de los sujetos, respectivamente, continuarán siendo seropositivos (> 15 mIU/ml) (ver tabla 1).

Tabla 1: Proporción que se predice con niveles anti-VHA ≥ 15 mIU/ml e intervalos de confianza del 95% para los estudios HAV-112 y HAV-123.

Año	≥ 15 mIU/ml	95% IC	
		Límite Inferior	Límite Superior
Predicciones para el estudio HAV-112			
25	97,69%	94,22%	100%
30	96,53%	92,49%	99,42%
35	94,22%	89,02%	98,93%
40	92,49%	86,11%	97,84%
Predicciones para el estudio HAV-123			
25	97,22%	93,52%	100%
30	95,37%	88,89%	99,07%
35	92,59%	86,09%	97,22%
40	90,74%	82,38%	95,37%

Los datos actuales no justifican la necesidad de una dosis de recuerdo en sujetos inmunocompetentes después de un ciclo de vacunación de 2 dosis. **Eficacia de Havrix para el control de brotes** Se ha evaluado la eficacia de Havrix en brotes en diferentes comunidades (Alaska, Eslovaquia, Estados Unidos, Reino Unido, Israel e Italia). Los estudios demostraron que la vacunación con Havrix condujo a la finalización de los brotes. Una cobertura vacunal del 80% condujo a la interrupción de los brotes en un período de 4 a 8 semanas. **Impacto de la vacunación universal en la incidencia de la enfermedad** Se ha observado una reducción de la incidencia de hepatitis A en países en los que se ha implementado un programa de vacunación con 2 dosis de Havrix en niños en su segundo año de vida: • En Israel, dos estudios retrospectivos de bases de datos mostraron una reducción de la incidencia de hepatitis A en la población general del 88% y 95% después de 5 y 8 años respectivamente de la implementación del programa de vacunación. Los datos obtenidos de la vigilancia nacional también mostraron una reducción de la incidencia de hepatitis A del 95% en comparación con el período previo a la vacunación. • En Panamá, un estudio retrospectivo de bases de datos mostró una reducción del 90% de la incidencia de hepatitis A notificada en la población vacunada y del 87% en la población general después de 3 años de la implementación del programa de vacunación. En los hospitales pediátricos de la ciudad de Panamá, no se volvieron a diagnosticar casos de hepatitis A aguda confirmada después de 4 años de la implementación del programa de vacunación. La reducción de la incidencia de hepatitis A observada en la población general (vacunada y no vacunada) en ambos países demuestra inmunidad de grupo. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** En vacunas no es necesaria la evaluación de las propiedades farmacocinéticas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Se han realizado los correspondientes ensayos sobre seguridad. En un experimento con 8 primates no humanos, los animales fueron expuestos a una cepa heteróloga del virus de la hepatitis A y vacunados 2 días después de la exposición. Esta vacunación post-exposición dio como resultado la protección de todos los animales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Hidróxido de aluminio hidratado (0,5mg de ion aluminio/ml) Aminoácidos para inyección. Fosfato disódico. Fosfato monopotásico. Polisorbato 20. Cloruro de potasio. Cloruro

de sodio. Residuos de sulfato de neomicina (menos de 20nanogramos/dosis en Havrix 1440 y menos de 10nanogramos/dosis en Havrix 720). Agua para preparaciones inyectables. Para información sobre componentes residuales ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otras en la misma jeringa. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Desechar la vacuna si ha sido congelada. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. Los datos de estabilidad demuestran que Havrix es estable a temperaturas de hasta 25°C durante 3 días. Estos datos pretenden servir de guía a los profesionales sanitarios solamente en caso de que se produzcan desviaciones temporales de la temperatura de conservación recomendada. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Havrix se presenta en una jeringa precargada. La jeringa es de vidrio neutro de tipo I y cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente la vacuna para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variaciones del aspecto físico. Antes de utilizar Havrix se deberá agitar bien la jeringa para obtener una suspensión

blanquecina ligeramente opaca. Desechar la vacuna si el contenido aparece con otro aspecto. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. PTM – C/ Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos. Madrid. Tel.: 902 202 700 Fax: 91 807 03 10 E-mail: es-ci@gsk.com **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Havrix 1440: 61.250 Havrix 720: 61.396 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: - Havrix 1440: mayo 1997 - Havrix 720: junio 1997 Fecha de la última renovación: - Havrix 1440 y Havrix 720: diciembre 2006 **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** 05/2017 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica, cupón diferenciado. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Havrix 1440 P.V.P. 43,53€ P.V.P. IVA 45,27€ Havrix 720 P.V.P. 22,52€ P.V.P. IVA 23,42€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS A EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) en la siguiente población de riesgo:¹

- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemia o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes.
- Personas trasplantadas de órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH) o en espera de trasplante.
- Personal susceptible en centros con presencia de menores procedentes de países de alta endemia.
- Personal sanitario en entornos de riesgo o factores de riesgo.
- Profesionales que se desplazan a trabajar a zonas de alta o moderada endemicidad de hepatitis A.
- Vacunación en personas con conductas de riesgo de exposición: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

No se recomienda la utilización sistemática de la vacuna frente a VHA en adultos. Para determinar la susceptibilidad de las personas nacidas antes de 1977 incluidas en los grupos de riesgo, se realizará serología (determinación de IgG) siempre que sea posible.²

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf **2.** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf

HIBERIX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hiberix polvo y disolvente para solución inyectable. Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5ml) contiene: Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b 10 microgramos conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora aprox. 25 microgramos **Excipientes con efecto conocido** Cloruro de sodio 4,5mg Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo se presenta como una pastilla blanca. El disolvente es un líquido transparente e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Hiberix está indicada para la vacunación primaria de niños a partir de 2 meses de edad incluidos en algunos de los siguientes grupos: - Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficientes. - Niños infectados con HIV asintomáticos o sintomáticos. - En aquellas situaciones que determinen las Autoridades Sanitarias correspondientes. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología** La pauta de vacunación primaria consiste en administrar 3 dosis de Hiberix separadas por un intervalo de 2 meses (entre 4-8 semanas) en los 6-7 primeros meses de vida, y puede comenzar a partir de los 2 meses de edad. En caso de que la administración de una dosis no se realizase de acuerdo con el calendario previsto, se puede retrasar la administración de estas dosis, siempre que las 3 dosis se administren durante el primer año de vida manteniendo un intervalo de 2 meses (entre 4-8 semanas) entre las dosis. De forma ocasional, puede ser necesaria la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, como por ejemplo en aquellos niños que no hayan completado la vacunación primaria. **Forma de administración** La vacuna reconstituida debe inyectarse por vía intramuscular. Sin embargo, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos se debe aplicar por vía subcutánea. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hiberix no se debe administrar a niños con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, ni a niños que previamente hayan mostrado signos de hipersensibilidad tras la administración de vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Hiberix en niños que padecen enfermedades febriles graves y agudas. Sin embargo, la presencia de una infección de poca importancia no es una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Aunque se puede producir una respuesta inmune limitada al toxoide tetánico, la vacunación con Hiberix solo, no sustituye a la vacunación rutinaria frente al tétanos. Se ha descrito excreción en la orina del antígeno polisacárido capsular tras recibir vacunas de Hib. Por tanto, en los casos donde se sospeche enfermedad por Hib, la detección del antígeno en las 1^a-2^a semanas posteriores a la vacunación, puede que no tenga valor diagnóstico. Bajo ninguna circunstancia puede administrarse Hiberix por vía intravenosa. Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños muy prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. **Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene menos de 23mg (1mmol) de sodio por 0,5ml; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Hiberix puede administrarse en cualquier momento, simultáneamente, antes o después de una vacuna diferente inactivada o viva. Vacunas inyectables diferentes deben administrarse en lugares distintos. Al igual que con otras vacunas, es de esperar que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o en pacientes con inmunodeficiencia, no llegue a alcanzarse una respuesta adecuada. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Como Hiberix no está destinada para su uso en adultos, no se dispone de datos en humanos sobre su uso durante el embarazo ni la lactancia, ni de estudios de reproducción en animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas.** • Datos de ensayos clínicos Las siguientes frecuencias están basadas en el análisis de aproximadamente 3.000 lactantes incluidos en el estudio Hib-097 y de aproximadamente 1.200 lactantes incluidos en el estudio DTPa-VHB-VPI-011. Las reacciones adversas notificadas se clasifican de acuerdo a las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Muy frecuentes: pérdida de apetito. **Trastornos psiquiátricos** Muy frecuentes: llanto, irritabilidad, inquietud. **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: somnolencia. Raras: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). **Trastornos gastrointestinales** Muy frecuentes: diarrea. Frecuentes: vómitos. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy frecuentes: fiebre, hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección. • Datos post-comercialización **Trastornos del sistema inmunológico** Muy raras: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema. **Trastornos del sistema nervioso** Muy raras: episodios hipotónicos-hiporreactivos, síncope o respuestas vasovagales a la inyección. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Muy raras: apnea en niños muy prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Muy raras: urticaria, erupción cutánea (incluyendo local y generalizada). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy raras: inflamación difusa en la extremidad donde se ha administrado la vacuna, induración de la zona de inyección. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es **4.9. Sobredosis.** En general, el perfil de reacciones adversas notificadas tras una sobredosis fue similar al observado tras la administración de la dosis recomendada de Hiberix. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas antibacterianas, vacunas contra el *Haemophilus influenzae* B, código ATC: J07AG01. **Primovacunación** La tabla 1 muestra los resultados de inmunogenicidad de 4 ensayos clínicos en los que lactantes de Estados Unidos, Europa, Sudamérica y Sudeste Asiático fueron primovacunados con 3 dosis de Hiberix en los primeros 6

meses de vida, comenzando a partir de las 6 semanas de edad. Se evaluaron varios esquemas de vacunación y se coadministró Hiberix junto con otras vacunas recomendadas de rutina. Hiberix fue inmunogénica en todos los esquemas de 3 dosis estudiados. Se obtuvo una concentración anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (un nivel indicativo de protección a corto plazo) en el 96,6-99,4% de los lactantes, un mes después de completar la pauta de vacunación.

Tabla 1: Porcentaje de sujetos con una concentración de anticuerpos $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ un mes después de la primovacunación con Hiberix.

Estudio	Edad en la primovacunación	N	Vacunas coadministradas	% de sujetos con anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%)
Hib-097	2-4-6 meses	1.590	DTPa-HBV-IPV; PCV13; HRV	96,6 (95,6; 97,4)
DTPw-HBV-Hib-008 PRI	2-4-6 meses	171	DTPw-HBV	99,4 (96,8; 100)
DTPa-HBV-IPV-005	3-4-5 meses	410	DTPa-HBV-IPV o DTPa-HBV-IPV + OPV (en la 3 ^a dosis)	99,0 (97,5; 99,7)
DTPw-HBV=Hib Kft-001	6-10-14 semanas	175	DTPw-HBV	99,4 (96,9; 100)

IC: Intervalo de Confianza DTPw-HBV: vacuna combinada antidiftérica, antitetánica, antitos ferina (célula entera) y antiepatitis B DTPa-HBV-IPV: vacuna combinada antidiftérica, antitetánica, antipertussis (componente acelular), antiepatitis B y antipoliomielítica. HRV: vacuna antirrotavirus humano N: número de sujetos en la cohorte por protocolo (PP) OPV: vacuna antipoliomielítica oral. PCV13: vacuna conjugada antineumocócica 13-valente. PRP: polirribosilribitol fosfato.

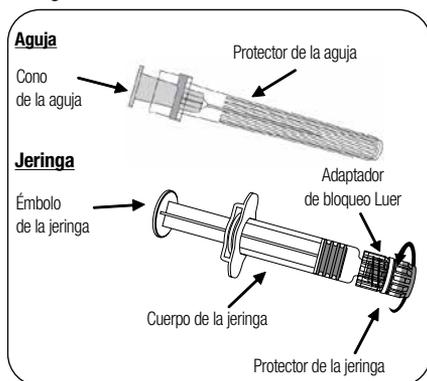
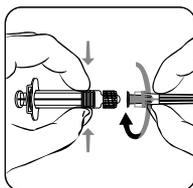
Además, en niños de 22-26 meses de edad no primovacunados (estudio Hib-036) que recibieron una única dosis de Hiberix coadministrada con DTPa, el 100% de los sujetos (N=54; IC 95% (93,4;100)) alcanzó concentraciones anti-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ un mes después de la vacunación. Estos datos apoyan la administración de una dosis única de Hiberix en niños a partir de 1 año de edad. **Vacunación de recuerdo** En la tabla 2 se muestran las respuestas de anticuerpos a la vacunación de recuerdo con Hiberix tras la pauta de primovacunación con 3 dosis. Un mes después de la dosis de recuerdo, todos los niños presentaron concentraciones anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ y al menos el 99,1% presentó concentraciones anti-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$, indicativo de inmunidad a largo plazo frente a Hib (tabla 2).

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ un mes después de la vacunación de recuerdo con Hiberix.

Estudio	N	Edad en la primovacunación	Edad en la vacunación de recuerdo	Vacunas coadministradas en el recuerdo	% de sujetos con anti-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%)
Hib-097	336	2-4-6 meses	15-18 meses	DTPa	99,1 (97,4; 99,8)
DTPw-HBV-Hib-008 BST	161	2-4-6 meses	18 meses	DTPw-HBV	99,4 (96,6; 100)
DTPw-HBV=Hib Kft-003	74	6-10-14 semanas	15-18 meses	DTPw-HBV	100 (95,1; 100)

IC: Intervalo de Confianza N: número de sujetos en la cohorte PP DTPa: vacuna combinada antidiftérica, antitetánica, antitos ferina (componente acelular) DTPw-HBV: vacuna combinada antidiftérica, antitetánica, antitos ferina (célula entera) y antiepatitis B PRP: polirribosilribitol fosfato.

5.2. Propiedades farmacocinéticas. La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere en vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** No relevante. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** **Polvo:** Lactosa **Disolvente:** Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3. Período de validez.** Antes de la reconstitución: 3 años Después de la reconstitución: Se debe inyectar la vacuna lo antes posible. Si no se utiliza transcurridas 8 horas después de la reconstitución, deberá desecharse. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. El polvo no se ve afectado por la congelación. El disolvente no debe congelarse. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** El polvo se presenta en un vial (vidrio neutro de tipo I). El disolvente se presenta en una jeringa precargada (vidrio neutro de tipo I). El vial y la jeringa cumplen con los requisitos de la Farmacopea Europea. Envases de 1 vial + 1 jeringa o 10 viales + 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de la reconstitución o administración se deben inspeccionar visualmente el disolvente y la vacuna reconstituida para detectar si existe cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se observa cualquiera de ellas, no usar el disolvente o la vacuna reconstituida. **Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el disolvente en jeringa precargada**

Imagen 1**Imagen 2**

Hiberix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo. Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, léanse detenidamente las instrucciones proporcionadas con las imágenes 1 y 2. No obstante, la jeringa facilitada con Hiberix puede ser ligeramente diferente (sin rosca de tornillo) a la jeringa de la imagen. En tal caso, la aguja deberá insertarse sin enroscar. Sujetar siempre la jeringa por el cuerpo, no por el émbolo ni por el adaptador de bloqueo Luer (ABL), y mantener la aguja en el eje de la jeringa (como se muestra en la imagen 2). De lo contrario, el ABL podría deformarse y causar fugas. Si durante el ensamblaje de la jeringa se desprende el ABL, usar una nueva dosis de la vacuna (nueva jeringa y vial). 1. Desenroscar el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario

a las agujas del reloj (como se muestra en la imagen 1). Tanto si el ABL gira como si no, por favor, siga los siguientes pasos: 2. Insertar la aguja en la jeringa encajando con delicadeza el cono de la aguja en el ABL y girar un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta sentir que se bloquea (como se muestra en la imagen 2). 3. Retirar el protector de la aguja (puede resultar difícil). 4. Añadir el disolvente al polvo. Se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto. La vacuna reconstituida es una solución entre transparente y opalescente e incolora. Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente. 5. Retirar todo el contenido del vial. 6. Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna. Desenroscar la aguja de la jeringa e insertar la aguja para la inyección repitiendo el paso 2. Hiberix puede mezclarse en la misma jeringa con la vacuna monodosis Tritanrix HepB. Se debe comprobar que la vacuna que se va a mezclar con Hiberix se presente en envase monodosis. Del embalaje de Hiberix, descarte el recipiente que contiene el disolvente. En este caso, el disolvente incluido en el embalaje de Hiberix se sustituirá por la vacuna líquida de Tritanrix HepB. La vacuna combinada debe reconstituirse añadiendo el contenido completo del recipiente de Tritanrix HepB al vial que contiene el polvo blanco de Hib. Esta vacuna combinada extemporáneamente debería manejarse del mismo modo que la vacuna monocomponente reconstituida Hiberix. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M. – C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid Teléfono: 900 202 700 e-mail: es-ci@gsk.com **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 61.834 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15/12/1997. Fecha de la última renovación: 15/12/2007 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 01/2020. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnostico Hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 14,29€- P.V.P. IVA 14,86€.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento.

Se recomienda la vacunación frente al Hib en la siguiente población de riesgo:¹

- Personas con inmunodeficiencias primarias/congénitas, incluyendo déficit del sistema del complemento.*
- Personas en tratamiento con eculizumab.*
- Asplenia anatómica o funcional.*
- Personas en edad pediátrica en trasplante de órgano sólido, según calendario de vacunación infantil.
- Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Población infantil y adolescente con infección por VIH.[†]
- Menores con cáncer/hemopatías malignas.

*En personas > 5 años se administrará una dosis independientemente de que se haya vacunado con anterioridad. En <5 años, vacunación rutinaria según la edad. [†]Vacunación de acuerdo al calendario infantil en < 5 años; entre 5 y 18 años no vacunados previamente, administración de una dosis única.

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

INFANRIX HEXA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Infanrix hexa, Polvo y suspensión para suspensión inyectable. Vacuna antidiéfrica (D), antitetánica (T), antipertussis (componente acelular) (Pa), antihpatitis B (ADN recombinante) (VHB) antipoliomielítica (inactivada) (VPI), anti*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugada (adsorbida). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5ml) contiene: Toxide diftérico¹ no menos de 30 Unidades Internacionales Toxide tetánico¹ no menos de 40 Unidades Internacionales Antígenos de *Bordetella pertussis* Toxide pertúsico (TP)² 25 microgramos Hemaglutinina filamentosa (HAF)³ 25 microgramos Pertactina (PRN)¹ 8 microgramos Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs)^{2,3} 10 microgramos Virus de polio (inactivados) (VPI) tipo 1 (cepa Mahoney)⁴ 40 Unidades de antígeno D tipo 2 (cepa MEF-1)⁴ 8 Unidades de antígeno D tipo 3 (cepa Saukett)⁴ 32 Unidades de antígeno D Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b 10 microgramos (polirribosilribitol fosfato, PRP)³ conjugado con toxide tetánico como proteína transportadora aprox. 25 microgramos adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)₃) 0,5 miligramos Al³⁺ producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante adsorbido en fosfato de aluminio (AlPO₄) 0,32 miligramos Al³⁺ propagado en células VERO La vacuna puede contener trazas de formaldehído, neomicina y polimixina que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y suspensión para suspensión inyectable. El componente antidiéfrica, antitetánico, antitos ferina acelular, antihpatitis B, antipoliomielítico inactivado (DTPa-VHB-VPI) es una suspensión blanca turbia. El componente *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) liofilizado es un polvo blanco. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Infanrix hexa está indicada para la primovacunación y el recuerdo en lactantes y niños en el segundo año de vida frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomieltis y la enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. Infanrix Hexa se debe utilizar según las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología La pauta de primovacunación consiste en dos o tres dosis (0,5ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver la siguiente tabla y la sección 5.1 para los esquemas de vacunación evaluados en los ensayos clínicos). Las dosis de recuerdo se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales, pero como mínimo se debe administrar una dosis de la vacuna conjugada de Hib. Se puede considerar la administración de Infanrix hexa para la dosis de recuerdo si la composición antigénica está de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de recuerdo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe administrar una dosis de recuerdo.	<ul style="list-style-type: none"> Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. Se debe administrar la dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y preferiblemente antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe administrar una dosis de recuerdo.	<ul style="list-style-type: none"> Se debe respetar un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis primarias. Se debe administrar la dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y preferiblemente entre los 11 y los 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de al menos 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe administrar una dosis de recuerdo.	<ul style="list-style-type: none"> Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. Se debe administrar la dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y preferiblemente antes de los 18 meses de edad.

La pauta del "Expanded Program on Immunization" (a las 6, 10, 14 semanas de edad), solo se puede utilizar si se administra una dosis de vacuna antihpatitis B en el momento del nacimiento. Cuando se administre una dosis de hepatitis B en el momento del nacimiento, Infanrix hexa se puede utilizar como sustitución de las dosis adicionales de la vacuna de hepatitis B a partir de las 6 semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna hepatitis B monovalente. Se deben mantener las recomendaciones inmunoprolifáticas frente a la hepatitis B establecidas localmente. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Infanrix hexa en niños a partir de 36 meses de edad. No se dispone de datos. **Forma de administración** Infanrix hexa se debe inyectar por vía intramuscular profunda, las dosis siguientes se inyectarán preferiblemente en lugares alternativos. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al formaldehído, a la neomicina y a la polimixina. Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacunas antidiéfrica, antitetánica, antitos ferina, antihpatitis B, antipoliomielítica o Hib. Infanrix hexa está contraindicada en lactantes y niños en el segundo año de vida que han presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitos ferina. En estas circunstancias, la vacunación antitos ferina se debe discontinuar y la serie de vacunación se debe continuar con las vacunas antidiéfrica-antitetánica, antihpatitis B, antipoliomielítica y Hib. Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa en personas que padezcan enfermedades febriles agudas. La presencia de una infección leve no es una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia clínica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y la posible aparición de acontecimientos no deseados) y por una exploración física. Como con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todos los niños vacunados (ver sección 5.1). Infanrix hexa no previene las enfermedades causadas por otros patógenos que no sean *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar la prevención de la hepatitis D mediante la inmunización, puesto que

ésta (causada por el agente delta), no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B. Si se produce alguno de los siguientes acontecimientos en relación temporal con una vacuna con componente antitos ferina, se deberá considerar cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitos ferina: • Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ en las primeras 48 horas tras la vacunación, no debida a otra causa identificable; • Colapso o estado similar al "shock" (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación; • Llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación; • Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación. Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tos ferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Como ocurre con cualquier vacuna, se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la inmunización con Infanrix hexa o del retraso en la vacunación de niños o lactantes que sufran un nuevo episodio o progresión de un trastorno neurológico grave. Infanrix hexa se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse hemorragia tras la administración intramuscular. No administrar la vacuna por vía intravascular o intradérmica. Una historia de convulsiones febriles, una historia familiar de convulsiones o de Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Infanrix hexa. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los niños vacunados con una historia de convulsiones febriles, puesto que estos acontecimientos adversos pueden ocurrir en los 2 o 3 días posteriores a la vacunación. El médico debe conocer que la tasa de reacciones febriles es mayor cuando se coadministra Infanrix hexa con una vacuna conjugada antineumocócica (VNC7, VNC10, VNC13) o con una vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubéola y antivariola (SRPV), en comparación con la que sucede después de la administración Infanrix hexa sola. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menor o igual a 39°C) y transitorias (ver secciones 4.5 y 4.8). Se observó un aumento en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y de episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) con la administración concomitante de Infanrix hexa y Prevenar 13 (ver sección 4.8). La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles tras la vacunación. Los datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profilático de paracetamol podría reducir la tasa de fiebre, mientras que el uso profilático de ibuprofeno mostró un efecto limitado en la reducción de la tasa de fiebre. Se recomienda el uso de medicamentos antipiréticos profilácticos en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles. Se debe iniciar tratamiento antipirético de acuerdo a las directrices de tratamiento locales. **Poblaciones especiales** La infección por VIH no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunodeprimidos podría no obtenerse la respuesta inmune esperada. Los datos clínicos indican que Infanrix hexa se puede administrar a lactantes prematuros, sin embargo, tal y como es de esperar en esta población, se ha observado una respuesta inmune menor para algunos antígenos (ver sección 4.8 y sección 5.1). Cuando se administre la serie de inmunización primaria en lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. **Interferencia con las pruebas de laboratorio** Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, se puede obtener un test positivo en orina durante las 1-2 semanas posteriores a la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar la infección por Hib durante este periodo. **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Infanrix hexa se puede administrar concomitantemente con las vacunas conjugadas antineumocócicas (VNC7, VNC10 y VNC13), la vacuna conjugada antineumocócica frente al serogrupo C (conjugada con CRM₁₉₇ y TT), la vacuna conjugada antineumocócica frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugada con TT), la vacuna antineumocócica frente al serogrupo B (MenB), la vacuna antitrovirus oral y la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubéola y antivariola (SRPV). Los datos no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a cada antígeno individual, aunque se observó una respuesta de anticuerpos inconsistente frente al virus de la polio tipo 2 en coadministración con Synflorix (la seroprotección oscila entre el 78% y el 100%) y las tasas de respuesta inmune frente al antígeno PRP (Hib) de Infanrix hexa después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses fueron mayores en coadministración con una vacuna antineumocócica o con una vacuna antineumocócica conjugada con toxide tetánico cualquiera de las dos (ver sección 5.1). No se conoce la relevancia clínica de estas observaciones. Cuando se administró Infanrix hexa de forma concomitante con MenB y las vacunas conjugadas antineumocócicas, se observaron resultados inconsistentes entre los estudios para las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2, al antígeno conjugado del serotipo neumocócico 6B y al antígeno pertactina de tos ferina. Sin embargo, estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Los datos de los ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna conjugada antineumocócica, la tasa de reacciones febriles es mayor en comparación con la que sucede después de la administración de Infanrix hexa sola. Los datos de un ensayo clínico indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna frente al SRPV, la tasa de reacciones febriles es mayor en comparación con la que sucede después de la administración de Infanrix hexa sola y similar con la que ocurre después de la administración de la vacuna SRPV sola (ver secciones 4.4 y 4.8). Las respuestas inmunes no se vieron afectadas. Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor en el lugar de inyección, pérdida de apetito e irritabilidad, cuando Infanrix hexa se administra junto con la vacuna MenB y la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente, se debe considerar la vacunación por separado siempre que sea posible. Como con otras vacunas, cabe esperar que, en pacientes que reciben terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Como Infanrix hexa no está destinada para administración en adultos, no se dispone de datos de su administración en embarazo o lactancia en humanos, ni de estudios de reproducción en animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No relevante. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad** Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones conteniendo DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y la fiebre tras la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa con respecto a la serie de vacunación primaria.

Tabla resumen de reacciones adversas Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias por dosis se definen como sigue: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $<1/10$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) Muy raras: ($<1/10.000$) Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento fueron notificadas en los ensayos clínicos (datos procedentes de más de 16.000 sujetos) y durante la vigilancia post-comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía ² , trombocitopenia ²
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas ² , reacciones anafilactoides (incluyendo urticaria) ² Reacciones alérgicas (incluyendo prurito) ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Llanto anormal, irritabilidad, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Raras	Colapso o estado similar al "shock" (episodio hipotónico-hiporreactivo) ²
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
	Raras	Bronquitis, apnea ² [ver sección 4.4 para información relativa a apnea en niños prematuros (de ≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción, angioedema ²
	Muy raras	Dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, dolor, enrojecimiento, tumefacción local en el lugar de inyección (≤ 50 mm)
	Frecuentes	Fiebre $> 39,5^{\circ}\text{C}$, reacciones en el lugar de inyección, incluyendo induración, tumefacción local en el lugar de inyección (> 50 mm) ¹
	Poco frecuentes	Inflamación difusa en la extremidad donde se administra la vacuna, afectando, algunas veces, a la articulación adyacente ¹ , cansancio
	Raras	Inflamación en toda la extremidad donde se administra la vacuna ^{1,2} , reacciones de inflamación extensa ² , nódulo en el lugar de inyección ² , vesículas en el lugar de inyección ²

¹Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas con pertussis acelular experimenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de recuerdo en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de célula entera. Estas reacciones se resuelven en un tiempo medio de 4 días. ²Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas.

• **Experiencia en la coadministración:** El análisis de las tasas de notificación post-comercialización sugiere un posible aumento del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y de EHH cuando se comparan los grupos que declararon el uso de Infanrix hexa con Prevenar 13 con los grupos que declararon el uso de Infanrix hexa sola. En los ensayos clínicos en los que alguno de los niños vacunados recibieron Infanrix hexa de forma concomitante con Prevenar (VNC7) como dosis de recuerdo (4^a) de ambas vacunas, se notificó fiebre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ en el 43,4% de los lactantes que recibieron Prevenar e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 30,5% de los lactantes que recibieron la vacuna hexavalente sola. Se observó fiebre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ en el 2,6% y en el 1,5% de los lactantes que recibieron Infanrix hexa con y sin Prevenar, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5). La incidencia y la severidad de fiebre después de la administración conjunta de las dos vacunas en las series de vacunación primaria fue más baja que la observada después de la dosis de recuerdo. Los datos de los ensayos clínicos muestran incidencias de fiebre similares cuando Infanrix hexa se coadministra con otra vacuna sacarídica conjugada antineumocócica. En un ensayo clínico en el que algunos de los niños vacunados recibieron una dosis de recuerdo de Infanrix hexa de forma concomitante con la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubéola y antivariola (SRPV), se notificó fiebre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ en el 76,6% de los niños que recibieron la vacuna SRPV e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 48% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola y el 74,7% de los niños que recibieron la vacuna SRPV sola. Se notificó fiebre mayor de $39,5^{\circ}\text{C}$ en el 18% de los niños que recibieron Infanrix hexa con la vacuna SRPV, en comparación con el 3,3% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola y el 19,3% de los niños que recibieron SRPV sola (ver secciones 4.4 y 4.5). • **Seguridad en lactantes prematuros:** Se ha administrado Infanrix hexa a más de 1.000 lactantes prematuros (nacidos después de un periodo de gestación entre 24 a 36 semanas) en estudios de primovacuna y a más de 200 lactantes prematuros como dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En ensayos clínicos comparativos, se observaron tasas de síntomas similares en los lactantes prematuros y en los lactantes nacidos a término (ver sección 4.4 para la información sobre apnea). • **Seguridad en lactantes**

y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo. En dos ensayos clínicos, se ha administrado Infanrix Hexa a más de 500 sujetos nacidos de madres vacunadas con dTpa ($n=341$) o que recibieron placebo ($n=346$) durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de Infanrix Hexa fue similar independientemente de la exposición/no exposición a dTpa durante el embarazo. • **Experiencia con la vacuna de hepatitis B:** En casos extremadamente raros se han comunicado reacciones alérgicas que imitan la enfermedad del suero, parálisis, neuropatía, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis, debilidad muscular, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía, encefalitis y meningitis. No se ha establecido la relación causal con la vacuna. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** No se ha notificado ningún caso de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y víricas, código ATC: J07CA09 **Inmunogenicidad** La inmunogenicidad de Infanrix hexa ha sido evaluada en ensayos clínicos a partir de las 6 semanas de edad. La vacuna fue evaluada con pautas de primovacuna de 2 dosis y 3 dosis, incluyendo la pauta del "Expanded Program on Immunization", y como dosis de recuerdo. En las tablas que se muestran a continuación se resumen los resultados de estos ensayos clínicos. Tras la pauta de primovacuna de 3 dosis, al menos el 95,7% de los lactantes desarrolló niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna. Tras la vacunación de recuerdo (posterior a la cuarta dosis), al menos el 98,4% de los niños había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna.

Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos indicativos de seroprotección/seropositividad un mes después de la primovacuna con 3 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa.

Anticuerpo (punto de corte)	Post-dosis 3				Post-dosis 4 (Vacunación de recuerdo durante el segundo año de vida después de la primovacuna con 3 dosis) N=2.009 (12 ensayos)
	2-3-4 meses N=196 (2 ensayos)	2-4-6 meses N=1.693 (6 ensayos)	3-4-5 meses N=1.055 (6 ensayos)	6-10-14 semanas N=265 (1 ensayo)	
	%	%	%	%	
Anti-difteria (0,1 UI/ml) [†]	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tétanos (0,1 UI/ml) [†]	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-TP (5 U.EL/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) [†]	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio tipo 1 (dilución 1/8) [†]	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio tipo 2 (dilución 1/8) [†]	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio tipo 3 (dilución 1/8) [†]	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) [†]	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = número de sujetos *en un subgrupo de lactantes a los que no se les administró la vacuna de la hepatitis B al nacimiento, el 77,7% de los sujetos tuvieron títulos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml **Post-booster, el 98,4% de los sujetos tuvieron una concentración anti-PRP ≥ 1 µg/ml indicativo de protección a largo plazo [†]punto de corte aceptado como indicativo de protección.

Tras la pauta de primovacuna de 2 dosis, al menos el 84,3% de los lactantes desarrolló niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna. Después de una vacunación completa de acuerdo a una pauta de primovacuna de 2 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa, al menos el 97,9% de los sujetos desarrolló niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna. De acuerdo con diferentes estudios, la respuesta inmune al antígeno PRP de Infanrix hexa después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad variará si se coadministra con una vacuna conjugada con toxoide tetánico. Infanrix hexa inducirá una respuesta inmune anti-PRP (punto de corte $\geq 0,15$ µg/ml) en al menos el 84% de los lactantes. Esto aumenta hasta el 88% en caso de uso concomitante de la vacuna antineumocócica que contiene toxoide tetánico como proteína transportadora y hasta el 98% cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antimeningocócica conjugada con TT (ver sección 4.5).

Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos indicativos de seroprotección/seropositividad un mes después de la primovacuna con 2 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa.

Anticuerpo (punto de corte)	Post-dosis 2		Post-dosis 3	
	2-4-12 meses de edad N=223 (1 ensayo)	3-5-11 meses de edad N=530 (4 ensayos)	2-4-12 meses de edad N=196 (1 ensayo)	3-5-11 meses de edad N=532 (3 ensayos)
	%	%	%	%
Anti-difteria (0,1 UI/ml) [†]	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tétanos (0,1 UI/ml) [†]	100	100,0	100,0	100,0
Anti-TP (5 U.EL/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/ml) [†]	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tipo 1 (dilución 1/8) [†]	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tipo 2 (dilución 1/8) [†]	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio tipo 3 (dilución 1/8) [†]	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) [†]	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = número de sujetos [†]punto de corte aceptado como indicativo de protección *Post-boost, el 94,4% de los sujetos en el esquema 2-4-12 meses y el 97,0% de los sujetos en el esquema 3-5-11 meses tuvieron una concentración anti-PRP ≥ 1 µg/ml indicativo de protección a largo plazo.

Se han establecido correlatos de protección serológicos para difteria, tétanos, polio, hepatitis B y Hib. Para tos ferina no hay correlatos de protección serológicos. Sin embargo, puesto que la respuesta inmune a los antígenos de pertusis tras la administración de Infanrix hexa es equivalente a la de Infanrix (DTPa), se espera que la eficacia protectora de las dos vacunas sea equivalente. *Eficacia en la protección frente a la tos ferina* En los estudios que se indican a continuación, se demostró la protección clínica del componente pertusis de Infanrix (DTPa) frente a la tos ferina típica según la definición de la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) después de una primovacuna con 3 dosis:

Estudio	País	Pauta	Eficacia vacunal	Consideraciones
Estudio de exposición en el ámbito familiar (prospectivo ciego)	Alemania	3,4,5 meses	88,7%	En base a los datos recogidos en los contactos secundarios, en familias donde hubo un caso índice de tos ferina típica.
Estudio de eficacia (patrocinado por el NIH)	Italia	2,4,6 meses	84%	El seguimiento de la misma cohorte, confirmó la eficacia hasta 60 meses después de completar la serie primaria de vacunación sin la administración de dosis de recuerdo frente a tos ferina.

Persistencia de la respuesta inmune Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune en niños de 4-8 años de edad con una pauta de primovacuna de 3 dosis (2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad) y de recuerdo (en el segundo año de vida) con Infanrix hexa. Se observó inmunidad protectora frente a los tres tipos de virus de la polio y PRP en al menos el 91,0% de los niños y frente a difteria y tétanos en al menos el 64,7% de los niños. Al menos el 25,4% (anti-TP), el 97,5% (anti-HAF) y el 87,0% (anti-PRN) de los niños fueron seropositivos frente a los componentes de pertusis.

Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos indicativos de seroprotección/seropositividad después de la primovacuna con 2 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa

Anticuerpo (punto de corte)	Niños a los 4-5 años de edad		Niños a los 7-8 años de edad	
	N	%	N	%
Anti-difteria (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tétanos (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-TP (5 U.EL/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250 [§] 171 [§]	85,3 86,4	207 [§] 149 [§]	72,1 77,2

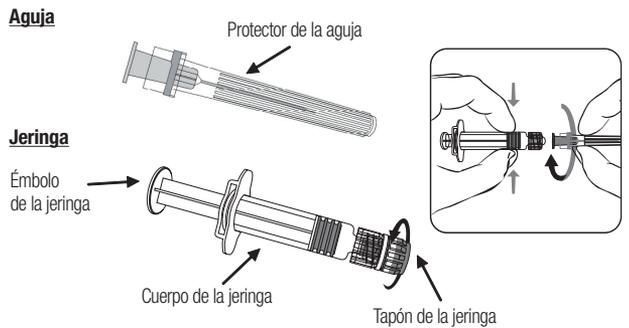
Anticuerpo (punto de corte)	Niños a los 4-5 años de edad		Niños a los 7-8 años de edad	
	N	%	N	%
Anti-Polio tipo 1 (dilución 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tipo 2 (dilución 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tipo 3 (dilución 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = número de sujetos *Las muestras analizadas por ELISA con concentraciones de anticuerpos anti-difteria < 0,1 UI/ml, fueron reanalizadas utilizando el ensayo de neutralización de células Vero (punto de corte de seroprotección $\geq 0,016$ UI/ml); el 96,5% de los sujetos estaba seroprotectido [§]Número de sujetos de 2 ensayos clínicos.

En relación a la hepatitis B, se ha visto que las concentraciones de anticuerpos seroprotectores (≥ 10 mUI/ml) persiste tras una pauta de primovacuna de tres dosis y de recuerdo con Infanrix hexa en el $\geq 85\%$ de los sujetos de 4-5 años de edad, en el $\geq 72\%$ de los sujetos de 7-8 años de edad, en el $\geq 60\%$ de los sujetos de 12-13 años de edad y en el 53,7% de los sujetos de 14-15 años de edad. Adicionalmente, tras la pauta de primovacuna de 2 dosis y de recuerdo, las concentraciones de anticuerpos seroprotectores frente a la hepatitis B persiste en el $\geq 48\%$ de los sujetos de 11-12 años de edad. Se confirmó memoria inmunológica frente a la hepatitis B en niños de 4 a 15 años de edad. Estos niños habían recibido Infanrix hexa como primovacuna y recuerdo en la infancia y, cuando se les administró una dosis adicional de la vacuna monovalente VHB, se observó inmunidad protectora en al menos el 93% de los sujetos. *Inmunogenicidad en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo* Se evaluó la inmunogenicidad de Infanrix Hexa en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres sanas vacunadas con dTpa a las 27-36 semanas de embarazo en dos ensayos clínicos. Infanrix Hexa se coadministró con la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente en lactantes a los 2, 4 y 6 meses o a los 2, 3 y 4 meses con una pauta de vacunación primaria de tres dosis (n=241), o a los 3 y 5 meses o a los 2 y 4 meses con una pauta de vacunación primaria de dos dosis (n=27); y a los mismos lactantes y niños hasta los dos años desde los 11 a los 18 meses de edad como dosis de recuerdo (n=229). Tras la vacunación primaria y la vacunación de recuerdo, los datos inmunológicos no mostraron interferencia clínica relevante de inmunización materna con dTpa en las respuestas a los antígenos de difteria, tétanos, hepatitis B, virus de la polio inactivados, *Haemophilus influenzae* tipo b o neumococo en lactantes y niños hasta los dos años. Se observaron concentraciones más bajas de anticuerpos frente a tos ferina tras la vacunación primaria (TP, HAF y PRN) y vacunación de recuerdo (TP, HAF) en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo. El aumento de las concentraciones de anticuerpos anti-tos ferina desde antes del recuerdo hasta 1 mes tras el recuerdo estuvo en el mismo rango para lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTpa o con placebo, demostrando una estimulación eficaz del sistema inmunológico. En ausencia de parámetros subrogados de protección para tos ferina, la relevancia clínica de estas observaciones aún no se comprende completamente. Sin embargo, los datos epidemiológicos actuales sobre la enfermedad de tos ferina tras la implementación de la inmunización materna con dTpa no sugieren ninguna relevancia clínica de esta interferencia inmune. *Inmunogenicidad en lactantes prematuros* La inmunogenicidad de Infanrix hexa se evaluó a través de 3 estudios incluyendo, aproximadamente, 300 lactantes prematuros (nacidos después de un periodo de gestación entre 24 a 36 semanas) tras una pauta de primovacuna de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La inmunogenicidad de la dosis de recuerdo de los 18 a los 24 meses de edad se evaluó en, aproximadamente, 200 lactantes prematuros. Un mes después de la primovacuna al menos el 98,7% de los sujetos estaban seroprotectidos frente a difteria, tétanos y virus de la polio tipo 1 y 2; al menos el 90,9% tenía niveles de anticuerpos seroprotectores frente a los antígenos de la hepatitis B, PRP y virus de la polio tipo 3; y todos los sujetos fueron seropositivos para anticuerpos frente a HAF y PRN, mientras el 94,9% fueron seropositivos para anticuerpos anti-TP. Un mes después de la dosis de recuerdo al menos el 98,4% de los sujetos tenían niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos excepto frente al TP (al menos el 96,8%) y la hepatitis B (al menos el 88,7%). La respuesta a la dosis de recuerdo en términos de número de veces que se incrementan las concentraciones de anticuerpos (de 15 a 235 veces), indica que los lactantes prematuros estaban adecuadamente primovacunados para todos los antígenos de Infanrix hexa. En un estudio de seguimiento realizado en 74 niños, aproximadamente 2,5 a 3 años tras la dosis de recuerdo, el 85,3% de los niños estaba aún seroprotectido frente a la hepatitis B y al menos el 95,7% estaba seroprotectido frente a los tres virus de la polio y el PRP. *Experiencia post-comercialización* Los resultados de un seguimiento a largo plazo llevado a cabo en Suecia demuestran que las vacunas que contienen pertusis acelular son eficaces en niños cuando se les administra según la pauta de primovacuna a los 3 y 5 meses, junto con una dosis de recuerdo a los 12 meses aproximadamente. Sin embargo, los datos indican que la protección frente a la tos ferina puede disminuir a los 7-8 años con esta pauta de 3-5-12 meses. Esto sugiere que está justificada una segunda dosis de recuerdo de la vacuna de tos ferina en niños de 5-7 años que hayan sido vacunados previamente siguiendo esta pauta. La efectividad del componente Hib de Infanrix hexa fue investigada en un amplio estudio de vigilancia postcomercialización llevado a cabo en Alemania. Durante un periodo de seguimiento de siete años, la efectividad del componente Hib de dos vacunas hexavalentes, siendo una de ellas Infanrix hexa, fue del 89,6% para una serie completa de primovacuna y del 100% para una serie completa de primovacuna más la dosis de recuerdo (independientemente de la vacuna de Hib utilizada para la vacunación primaria). Los resultados de la vigilancia nacional de rutina en curso en Italia, demuestran que Infanrix hexa es efectiva en el control de la enfermedad por Hib en niños cuando la vacuna se administra según la pauta de primovacuna a los 3 y 5 meses, junto con una dosis de recuerdo a los 11 meses aproximadamente. Durante un periodo de seis años que comenzó en 2006, en el que Infanrix hexa fue la principal vacuna utilizada que contenía Hib con una cobertura vacunal superior al 95%, la enfermedad invasiva por Hib continuó siendo bien controlada, con cuatro casos de Hib confirmados en niños italianos menores de 5 años de edad, notificados a través de un sistema de vigilancia pasivo. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No se requiere evaluación de las

propiedades farmacocinéticas para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, toxicidad específica, toxicidad de dosis repetidas y compatibilidad de componentes. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo liofilizado de Hib; Lactosa anhidra Suspensión de DTPa-VHB-VPI; Cloruro de sodio (NaCl) Medio 199 conteniendo principalmente aminoácidos, sales minerales, vitaminas Agua para preparaciones inyectables. Para adyuvantes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con otros medicamentos. **6.3. Período de validez.** 3 años. Tras la reconstitución se recomienda usarla inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad durante 8 horas a 21°C tras la reconstitución. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25°C durante 72 horas. Al final de este período Infanrix hexa se debe administrar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios sólo en caso de una desviación temporal de la temperatura. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Polvo liofilizado en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (butilo), 0,5ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (butilo). Tamaños de envase de 1 y 10 con o sin agujas y un envase múltiple de 5 envases, conteniendo cada uno 10 viales y 10 jeringas precargadas, sin agujas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Tras el almacenamiento, puede observarse un líquido transparente y un depósito blanco en la jeringa precargada que contiene la suspensión DTPa-VHB-VPI. Esto se trata de una observación normal. Se debe agitar bien la jeringa precargada para obtener una suspensión blanca, turbia y homogénea. La vacuna se reconstituye añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo liofilizado. Se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo liofilizado se disuelva completamente antes de su administración. La vacuna reconstituida aparece como una suspensión ligeramente más turbia que el componente líquido solo. Esto se trata de una observación normal. Se debe examinar visualmente la suspensión de la vacuna antes y después de la reconstitución para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna. La jeringa precargada se puede suministrar con un cono luer tratado con un revestimiento cerámico (CCT, por sus siglas en inglés) o con un adaptador luer-lock con un tapón de plástico rígido (PRTC, por sus siglas en inglés).

• **Instrucciones para el uso de la jeringa precargada si se suministra con un adaptador luer lock PRTC.**



1. Desenrosque el tapón de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj, sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite coger el émbolo de la jeringa). 2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo). 3. Retire el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil. 4. Reconstituya la vacuna tal y como se indica arriba. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica **8. NÚMERO(S) EN EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE LA COMUNIDAD.** EU/1/00/152/001 EU/1/00/152/002 EU/1/00/152/005 EU/1/00/152/006 EU/1/00/152/021 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23/Octubre/2000 Fecha de la última revalidación: 31/Agosto/2010 **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** 22/01/2021 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud Infanrix hexa 1 dosis P.V.P. 70,82€ P.V.P. IVA 73,65€ Infanrix hexa 10 dosis P.V.P. 522,71€ P.V.P. IVA 543,62€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A TÉTANOS, DIFTERIA Y TOSFERINA, HEPATITIS B, POLIOMIELITIS Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

Se recomienda la vacunación de alta carga frente a difteria, tétanos y tosferina a la siguiente población de riesgo:¹

- Inmunodeficiencias primarias, excepto inmunodeficiencia combinada grave y Síndrome Di George completo.
- Pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido en edad pediátrica, según calendario de vacunación infantil.
- Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Población infantil con infección por VIH, según calendario de vacunación infantil.
- Menores con cáncer/hemopatías malignas.

Se recomienda la vacunación frente al VHB en la siguiente población de riesgo:¹

- Residentes en centros psiquiátricos e instituciones penitenciarias.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemia o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes y personas con riesgo aumentado por VHB.
- Personas con síndrome de Down.
- Inmunodeficiencias primarias, excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento.
- Personas trasplantadas (órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH)) o en espera de trasplante (TOS).
- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Recepción de hemoderivados.
- Personal sanitario y en servicios públicos esenciales, personal que aplica tatuajes o "piercing".
- Vacunación en personas con conductas de riesgo: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

Se recomienda la vacunación frente a poliomielitis a la siguiente población de riesgo:¹

- Inmunodeficiencias primarias, excepto inmunodeficiencia combinada grave y Síndrome Di George completo.
- Pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido en edad pediátrica, según calendario de vacunación infantil.
- Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Población infantil con infección por VIH, según calendario de vacunación infantil.
- Menores con cáncer/hemopatías malignas.
- Personal de laboratorio que manipula muestras que pueden contener poliovirus.
- Viajeros a zonas endémicas y riesgo ocupacional.

Se recomienda la vacunación frente al Hib en la siguiente población de riesgo:¹

- Personas con inmunodeficiencias primarias/congénitas, incluyendo déficit del sistema del complemento.¹
- Personas en tratamiento con eculizumab.¹
- Asplenia anatómica o funcional.¹
- Personas en edad pediátrica en trasplante de órgano sólido, según calendario de vacunación infantil.
- Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Población infantil y adolescente con infección por VIH.²
- Menores con cáncer/hemopatías malignas.

¹ Estas recomendaciones oficiales son específicas para cada antígeno. La vacunación frente a estos no se administra necesariamente como vacuna combinada hexavalente. Infanrix Hexa está indicada para la vacunación de lactantes y niños en el segundo año de vida.

¹ En personas > 5 años se administrará una dosis independientemente de que se haya vacunado con anterioridad. Menores de 5 años: vacunación rutinaria según la edad.

² Según calendario de vacunación infantil en < 5 años. Entre 5 y 18 años no vacunados previamente, administración de una dosis única.

MENJUGATE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MENJUGATE 10 microgramos suspensión inyectable jeringa precargada. Vacuna conjugada frente al meningococo del grupo C. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5ml) de vacuna contiene: Oligosacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo C (cepa C11) 10 microgramos conjugado a proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 12,5 a 25,0 microgramos adsorbido a Hidróxido de aluminio 0,3 a 0,4mg de Al³⁺ CRM₁₉₇ (Material reactivo cruzado 197) Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión (jeringa): blanco opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Inmunización activa de niños a partir de los 2 meses de edad, adolescentes y adultos, para la prevención de la enfermedad invasora causada por *Neisseria meningitidis* del grupo C. El uso de Menjugate debe estar sujeto a las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Población pediátrica Inmunización primaria Niños a partir de 2 meses de edad y hasta los 12 meses: administrar 2 dosis, de 0,5ml cada una, con un intervalo de, al menos, 2 meses entre las dosis (ver sección 4.5 sobre coadministración de Menjugate con otras vacunas). Niños mayores de 12 meses: una dosis única de 0,5ml. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Menjugate en niños menores de 2 meses de edad. No se dispone de datos. Dosis de recuerdo Se recomienda administrar una dosis de recuerdo después de finalizar la inmunización primaria en niños. La fecha de esta dosis debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles. En las secciones 5.1 y 4.5 respectivamente, se proporciona la información sobre las respuestas a las dosis de recuerdo y en la coadministración con otras vacunas de la infancia. Todavía no se ha establecido la necesidad de otras dosis de refuerzo en individuos vacunados con una única dosis (es decir, 12 meses de edad o más al ser vacunados por primera vez) (ver sección 5.1). Adolescentes y adultos Menjugate se debe administrar en una sola inyección de 0,5 ml. Pacientes de edad avanzada No se dispone de datos en adultos de 65 años de edad y mayores (ver sección 5.1). No existen datos sobre el uso de diferentes vacunas conjugadas frente al Meningococo del grupo C durante la inmunización primaria o las dosis de recuerdo. Siempre que sea posible, se debe usar la misma vacuna. Forma de administración Inyección intramuscular. La vacuna (0,5ml) se administrará mediante inyección intramuscular profunda, preferentemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes y en la región deltoidea en los niños más mayores, adolescentes y adultos. Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento: La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica. No mezclar Menjugate en la misma jeringa con otras vacunas. En caso de administrar más de una vacuna, se deben utilizar lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5). Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la vacuna incluidos en la sección 6.1, incluyendo el toxoide diftérico (CRM₁₉₇), o reacción potencialmente mortal tras la administración previa de una vacuna con componentes similares (ver sección 4.4). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de inyectar cualquier vacuna, la persona responsable de su administración debe tomar todas las precauciones oportunas para prevenir reacciones alérgicas o de otro tipo. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de control médico y tratamiento apropiado para uso inmediato, en el caso poco probable de producirse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones asociadas a la ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Menjugate no protege frente a enfermedades meningocócicas causadas por otros tipos de bacterias meningocócicas. No se puede garantizar la protección completa frente a las infecciones causadas por meningococos del grupo C. No se dispone de datos sobre el uso de esta vacuna en el control de brotes de meningitis C. En personas con déficit en la producción de anticuerpos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora apropiada. Menjugate no se ha evaluado de forma específica en individuos inmunocomprometidos. Las personas con infección por VIH, deficiencias del complemento y las personas con asplenia funcional o anatómica pueden obtener una respuesta inmune al recibir vacunas conjugadas de meningococo del grupo C, sin embargo, se desconoce el grado de protección que podrían alcanzar. Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del grupo C, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Menjugate. Aunque se han observado síntomas de meningismo, como dolor/rigidez de cuello o fotofobia, no hay evidencia de que la vacuna cause meningitis meningocócica C. Debe mantenerse la alerta clínica ante la posibilidad de meningitis coincidente. Las vacunas conjugadas que contienen CRM₁₉₇ no deben considerarse agentes inmunizantes frente a la difteria. No se recomienda modificar la pauta de administración de las vacunas que contienen toxoide diftérico. Cualquier infección aguda o enfermedad febril es motivo para retrasar la administración de Menjugate excepto cuando a criterio del médico, tal retraso pueda provocar un riesgo mayor. Una infección leve o una enfermedad menor con fiebre generalmente no es causa suficiente para retrasar la inmunización. Cuando se administre la serie de inmunización primaria en lactantes muy prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, debe considerarse tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. La vacuna no debe ser inyectada por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica. No se ha evaluado Menjugate en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. En personas con riesgo de hemorragia tras una inyección intramuscular se debe evaluar la relación riesgo-beneficio. No se dispone de datos en adultos de 65 años de edad y mayores. Personas sensibles al látex: Aunque no se detecta látex de goma natural en el capuchón de la jeringa, no se ha establecido que el uso de Menjugate sea seguro en personas sensibles al látex. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No mezclar Menjugate en la misma jeringa con otras vacunas. Si hubiera que administrar dos o más vacunas a la vez, deberá hacerse en lugares de inyección diferentes, preferiblemente en brazos o piernas distintos. La administración de Menjugate al mismo tiempo que las siguientes vacunas (pero, administradas en distintos lugares de inyección) no redujo en estudios clínicos la respuesta inmunológica de estos otros antígenos: - Poliomielitis (vacunas inactivada de la polio [VIP] y vacuna oral de la polio [VOP]); - Toxoides de difteria (D) y tétanos (T) solos o en combinación con vacuna de tos ferina de célula entera (Pw) o acelular (Pa); - Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib); - Vacuna de Hepatitis B (VHB) administrada sola o al mismo tiempo que D, T, Hib, VIP y Pa administradas como vacuna combinada; - Vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola; - Vacuna conjugada neumocócica 7-valente (Prevenar). Se evaluó el efecto de la administración concomitante de Menjugate con vacuna conjugada neumocócica 7-valente (Prevenar) y vacuna hexavalente (DTPa – VHB – VIP – Hib) sobre las respuestas inmunitarias en lactantes vacunados con una media de edad de 2, 4,5 y 6,5 meses. No se ha evaluado el potencial de interferencia inmunitaria en otros programas de vacunación primaria. Se observaron pequeñas variaciones en el título de anticuerpos (media geométrica de los títulos) entre estudios; sin embargo, el significado clínico de estas observaciones, si lo hubiera, no se ha

establecido. En varios estudios con diferentes vacunas, la administración concomitante de conjugados meningocócicos del grupo C con combinaciones que contienen componentes de Pa (con o sin VIP, antígeno de superficie de Hepatitis B o conjugados Hib) ha demostrado menores títulos de anticuerpos (media geométrica de los títulos) comparado con las administraciones separadas o coadministraciones con vacunas de pertussis de célula entera. Las proporciones de sujetos que alcanzan títulos de SBA de al menos 1:8 o 1:128 no se ven afectadas. Actualmente, se desconocen las implicaciones potenciales de estas observaciones en la duración de protección. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo No existen datos acerca del uso de esta vacuna en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en conejos en los diferentes estadios de gestación no han demostrado riesgos para el feto tras la administración de Menjugate. Sin embargo, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad por meningococo del grupo C, el embarazo no debería descartar la vacunación cuando exista un riesgo de exposición claramente definido. Lactancia No se dispone de información sobre la seguridad de esta vacuna durante la lactancia. Se debe evaluar la relación beneficio-riesgo antes de decidir si se efectúa la vacunación durante el periodo de lactancia. Fertilidad No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad en estudios con humanos o animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha informado de la aparición infrecuente de mareos después de la vacunación. Este efecto puede afectar temporalmente a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Lista de reacciones adversas En cada nivel de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes: ≥ 1/10 Frecuentes: ≥ 1/100 a ≥ 1/10 Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a ≥ 1/100 Raras: ≥ 1/10.000 a ≥ 1/1.000 Muy raras: < 1/10.000 Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos A continuación se incluyen las reacciones adversas comunicadas en diferentes grupos de edad. Las reacciones adversas fueron recogidas el día de la vacunación y en los días sucesivos durante al menos 3 y hasta 6 días tras la vacunación. La mayor parte de las reacciones adversas fueron autolimitadas y se resolvieron durante el periodo de seguimiento. En todos los grupos de edad, las reacciones en el lugar de la inyección (que incluyen enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor) fueron muy frecuentes (oscilando entre 1 de cada 3 niños mayores de 1 año y 1 de cada 10 niños de edad preescolar). Sin embargo, habitualmente no fueron clínicamente significativas. El enrojecimiento o hinchazón de al menos 3 cm y sensibilidad que pudieran interferir con el movimiento durante más de 48 horas fue infrecuente. La fiebre de al menos 38,0°C es frecuente (oscilando desde 1 por cada 20 en niños pequeños (entre 12 y 36 meses) hasta 2 años hasta 1 por cada 10 niños de edad preescolar, pero habitualmente no excedió de 39,1°C, especialmente en los grupos de mayor edad. En lactantes y niños pequeños (entre 12 y 36 meses), síntomas como llanto y vómitos fueron frecuentes tras la vacunación. Después de la vacunación fueron muy frecuentes los síntomas irritabilidad, somnolencia, alteraciones del sueño, anorexia, diarrea y vómitos (lactantes). No hay evidencia de que estos síntomas estuvieran causados por Menjugate sino por otras vacunas administradas concomitantemente, especialmente DTP. Las reacciones adversas más frecuentes en adultos incluyen mialgia y artralgia. Se comunicó frecuentemente somnolencia en niños pequeños. La cefalea fue muy frecuente en escolares de secundaria y frecuente en escolares de primaria. Reacciones adversas recogidas en diferentes grupos de edad Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor). Frecuentes: Fiebre ≥ 38,0°C. Reacciones adicionales comunicadas en lactantes y niños pequeños (entre 12 y 36 meses) Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Diarrea y anorexia, vómitos (lactantes). Frecuentes: Vómitos (niños pequeños (entre 12 y 36 meses)). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Irritabilidad, somnolencia y alteración del sueño. Frecuentes: Llanto. Reacciones adicionales comunicadas en niños más mayores y adultos Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Náusea (adultos). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Mialgia y artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Malestar general, cefalea (escolares de secundaria). Frecuentes: Cefalea (escolares de primaria). La seguridad de la formulación líquida de Menjugate se comparó con la de su formulación liofilizada en un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 989 niños con edades comprendidas entre los 12 meses y los 2 años. El perfil de seguridad de ambas formulaciones de Menjugate fue similar. Reacciones adversas comunicadas en la vigilancia post-comercialización (en todas las edades) Las reacciones sospechadas comunicadas con mayor frecuencia en la vigilancia post-comercialización incluyen mareos, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos y desvanecimientos. Los datos que se incluyen a continuación, se refieren a las tasas de comunicaciones espontáneas comunicadas de ésta y otras vacunas conjugadas frente al meningococo del grupo C y se han calculado utilizando como numerador el número de comunicaciones recibidas y como denominador el número total de dosis distribuidas. Trastornos del sistema inmunológico Muy raros: Linfadenopatía, anafixia incluyendo choque anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmos, edema facial y angioedema. Trastornos del sistema nervioso Muy raros: Mareos, convulsiones incluyendo las de tipo febril, desvanecimientos, hipostesia y parestesia, e hipotonía. Se han notificado casos muy raros de convulsiones después de la vacunación con Menjugate; en general, los individuos se recuperaron rápidamente. Algunas de las convulsiones comunicadas pudieron ser desvanecimientos. La tasa comunicada de convulsiones fue inferior a la tasa general de epilepsia en niños. En lactantes, las convulsiones estuvieron generalmente asociadas a fiebre, tratándose probablemente de convulsiones febriles. Se han notificado casos muy raros de alteraciones visuales y fotofobia después de la vacunación con vacunas conjugadas frente al meningococo del grupo C, generalmente en combinación con otros síntomas neurológicos como dolor de cabeza y mareos. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Apnea en lactantes muy prematuros (de ≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4). Trastornos gastrointestinales Muy raros: Vómitos, náuseas y diarrea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy raros: Erupción, urticaria, prurito, púrpura, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy raros: Mialgia y artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy raros: hinchazón extensa del miembro vacunado. Se ha notificado recaída del síndrome nefrótico en asociación con las vacunas conjugadas de meningococo del grupo C. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis.** No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. Dado que cada inyección es una dosis única de 0,5 mililitros, no es probable que ocurran sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH07. Inmunogenicidad No se han realizado ensayos clínicos prospectivos de eficacia. La prueba de actividad bactericida del suero (SBA) descrita a continuación fue realizada con suero humano como fuente de complemento. Los resultados de la prueba de actividad bactericida del suero (SBA) obtenidos con suero humano como fuente de complemento no pueden ser directamente comparados con los estudios realizados con suero de conejo como fuente

de complemento. Se dispone de datos sobre el uso de una inmunización primaria de 2 dosis a partir de un ensayo clínico con la formulación liofilizada que comparó un programa de vacunación a los 2, 3, 4 meses con un programa de vacunación primaria casi todos los individuos habían alcanzado títulos de hSBA $\geq 1:8$ (100% y 98% en los respectivos grupos). A los 28 días después de una dosis adicional de una vacuna de MenC no conjugada a los 12 meses de edad, todos los 50 individuos vacunados con 3 dosis y 54/56 (96%) vacunados con 2 dosis alcanzaron títulos de hSBA $\geq 1:8$. En los estudios clínicos, comparando con vacunas no conjugadas de polisacáridos meningocócicos comercializadas, se observó que la respuesta inmunitaria inducida por la formulación liofilizada de Menjugate era superior en niños pequeños (entre 12 y 36 meses, niños más mayores y adolescentes, y fue comparable en los adultos (ver tabla). Además, a diferencia de las vacunas no conjugadas de polisacáridos, Menjugate induce memoria inmunológica después de la vacunación, aunque la duración de la protección no se ha establecido todavía. No hay datos en adultos de 65 años y mayores.

Comparación del porcentaje de personas, por edad al reclutamiento, con títulos séricos bactericidas antimeningococo C $\geq 1:8$ (complemento humano) a 1 mes tras una inmunización con Menjugate u otra vacuna no conjugada de polisacáridos meningocócicos comercializada								
	1-2 años de edad		3-5 años de edad		11-17 años de edad		18-64 años de edad	
	Menjugate n=237	MenPS ¹ n=153	Menjugate n=80	MenPS ¹ n=80	Menjugate n=90	MenPS ² n=90	Menjugate n=136	MenPS ² n=130
SBA % $\geq 1:8$ (IC 95%)	78% (72-83)	19% (13-26)	79% (68-87)	28% (18-39)	84% (75-91)	68% (57-77)	90% (84-95)	88% (82-93)
Complemento humano								

MenPS = vacuna no conjugada de polisacáridos comercializada. ¹serogrupos A, C W-135 y Y, conteniendo 50 μ g de serogrupo C por dosis. ²serogrupos A y C, conteniendo 50 μ g de serogrupo C por dosis.

En un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 989 niños con edades comprendidas entre los 12 meses y los 2 años se comparó la inmunogenicidad de la formulación líquida de Menjugate con la de su formulación liofilizada, elaborada con principio activo de dos centros de fabricación diferentes. La media geométrica de los títulos para la formulación líquida de Menjugate fue de 4,69 (4,01-5,49); para la formulación liofilizada de Menjugate, la media geométrica de los títulos fue de 5,6 (4,79-6,54) y de 6,34 (5,4-7,45). La respuesta de anticuerpos inducida por ambas formulaciones de Menjugate fue similar. Esto se puso de manifiesto por el hecho de que el IC bilateral del 95% para los cocientes de las medias geométricas de los títulos del grupo de vacuna correspondiente se mantuvo dentro del intervalo de equivalencia predefinido (0,5-2,0) 28 días después de la vacunación. En el mismo punto temporal, la proporción de sujetos con hSBA $\geq 1:8$ fue del 60% (54-65) para la formulación líquida, y del 63%

(57-69) y el 70% (64-76) para la formulación liofilizada. Estos resultados fueron congruentes con la tasa combinada observada en niños pequeños (entre 12 y 36 meses en estudios anteriores (63%, IC 60-67) con la formulación liofilizada de Menjugate. No existen datos para niños de entre 2 y 12 meses de edad con la formulación líquida. Dado que es una vacuna, no se han realizado estudios farmacodinámicos con Menjugate. **Vigilancia post comercialización después de la campaña de vacunación en el Reino Unido** Los cálculos de la efectividad de la vacuna en el programa de inmunización rutinaria de Reino Unido (usando distintas cantidades de tres vacunas conjugadas meningocócicas del grupo C) durante el periodo desde la introducción a finales de 1999 hasta Marzo 2004 han demostrado la necesidad de una dosis de recuerdo al finalizar la inmunización primaria (tres dosis administradas a 2, 3 y 4 meses). Durante un año después de finalizar la inmunización primaria, se estimó la efectividad de la vacuna en la cohorte de niños en un 93% (intervalos de confianza 95% entre 67 y 99). Sin embargo, pasado un año de la finalización de la inmunización primaria, se observó una clara evidencia de disminución de la protección. Hasta el 2007, los cálculos de efectividad en cohortes de edad entre 1-18 años que recibieron una dosis única de vacuna conjugada meningocócica del grupo C durante el inicio de la campaña de vacunación en el Reino Unido son de entre 83% y 100%. Los datos no muestran un descenso significativo en efectividad en estas cohortes de edad si se comparan periodos de tiempo menores a un año o un año o más desde la vacunación **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Dado que es una vacuna, no se han realizado estudios farmacocinéticos con Menjugate. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción (estudios embriofetales). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** - Histidina - Cloruro sódico - Agua para preparaciones inyectables Para consultar el adsorbente, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa en la caja de cartón para protegerlos de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Menjugate se presenta en forma de: Jeringa (vidrio de tipo I) con tapón (goma bromobutilica) y capuchón (goma de estireno-butadieno de tipo II) con 0,6ml de vacuna. Los envases contienen 1, 5 y 10 dosis individuales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Agitar suavemente la jeringa con la vacuna antes de la administración. Retirar el capuchón de la jeringa y colocar una aguja adecuada. La vacuna debe examinarse visualmente para comprobar que no presente partículas ni cambios de color antes de la administración. Comprobar que la jeringa no contenga burbujas de aire antes de inyectar la vacuna. Si se observa alguna partícula extraña y/o algún cambio en su aspecto físico, se deberá desechar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L. Via Fiorentina 1 53100 Siena, Italia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jeringa: 79867 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: Agosto 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2020. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud MENJUGATE 10 microgramos suspensión inyectable jeringa precargada P.V.P. 33,88€ P.V.P. IVA 35,23€.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A EMI POR SEROGRUPO C EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente a *Neisseria meningitidis* del grupo C forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento. Se recomienda la vacunación de *Neisseria meningitidis* del grupo C a la siguiente población de riesgo:¹

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema de complemento.
- Tratamiento con eculizumab.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

PRIORIX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. PRIORIX - Polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable Vacuna frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola (viva) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5ml) contiene: Virus vivos atenuados del sarampión¹ (cepa Schwarz) no menos de 10^{3,0} CCID₅₀, 3 Virus vivos atenuados de la parotiditis¹ (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) no menos de 10^{3,7} CCID₅₀, 3 Virus vivos atenuados de la rubéola² (cepa Wistar RA 27/3) no menos de 10^{3,0} CCID₅₀, 3³ producido en células de embrión de pollo³ producido en células diploides humanas (MRC-5) 3dosis que infecta el 50% de los cultivos celulares Esta vacuna contiene cantidades traza de neomicina. Ver sección 4.3. **Excipientes con efecto conocido** La vacuna contiene 9mg de sorbitol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable. El componente liofilizado de sarampión, parotiditis y rubéola es un polvo de color blanco a ligeramente rosado. El disolvente es una solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** PRIORIX está indicado para la inmunización activa de niños a partir de 9 meses, adolescentes y adultos frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola. Para su uso en niños entre 9 y 12 meses, ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología** El uso de PRIORIX debe basarse en las recomendaciones oficiales. **Individuos a partir de 12 meses** La dosis es de 0,5ml. Se debe administrar una segunda dosis de acuerdo con las recomendaciones oficiales. PRIORIX se puede administrar a personas que hayan sido vacunadas previamente con otra vacuna monovalente o combinada frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola. **Niños entre 9 y 12 meses** Es posible que, durante el primer año de vida, los niños no respondan satisfactoriamente a los componentes de las vacunas. Si una situación epidemiológica requiere la vacunación de niños durante el primer año de vida (p.ej., un brote o un viaje a zonas endémicas), se debe administrar una segunda dosis de PRIORIX en el segundo año de vida, preferiblemente dentro de los tres meses siguientes a la administración de la primera dosis. El intervalo entre dosis no debe ser menor de cuatro semanas bajo ninguna circunstancia (ver secciones 4.4 y 5.1). **Niños menores de 9 meses** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de PRIORIX en niños menores de 9 meses. **Forma de administración** PRIORIX se administra por vía subcutánea, aunque también se puede administrar por vía intramuscular, en la región deltoide o en el área anterolateral del muslo (ver secciones 4.4 y 5.1). La vacuna se debe administrar preferiblemente por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia u otros trastornos de la coagulación (ver sección 4.4). Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la neomicina. Una historia previa de dermatitis por contacto a la neomicina no es una contraindicación. Para reacciones de hipersensibilidad a las proteínas del huevo, ver sección 4.4. Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), p.ej., inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ < 25%; niños entre 12- 35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ < 15% (ver sección 4.4). Embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación (ver sección 4.6). Tal y como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de PRIORIX a personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve, como un resfriado, no debería posponer la vacunación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica apropiados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Puesto que el alcohol y otros agentes desinfectantes pueden inactivar los virus vivos atenuados de la vacuna, antes de la administración de ésta se deben dejar evaporar de la piel. Es posible que, durante el primer año de vida, los niños no respondan satisfactoriamente a los componentes de la vacuna debido a la posible interferencia con anticuerpos maternos (ver secciones 4.2 y 5.1). PRIORIX se debe administrar con la debida precaución a personas con trastornos del sistema nervioso central (SNC) susceptibles de padecer convulsiones febriles o con historia familiar de convulsiones. Se debe realizar un seguimiento estrecho de las personas vacunadas con historia de convulsiones febriles. Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos celulares de embrión de pollo y, por tanto, pueden contener trazas de proteínas del huevo. Las personas con historia de reacción anafiláctica, anafilatoide u otras reacciones inmediatas posteriores a la ingestión de huevo (p.ej., urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock), pueden tener más riesgo de reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la vacunación, aunque se ha visto que este tipo de reacciones son muy raras. Las personas que hayan experimentado una reacción anafiláctica tras la ingesta de huevo deben ser vacunadas con extrema precaución, disponiéndose de acceso fácil al tratamiento médico apropiado en previsión de que se presenten este tipo de reacciones. Se puede adquirir cierta protección frente al sarampión si se administra la vacuna dentro de las primeras 72 horas tras la exposición al virus del sarampión natural. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Como con cualquier vacuna, puede que no se genere una respuesta inmune protectora en todos los vacunados. PRIORIX NO SE DEBE ADMINISTRAR POR VÍA INTRAVASCULAR BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA. **Trombocitopenia** Tras la administración de vacunas de virus vivos de sarampión, parotiditis y rubéola a personas que sufrieron trombocitopenia tras la primera dosis, se han notificado casos de empeoramiento de la trombocitopenia y de recurrencia de la misma. La trombocitopenia asociada al sarampión, la parotiditis y la rubéola es rara y, normalmente, autolimitante. Se debe evaluar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de administrar PRIORIX en pacientes con trombocitopenia o con historia de trombocitopenia tras la vacunación frente al sarampión, la parotiditis o la rubéola. Se debe vacunar a estos pacientes con precaución y, preferiblemente, utilizando la vía subcutánea. **Pacientes inmunocomprometidos** Se puede considerar la vacunación en pacientes con determinadas inmunodeficiencias donde los beneficios sobrepase a los riesgos (p.ej., personas con VIH asintomáticas, deficiencias de subclases de IgG, neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica y enfermedades con déficit del complemento). Los pacientes inmunocomprometidos que no tienen contraindicación para esta vacunación (ver sección 4.3) pueden no responder tan bien como los individuos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos pacientes pueden adquirir sarampión, parotiditis o rubéola en caso de contacto, a pesar de la apropiada administración de la vacuna. En estos pacientes se deberá hacer un seguimiento cuidadoso de la aparición de signos de sarampión, parotiditis y rubéola. **Transmisión** No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y de la parotiditis entre las personas vacunadas y sus contactos susceptibles. Se sabe que la excreción faríngea de los virus del sarampión y de la rubéola se produce aproximadamente entre los 7 y los 28 días después de la vacunación, con un pico de excreción hacia el día 11. Sin embargo, no hay evidencia de la transmisión de los virus vacunales excretados a los contactos susceptibles. Se ha documentado la transmisión del virus vacunal de la rubéola a los niños a través de la leche materna, así como la transmisión transplacentaria, aunque sin ninguna evidencia de enfermedad clínica. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de**

interacción. En base a las recomendaciones locales y a ensayos clínicos que lo han demostrado, PRIORIX se puede administrar simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-VPI/Hib)]: vacuna antidiférica, antitetánica y antitos ferina acelular (DTPa), vacuna antidiférica, antitetánica y antitos ferina de contenido antigénico reducido (dTPa), vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna frente a la polio inactivada (VPI), vacuna antiepatitis B (VHB), vacuna antiepatitis A (VHA), vacuna meningocócica del grupo B (MenB), vacuna conjugada frente al meningococo del grupo C (MenC), vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135, Y (MenACWY) vacuna frente a la varicela zoster (VZV), vacuna frente a la polio oral (VPO) y vacuna conjugada antineumocócica. Debido a un mayor riesgo de fiebre, sensibilidad en el lugar de la inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando se coadministra Bexsero con una vacuna frente al sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela (SPRV), se debe considerar la administración separada con PRIORIX, siempre que sea posible. No hay datos que respalden la administración de PRIORIX con otras vacunas. Si se administra PRIORIX al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas se deben administrar en sitios de inyección distintos. Si PRIORIX no se administra simultáneamente con otras vacunas vivas atenuadas, se recomienda que su administración se realice con un intervalo de al menos un mes. Si se tiene que realizar la prueba de la tuberculina, ésta se debe realizar antes o simultáneamente a la administración de la vacuna, ya que se ha comunicado que las vacunas combinadas de sarampión, parotiditis y rubéola pueden producir una disminución temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta un máximo de 6 semanas, no debe realizarse la prueba de la tuberculina durante dicho periodo de tiempo para evitar resultados falsos negativos. En personas que han recibido gammaglobulinas humanas o transfusiones sanguíneas, se debe retrasar la vacunación durante tres meses o más (hasta 11 meses), dependiendo de la dosis de globulinas humanas administradas. Esto se debe a que la vacuna puede no ser eficaz por la presencia de anticuerpos adquiridos de forma pasiva frente al sarampión, la parotiditis o la rubéola. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo** Las mujeres embarazadas no se deben vacunar con PRIORIX. Sin embargo, no se ha documentado daño fetal cuando se administran vacunas de sarampión, parotiditis o rubéola a mujeres embarazadas. Aunque no se puede excluir un riesgo teórico, no se ha comunicado ningún caso de rubéola congénita en más de 3.500 mujeres susceptibles que fueron vacunadas de forma inadvertida en los primeros estadios del embarazo, con vacunas que contenían rubéola. Por lo tanto, la vacunación inadvertida de mujeres que desconocen estar embarazadas con vacunas que contengan sarampión, parotiditis o rubéola no debe ser un motivo para interrumpir el embarazo. El embarazo se debe evitar durante 1 mes después de la vacunación. Las mujeres que estén intentando un embarazo deben ser advertidas para que lo retrasen. **Lactancia** La experiencia con PRIORIX durante la lactancia es limitada. Los estudios han mostrado que las mujeres vacunadas en el periodo de lactancia, tras el parto, con vacunas vivas atenuadas frente a la rubéola pueden secretar el virus en la leche materna y transmitirlo a los niños lactantes sin evidencia de enfermedades sintomáticas de ningún tipo. Sólo en el caso de que se confirme o se sospeche que el niño es inmunodeficiente, debe evaluarse el balance beneficio-riesgo de vacunar a la madre (ver sección 4.3). **Fertilidad** No se han realizado estudios de fertilidad con PRIORIX. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de PRIORIX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad** El perfil de seguridad que se muestra a continuación está basado en aproximadamente un total de 12.000 sujetos a los que se les administró PRIORIX en ensayos clínicos. Las reacciones adversas que podrían ocurrir tras la administración de una vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola corresponden a las observadas tras la administración de las correspondientes vacunas monovalentes solas o en combinación. En ensayos clínicos controlados, se realizó un seguimiento activo de los signos y los síntomas durante un periodo de 42 días. Además, se solicitó a los vacunados que notificaran cualquier manifestación clínica que ocurriera durante el periodo del ensayo clínico. Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de PRIORIX fueron enrojecimiento en el lugar de la inyección y fiebre ≥ 38°C (rectal) o ≥ 37,5°C (axilar/oral). **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥ 1/10) Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Datos de ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Otitis media
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Nerviosismo, llanto anormal, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Convulsiones febriles
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Bronquitis, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Aumento de tamaño de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre ≥ 38°C (rectal) o ≥ 37,5°C (axilar/oral)
	Frecuentes	Dolor e inflamación en el lugar de la inyección, fiebre > 39,5°C (rectal) o > 39°C (axilar/oral)

En general, la categoría de frecuencias para las reacciones adversas fue similar tras la primera y la segunda dosis de la vacuna. La excepción fue el dolor en el lugar de la inyección, que fue "Frecuente" tras la primera dosis de la vacuna y "Muy frecuente" tras la segunda dosis.

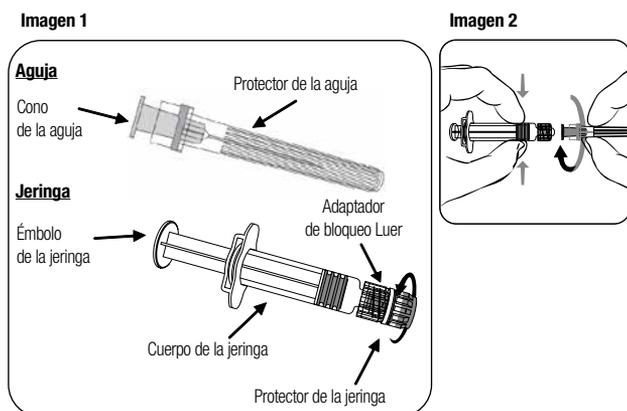
Datos postcomercialización Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en raras ocasiones durante la vigilancia postcomercialización. Debido a que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se puede proporcionar una estimación verdadera de la frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Meningitis, síndrome similar al sarampión, síndrome similar a las paperas (incluyendo orquitis, epididimitis y parotiditis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Encefalitis*, cerebelitis, síntomas similares a la cerebelitis (incluyendo trastorno transitorio de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Vasculitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, artritis

*Se ha notificado encefalitis con una frecuencia inferior a 1 caso por cada 10 millones de dosis. El riesgo de encefalitis tras la administración de la vacuna es muy inferior al riesgo de encefalitis causada por las enfermedades naturales (sarampión: 1 de cada 1.000 a 2.000 casos; parotiditis: 2-4 de cada 1.000 casos; rubéola: aproximadamente 1 de cada 6.000 casos).

La administración de la vacuna por vía intravenosa de forma accidental, puede dar lugar a reacciones graves o incluso shock. Las medidas inmediatas dependen de la gravedad de la reacción (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificapam.es. **4.9. Sobre dosis.** Se han notificado casos de sobre dosis (hasta 2 veces la dosis recomendada) durante la vigilancia postcomercialización. No se ha asociado ninguna reacción adversa a la sobre dosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas antivirales, código ATC: J07BD52 **Respuesta inmune en niños a partir de 12 meses** Los ensayos clínicos realizados en niños entre 12 meses y 2 años han demostrado que PRIORIX es muy inmunógena. La vacunación de sujetos previamente seronegativos con una dosis única de PRIORIX indujo la formación de anticuerpos frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola en un 98,1%, 94,4% y 100% de los sujetos respectivamente. Dos años después de la primovacuna, las tasas de seroconversión para el sarampión, la parotiditis y la rubéola fueron del 93,4%, 94,4% y 100%, respectivamente. A pesar de que no hay datos disponibles acerca de la eficacia protectora de PRIORIX, se acepta la inmunogenicidad como un indicador de la misma. Sin embargo, algunos estudios de campo indican que la efectividad frente a la parotiditis puede ser menor que las tasas de seroconversión observadas para la misma. **Respuesta inmune en niños de 9 a 10 meses** En un ensayo clínico se incluyó a 300 niños sanos de 9 a 10 meses de edad en el momento de la administración de la primera dosis de la vacuna. De ellos, 147 sujetos recibieron PRIORIX y VARILRIX de forma concomitante. Las tasas de seroconversión para el sarampión, la parotiditis y la rubéola fueron del 92,6%, del 91,5% y del 100% respectivamente. Las tasas de seroconversión notificadas tras la segunda dosis administrada 3 meses después de la primera dosis fueron del 100% para el sarampión, del 99,2% para la parotiditis y del 100% para la rubéola. Por lo tanto, para inducir respuestas inmunes óptimas, se debe administrar una segunda dosis de PRIORIX dentro de los tres meses siguientes a la administración de la primera dosis. **Adolescentes y adultos** No se ha estudiado específicamente en los ensayos clínicos la seguridad ni la inmunogenicidad de PRIORIX en adolescentes y adultos. **Vía de administración intramuscular** Un número limitado de sujetos recibió PRIORIX por vía intramuscular en los ensayos clínicos. Las tasas de seroconversión para los tres componentes fueron comparables a las observadas tras la administración subcutánea. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales

de seguridad. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo: Aminoácidos Lactosa (anhidra) Manitol Sorbitol **Disolvente:** Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. La vacuna se debe inyectar rápidamente después de la reconstitución. Si no fuese posible, se debe conservar entre 2°C y 8°C y utilizar antes de 8 horas tras la reconstitución. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar y transportar refrigerada (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma. 0,5ml de solución en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón del émbolo de goma, con o sin agujas, en los siguientes tamaños de envases: • con 1 aguja separada: envases de 20 o 40 • con 2 agujas separadas: envases de 1, 10, 25 o 100 • sin aguja: envases de 1, 10, 20, 25, 40 o 100 Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de la reconstitución o administración se deben inspeccionar visualmente el disolvente y la vacuna reconstituida para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se observa cualquiera de ellas, no usar el disolvente o la vacuna reconstituida. La vacuna se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo. Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, léanse detenidamente las instrucciones proporcionadas con las imágenes 1 y 2. No obstante, la jeringa facilitada con PRIORIX puede ser ligeramente diferente (sin rosca de tornillo) a la jeringa de la imagen. En tal caso, la aguja deberá insertarse sin enroscar.



Sujetar siempre la jeringa por el cuerpo, no por el émbolo ni por el adaptador de bloqueo Luer (ABL), y mantener la aguja en el eje de la jeringa (como se muestra en la imagen 2). De lo contrario, el ABL podría deformarse y causar fugas. Si durante el ensamblaje de la jeringa se desprende el ABL, usar una nueva dosis de la vacuna (nueva jeringa y vial). 1. Desenroscar el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj (como se muestra en la imagen 1). Tanto si el ABL gira como si no, por favor, siga los siguientes pasos: 2. Insertar la aguja en la jeringa encajando con delicadeza el cono de la aguja en el ABL y girar un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta sentir que se bloquea (como se muestra en la imagen 2). 3. Retirar el protector de la aguja (puede resultar difícil). 4. Añadir el disolvente al polvo. Se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto. Debido a variaciones menores de su pH, el color de la vacuna reconstituida puede variar del naranja claro al rosa fucsia sin que ello suponga un deterioro de la potencia de la vacuna. 5. Retirar todo el contenido del vial. 6. Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna. Desenroscar la aguja de la jeringa e insertar la aguja para la inyección repitiendo el paso 2 anterior. Evitar el contacto con desinfectantes (ver sección 4.4). 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. PTM - C/ Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos, Madrid Teléfono: 900 202 700 Fax: 91 807 03 10 e-mail: es-ci@gsk.com **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº Registro: 62.314 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 17/Febrero/1999. Fecha de la última renovación: 25/ Noviembre/2007 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2019. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Envase de 1 jeringa P.V.P. 17,14€, P.V.P. IVA 17,83€ Envase de 10 jeringas P.V.P. 160,10€, P.V.P. IVA 166,50€.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A SARAPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente a sarampión, rubéola y parotiditis forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento.

Se recomienda la vacunación en la siguiente población de riesgo sin evidencia de inmunidad:¹

- Mujeres en edad fértil sin historial de haber recibido al menos 1 dosis de TV.
- Infección VIH con ≥ 200 células/ μ l sin evidencia de inmunidad a sarampión.
- Profesionales sanitarios, estudiantes en centros sanitarios.
- Personas adultas susceptibles que no hayan recibido 2 dosis de TV.
- Personas que realizan viajes internacionales.
- Personas en espera de trasplante de órgano sólido (TOS).

Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidos en España a partir de 1970. Se administrarán 2 dosis de vacuna triple vírica con un intervalo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad, se administrará solo una dosis de vacuna. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.¹

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

TWINRIX ADULTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Twinrix Adultos, suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna (HAB) (adsorbida) antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (1ml) contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados)^{1,2} 720 Unidades ELISA Antígeno de superficie de la hepatitis B^{3,4} 20 microgramos ¹Producido en células diploides humanas (MRC-5). ²Adsorbido en hidróxido hidratado de aluminio 0,05 miligramos Al³⁺ ³Producido por tecnología de ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). ⁴Adsorbido en fosfato de aluminio 0,4 miligramos Al³⁺ La vacuna puede contener trazas de neomicina, la cual se utiliza durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Twinrix Adultos está indicado para su utilización en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad, no inmunes, que estén en riesgo de infecciones de hepatitis A y hepatitis B. **4.2. Posología y forma de administración. Posología - Dosificación** Se recomienda una dosis de 1,0ml para adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad. - **Pauta de vacunación primaria** El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix Adultos consta de tres dosis, la primera administrada en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera, seis meses después de la primera dosis. En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje en un mes o antes, después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete la pauta de vacunación primaria de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar una pauta de vacunación de tres inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administre esta pauta, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis. Se debe atener a la pauta recomendada. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación deberá completarse con la misma vacuna. - **Dosis de recuerdo** Se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix Adultos (ver sección 5.1). Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el intervalo de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer unas directrices generales para la vacunación de recuerdo. **Hepatitis B** No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo de vacuna antihepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de recuerdo que debe ser respetada. En algunos grupos de sujetos o pacientes con especial riesgo de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos), para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l se deben tener en cuenta medidas preventivas. **Hepatitis A** Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de recuerdo ya que, en ausencia de anticuerpos detectables, se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de recuerdo se basan en asumir que se requiere un nivel de anticuerpos para la protección. En situaciones en las que es deseable una dosis de recuerdo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix Adultos. Alternativamente, los sujetos a los que se administró una primovacunación con Twinrix Adultos se les puede administrar una dosis de recuerdo de cualquiera de las vacunas monovalentes. **Forma de administración** Twinrix Adultos se debe inyectar por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea. Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima (ver sección 4.4). **4.3. Contra-indicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la neomicina. Hipersensibilidad tras la administración previa de vacunas antihepatitis A y/o antihepatitis B. Se debe posponer la administración de Twinrix Adultos en personas que padecen enfermedad febril aguda grave. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Es posible que en el momento de la vacunación las personas puedan estar en el periodo de incubación de una infección de hepatitis A o de hepatitis B. No se sabe si en estos casos Twinrix Adultos prevendrá la hepatitis A y la hepatitis B. La vacuna no previene infecciones causadas por otros agentes tales como el de la hepatitis C y la hepatitis E y otros patógenos conocidos que infectan el hígado. No se recomienda Twinrix Adultos para la profilaxis postexposición (p.e. herida por pinchazo de aguja). La vacuna no se ha ensayado en pacientes con inmunidad deficiente. En pacientes hemodializados y en personas con un sistema inmunitario alterado, puede que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs después del ciclo de inmunización primaria y puede que estos pacientes requieran dosis adicionales de vacuna. Se ha observado que la obesidad (definida como IMC ≥ 30 kg/m²) reduce la respuesta inmune a las vacunas de hepatitis A. Se ha observado que un número de factores reducen la respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B. Entre estos factores se incluyen edad avanzada, sexo masculino, obesidad, tabaquismo, vía de administración y algunas enfermedades crónicas subyacentes. Se debe considerar realizar un análisis serológico a aquellos pacientes en los que haya riesgo de no alcanzar la seroprotección tras un ciclo completo de vacunación con Twinrix Adultos. Se puede considerar la necesidad de dosis adicionales en aquellas personas que no responden o que tienen una respuesta inferior a la óptima a un ciclo de vacunaciones. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuada, en el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Puesto que la inyección intradérmica o la administración intramuscular en el músculo glúteo podrían conducir a una respuesta a la vacuna inferior a la óptima, se deberán evitar estas vías de administración. Sin embargo, excepcionalmente se puede administrar Twinrix Adultos por vía subcutánea a personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, dado que en ellas se puede producir hemorragia después de la administración intramuscular (ver sección 4.2). Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Twinrix Adultos por vía intravascular. Como con cualquier otra vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados. **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han generado datos sobre la administración concomitante de Twinrix Adultos con inmunoglobulinas específicas antihepatitis A o antihepatitis B. Sin embargo, cuando se administraron las vacunas monovalentes antihepatitis A y antihepatitis B concomitantemente con inmunoglobulinas específicas, no se observó influencia en la seroconversión, aunque ello puede producir títulos de anticuerpos más bajos. Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de Twinrix Adultos y otras vacunas, se puede prever que si se usan jeringas distintas y lugares de inyección diferentes no se observará interacción. Se puede esperar que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia puede que no se alcance una respuesta adecuada. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo Se ha evaluado el efecto de Twinrix Adultos sobre la supervivencia y el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal en ratas. Este estudio no mostró evidencia de daños directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, el desarrollo

embrional/fetal, el parto ni sobre el desarrollo postnatal. El efecto de Twinrix Adultos sobre la supervivencia y el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal no ha sido evaluado prospectivamente en ensayos clínicos. Los datos procedentes de un número limitado de embarazos en mujeres vacunadas no muestran ninguna reacción adversa de Twinrix Adultos sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Aunque no se espera que los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B recombinante provoquen reacciones adversas en las embarazadas o en el feto, se recomienda posponer la vacunación hasta después del parto, a no ser que exista la necesidad urgente de proteger a la madre frente a la infección por hepatitis B. **Lactancia** Se desconoce si Twinrix Adultos se excreta en la leche materna. La excreción de Twinrix Adultos en la leche no se ha estudiado en animales. Se debe tomar una decisión sobre la continuación/interrupción de la lactancia o continuación/interrupción del tratamiento con Twinrix Adultos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Twinrix Adultos para la madre. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Twinrix Adultos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en un análisis conjunto de acontecimientos por dosis, a partir de más de 6.000 sujetos que recibieron la pauta estándar de 0, 1, 6 meses (n=5.683) o la pauta acelerada de 0, 7, 21 días (n=320). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente tras la administración de Twinrix Adultos con la pauta estándar de 0, 1, 6 meses son dolor y enrojecimiento que ocurren con una frecuencia por dosis del 37,6% y 17,0% respectivamente. En los dos ensayos clínicos en que se administró Twinrix Adultos a los 0, 7, 21 días, los síntomas solicitados tanto generales como locales fueron notificados, en general, conforme a las mismas frecuencias que se definen a continuación. Después de una cuarta dosis administrada en el mes 12, la incidencia de reacciones adversas sistémicas y locales fue comparable a la observada tras la vacunación a los 0, 7, 21 días. En ensayos comparativos se observó que la frecuencia de reacciones adversas esperadas después de la administración de Twinrix Adultos no es diferente de la frecuencia de acontecimientos adversos esperados tras la administración de las vacunas monovalentes. **Tabla de reacciones adversas.** Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras: ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	Raras	Hipoestesia, parestesia
	Raras	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales, diarrea, náuseas
	Poco frecuentes	Vómitos, dolor abdominal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción, prurito
	Muy raras	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, cansancio
	Frecuentes	Inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (como hematoma, prurito y cardenales), malestar
	Poco frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Síntomas de tipo gripal, escalofríos
Vigilancia postcomercialización		
Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con Twinrix o con las vacunas monovalentes antihepatitis A o B de GlaxoSmithKline:		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacción tipo enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Trastornos vasculares	Vasculitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Atritis, debilidad muscular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor inmediato en el lugar de la inyección	
Tras un amplio uso de las vacunas monovalentes antihepatitis A y/o antihepatitis B, se han comunicado adicionalmente los siguientes acontecimientos adversos en asociación temporal con la vacunación:		
Trastornos del sistema nervioso	Esclerosis múltiple, mielitis, parálisis facial, polineuritis como el Síndrome de Guillain-Barré (con parálisis ascendente), neuritis óptica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escozor y sensación de ardor	
Exploraciones complementarias	Alteración de las pruebas de función hepática	

*Se refiere a reacciones adversas observadas en ensayos clínicos realizados con la formulación pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre dosis.** Se han notificado casos de sobre dosis durante la vigilancia postcomercialización. Las reacciones adversas notificadas después de una sobre dosis fueron similares a las notificadas tras la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la hepatitis, código ATC: J07BC20. Twinrix Adultos es una vacuna combinada formulada mediante la mezcla de preparaciones a granel del virus de la hepatitis A (HA) inactivado y purificado y del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) purificado, adsorbidos separadamente en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio. El virus HA se propaga en células diploides humanas MRC₂, el AgHBs se produce por cultivo, en un medio selectivo, de células de levadura obtenidas por ingeniería genética. Twinrix Adultos confiere inmunidad frente a las infecciones por VHA y VHB mediante la inducción de anticuerpos específicos anti-VHA y anti-HBs. La protección frente a la hepatitis A y B se desarrolla en 2-4 semanas. En los ensayos clínicos, se observaron anticuerpos humorales específicos frente a la hepatitis A en aproximadamente el 94% de los adultos un mes después de la primera dosis y en el 100% un mes después de la tercera dosis (es decir, en el mes 7). Se observaron anticuerpos humorales específicos frente a la hepatitis B en el 70% de los adultos después de la primera dosis y en, aproximadamente, el 99% después de la tercera dosis. El esquema primario de 0, 7 y 21 días y una cuarta dosis a los 12 meses se debe utilizar en adultos en circunstancias excepcionales. En un ensayo clínico en el que se administró Twinrix Adultos con este esquema de vacunación, el 82% y el 85% de los vacunados presentaron títulos seroprotectores de anticuerpos anti-HBs a las 1 y 5 semanas, respectivamente, después de la tercera dosis (es decir, en los meses 1 y 2 después de la dosis inicial). La tasa de seroprotección frente a hepatitis B se incrementó hasta el 95,1% tres meses después de la administración de la primera dosis. Las tasas de seropositividad de anticuerpos anti-VHA fueron del 100%, 99,5% y 100% a los 1, 2 y 3 meses después de la dosis inicial. Un mes después de la cuarta dosis, todos los vacunados presentaron títulos seroprotectores de anticuerpos anti-HBs y fueron seropositivos para anticuerpos anti-VHA. En un ensayo clínico realizado en sujetos mayores de 40 años de edad en el que se siguió un esquema de 0, 1 y 6 meses, se compararon la tasa de seropositividad de anticuerpos anti-VHA y la tasa de seroprotección frente a hepatitis B de Twinrix Adultos con las tasas de seropositividad y de seroprotección de las vacunas monovalentes de hepatitis A y B cuando se administraron en brazos opuestos. La tasa de seroprotección frente a hepatitis B tras la administración de Twinrix Adultos fue del 92% y del 56% a los 7 y 48 meses respectivamente, frente al 80% y al 43% tras la administración de la vacuna monovalente de 20µg de hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals, y frente al 71% y al 31% tras la administración de otra vacuna monovalente de 10µg de hepatitis B autorizada. Las concentraciones de anticuerpos anti-HBs disminuyeron con el aumento de la edad y masa corporal y, además, fueron menores en hombres que en mujeres. La tasa de seropositividad de anticuerpos anti-VHA tras la administración de Twinrix Adultos fue del 97% tanto a los 7 como a los 48 meses, frente al 99% y al 93% tras la administración de la vacuna monovalente de hepatitis A de GlaxoSmithKline Biologicals, y frente al 99% y al 97% tras la administración de otra vacuna monovalente de hepatitis A

autorizada. Los sujetos recibieron una dosis adicional de la/s misma/s vacuna/s 48 meses después de la primera dosis del ciclo de vacunación primaria. Un mes después de esta dosis, el 95% de los sujetos vacunados con Twinrix Adultos alcanzaron niveles seroprotectores de anticuerpos anti-HBs (≥ 10 mIU/ml). En dos ensayos clínicos a largo plazo realizados en adultos de 17 a 43 años de edad, 18 y 25 sujetos, respectivamente, fueron sometidos a determinaciones evaluables 20 años después de la primovacuna con Twinrix Adulto. Las tasas de seropositividad anti-VHA fueron del 100% y del 96%, respectivamente, y las tasas de seroprotección anti-HBs fueron del 94% y del 92%, respectivamente. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad esta vacuna no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 1ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (goma butilo). Tamaño de envases de 1, 10 y 25 con o sin agujas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento se puede observar un depósito fino de color blanco con una capa translúcida e incolora por encima. Se debe resuspender la vacuna antes de su uso. Una vez resuspendida, la vacuna tendrá una apariencia blanca, turbia y uniforme. **Resuspensión de la vacuna para obtener una suspensión blanca, turbia y uniforme.** Se debe resuspender la vacuna siguiendo los pasos que se indican a continuación. 1. Sujetar la jeringa boca arriba con la mano cerrada. 2. Agitar la jeringa volteándola boca abajo y nuevamente boca arriba. 3. Repetir esta acción de forma vigorosa durante, por lo menos, 15 segundos. 4. Inspeccionar de nuevo la vacuna: a. Si la vacuna se muestra como una suspensión blanca, turbia y uniforme, está lista para ser usada (no debe tener una apariencia translúcida). b. Si la vacuna todavía no se muestra como una suspensión blanca, turbia y uniforme, voltearla boca abajo y nuevamente boca arriba durante, por lo menos, otros 15 segundos y a continuación inspeccionar de nuevo. Antes de la administración, la vacuna se debe inspeccionar visualmente para observar si tiene alguna partícula extraña y/o apariencia física anormal. En caso de observar cualquiera de estas circunstancias, no administrar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/96/020/001 EU/1/96/020/002 EU/1/96/020/003 EU/1/96/020/007 EU/1/96/020/008 EU/1/96/020/009 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 1996 Fecha de la última revalidación: 28 Agosto 2006 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 26/03/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 67,55€ P.V.P. IVA 70,25€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y B EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.^{1,2}

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) en la siguiente población de riesgo:¹

- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemicidad o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes.
- Personas trasplantadas de órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH) o en espera de trasplante.
- Personal susceptible en centros con presencia de menores procedentes de países de alta endemicidad.
- Personal sanitario en entornos de riesgo o factores de riesgo.
- Profesionales que se desplazan a trabajar a zonas de alta o moderada endemicidad de hepatitis A.
- Vacunación en personas con conductas de riesgo: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

No se recomienda la utilización sistemática de la vacuna frente a VHA en adultos. Para determinar la susceptibilidad de las personas nacidas antes de 1977 incluidas en los grupos de riesgo, se realizará serología (determinación de IgG) siempre que sea posible.²

La vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento.

Se recomienda la vacunación frente al VHB en la siguiente población de riesgo:¹

- Residentes en centros psiquiátricos y en instituciones penitenciarias.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemicidad o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes y personas con riesgo aumentado por VHB.
- Personas con síndrome de Down.
- Inmunodeficiencias primarias (excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento).
- Personas trasplantadas (órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH)) o en espera de trasplante (TOS).
- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Recepción de hemoderivados.
- Personal sanitario y en servicios públicos esenciales, personal que aplica tatuajes o "piercing".
- Vacunación en personas con conductas de riesgo: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf **2.** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf

TWINRIX PEDIÁTRICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Twinrix Pediátrico, suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna (HAB) (adsorbida) antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADN). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5ml) contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados)^{1,2} 360 Unidades ELISA Antígeno de superficie de la hepatitis B^{3,4} 10 microgramos. ¹Producido en células diploides humanas (MRC-5) ²Adsorbido en hidróxido hidratado de aluminio 0,025 miligramos Al³⁺ ³Producido por tecnología de ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) ⁴Adsorbido en fosfato de aluminio 0,2miligramos Al³⁺ La vacuna puede contener trazas de neomicina, la cual se utiliza durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1.**

Indicaciones terapéuticas. Twinrix Pediátrico esta indicado para su utilización en niños y adolescentes no inmunes, a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive, que estén en riesgo de contraer infecciones de hepatitis A y hepatitis B. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología** - Dosificación. Se recomienda la dosis de 0,5ml (360 Unidades ELISA de HA/10µg de AgHBs) para niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive. - Pauta de vacunación primaria. El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix Pediátrico consta de tres dosis, la primera administrada en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis. Se debe atender a la pauta recomendada. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación deberá completarse con la misma vacuna. - Dosis de recuerdo. En las situaciones en las que es deseable una dosis de recuerdo de hepatitis A y/o hepatitis B, se puede administrar una vacuna monovalente o combinada. No se ha evaluado la seguridad y la inmunogenicidad de Twinrix Pediátrico administrada como dosis de recuerdo tras una pauta primaria de vacunación de tres dosis. Se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, hasta 15 años tras la vacunación con Twinrix Pediátrico (ver sección 5.1). Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el intervalo de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer unas directrices generales para la vacunación de recuerdo, como se indica a continuación. Hepatitis B. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de recuerdo que debe ser respetada. En algunos grupos de sujetos o pacientes con especial riesgo de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l deben tenerse en cuenta medidas precautorias. Hepatitis A. Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de recuerdo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de recuerdo se basan en asumir que para la protección, se requiere un nivel de anticuerpos. En situaciones en que es deseable una dosis de recuerdo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix Pediátrico. Alternativamente, los sujetos a los que se administró una primovacuna con Twinrix Pediátrico se les puede administrar una dosis de recuerdo de cualquiera de las vacunas monovalentes. **Forma de administración** Twinrix Pediátrico debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adolescentes y niños mayores, o en la cara anterolateral del muslo en los niños muy pequeños. Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna, inferior a la óptima (ver sección 4.4). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la neomicina. Hipersensibilidad tras la administración previa de vacunas antihepatitis A y/o antihepatitis B. Se debe posponer la administración de Twinrix Pediátrico en personas que padecen enfermedad febril aguda grave. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfalecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Es posible que las personas estén en el periodo de incubación de una infección de hepatitis A o de hepatitis B en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Twinrix Pediátrico prevendrá la hepatitis A y la hepatitis B. La vacuna no previene infecciones causadas por otros agentes, tales como el de la hepatitis C y la hepatitis E y otros patógenos conocidos que infectan el hígado. No se recomienda Twinrix Pediátrico para la profilaxis postexposición (p.e. herida por pinchazo de aguja). La vacuna no se ha ensayado en pacientes con inmunidad deficiente. En pacientes hemodializados, en pacientes que reciben tratamientos con fármacos inmunodepresores y en personas con un sistema inmunitario alterado, puede que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs después del ciclo de inmunización primaria. Dichos pacientes pueden requerir dosis adicionales de vacuna, no obstante, puede que los pacientes inmunodeprimidos no demuestren una respuesta adecuada. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuada, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Puesto que la inyección intradérmica o la administración intramuscular en el músculo glúteo podrían conducir a una respuesta a la vacuna inferior a la óptima, deberán evitarse estas vías de administración. Sin embargo, excepcionalmente se puede administrar Twinrix Pediátrico por vía subcutánea a personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, dado que en ellas se puede producir hemorragia después de la administración intramuscular (ver sección 4.2). Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Twinrix Pediátrico por vía intravascular. **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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han generado datos sobre la administración concomitante de Twinrix Pediátrico con inmunoglobulinas específicas antihepatitis A o antihepatitis B. Sin embargo, cuando se administraron las vacunas monovalentes antihepatitis A y antihepatitis B concomitantemente con inmunoglobulinas específicas, no se observó influencia en la seroconversión, aunque ello puede producir títulos de anticuerpos más bajos. Twinrix Pediátrico se puede administrar concomitantemente con la vacuna del virus del papiloma humano (VPH). La administración de Twinrix Pediátrico al mismo tiempo que Cervarix (vacuna VPH), no ha mostrado interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de VPH ni a los de la hepatitis A. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue menor en coadministración, pero se desconoce la significación clínica de esta observación ya que las tasas de seroprotección permanecen inalteradas. La proporción de sujetos que alcanzan anti-HBs ≥ 10 mIU/ml fue de 98,3% para la vacunación concomitante y de 100% para Twinrix solo. Únicamente se ha estudiado específicamente la administración concomitante de Twinrix Pediátrico con Cervarix, por lo que se aconseja que no se administren otras vacunas distintas de Cervarix al mismo tiempo que Twinrix Pediátrico. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo** Se ha evaluado el efecto de Twinrix Pediátrico sobre la supervivencia y el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal en ratas. Este estudio no mostró evidencia

de daños directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni sobre el desarrollo postnatal. El efecto de Twinrix Pediátrico sobre la supervivencia y el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal no ha sido evaluado prospectivamente en ensayos clínicos. Los datos procedentes de un número limitado de embarazos en mujeres vacunadas no muestran ninguna reacción adversa de Twinrix Pediátrico sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Aunque no se espera que los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B recombinante provoquen reacciones adversas en las embarazadas o en el feto, se recomienda posponer la vacunación hasta después del parto, a no ser que exista la necesidad urgente de proteger a la madre frente a la infección por hepatitis B. **Lactancia** Se desconoce si Twinrix Pediátrico se excreta en la leche materna. La excreción de Twinrix Pediátrico en la leche no se ha estudiado en animales. Debe tomarse una decisión sobre la continuación/discontinuación de la lactancia o continuación/discontinuación del tratamiento con Twinrix Pediátrico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Twinrix Pediátrico para la mujer. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Twinrix Pediátrico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad que se presenta a continuación está basado en datos procedentes de aproximadamente 800 sujetos. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente tras la administración de Twinrix Pediátrico son dolor y enrojecimiento que ocurren con una frecuencia por dosis del 28,5% y 11,5% respectivamente. **Tabla de reacciones adversas.** Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a 1/100) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a 1/100) Raras: ($\geq 1/10.000$ a 1/1.000) Muy raras: ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia, cefalea
	Raras	Hipoestesia*, parestesia*, mareo
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales, náuseas
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción
	Raras	Urticaria, prurito*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia*
	Raras	Artralgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (como cardenales), cansancio, malestar, fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Síntomas de tipo gripal*, escalofríos*
Vigilancia postcomercialización		
Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con Twinrix o con las vacunas monovalentes antihepatitis A o B de GlaxoSmithKline:		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacción tipo enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Trastornos vasculares	Vasculitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artritis, debilidad muscular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor inmediato en el lugar de la inyección	
Tras un amplio uso de las vacunas monovalentes antihepatitis A y/o antihepatitis B, se han comunicado adicionalmente los siguientes acontecimientos adversos en asociación temporal con la vacunación:		
Trastornos del sistema nervioso	Esclerosis múltiple, mielitis, parálisis facial, polineuritis tal como el Síndrome de Guillain-Barré (con parálisis ascendente), neuritis óptica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escozor y sensación de ardor	
Exploraciones complementarias	Alteración de las pruebas de función hepática	

*Se refiere a reacciones adversas observadas en ensayos clínicos realizados con la formulación de adulto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones

adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre dosis.** Se han notificado casos de sobre dosis durante la vigilancia post-comercialización. Los efectos adversos notificados después de una sobre dosis fueron similares a los notificados tras la administración normal de la vacuna. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la hepatitis, código ATC: J07BC20. Twinrix Pediátrico es una vacuna combinada formulada mediante la mezcla de preparaciones a granel del virus de la hepatitis A (HA) inactivado y purificado y del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) purificado, adsorbidos separadamente en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio. El virus HA se propaga en células diploides humanas MRC₅. El antígeno AgHBs se produce por cultivo, en un medio selectivo, de células de levadura obtenidas por ingeniería genética. Twinrix Pediátrico confiere inmunidad frente a las infecciones por VHA y VHB mediante la inducción de anticuerpos específicos anti-VHA y anti-HBs. La protección frente a la hepatitis A y B se desarrolla en 2-4 semanas. En los ensayos clínicos se observaron anticuerpos humorales específicos frente a la hepatitis A en, aproximadamente, el 89% de los sujetos un mes después de la primera dosis, y en el 100% un mes después de la tercera dosis (es decir, en el mes 7). Se observaron anticuerpos humorales específicos frente a la hepatitis B en el 67% de los sujetos después de la primera dosis, y en, aproximadamente, el 100% después de la tercera dosis. En dos ensayos clínicos a largo plazo, se ha demostrado la persistencia de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs durante 5 años en niños de 1 a 11 años de edad, y durante 15 años en niños de 12 a 15 años de edad. Al cabo de 5 años del inicio de un esquema de vacunación 0, 1, 6 meses con Twinrix Pediátrico en niños de 1 a 11 años de edad, todos los sujetos mantuvieron anticuerpos anti-VHA ≥ 15 mUI/ml y el 97% tuvo anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml. Al cabo de 15 años del inicio de un esquema de vacunación 0, 1, 6 meses con Twinrix Pediátrico en niños de 12 a 15 años de edad, todos los sujetos mantuvieron anticuerpos anti-VHA ≥ 15 mUI/ml y el 81,8% tuvo anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml. Se administró una dosis de desafío de una vacuna VHB a un número limitado de sujetos (n=11) cuyas concentraciones de anticuerpos anti-HBs habían descendido hasta < 10 mUI/ml, y 10 de 11 sujetos (el 90,9%) desarrollaron una respuesta anamnésica. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. Para adyuvantes, ver sección 2.

6.2. Incompatibilidades. En ausencia de estudios de compatibilidad esta vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras (medicamentos) vacunas. **6.3. Periodo de validez.** 3 años **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (goma butilo). Tamaño de envases de 1, 10 y 50 con o sin agujas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento se puede observar un depósito fino de color blanco con una capa translúcida e incolora por encima. Se debe resuspender la vacuna antes de su uso. Una vez resuspendida, la vacuna tendrá una apariencia blanca, turbia y uniforme. **Resuspensión de la vacuna para obtener una suspensión blanca, turbia y uniforme.** Se debe resuspender la vacuna siguiendo los pasos que se indican a continuación. 1. Sujetar la jeringa boca arriba con la mano cerrada. 2. Agitar la jeringa volteándola boca abajo y nuevamente boca arriba. 3. Repetir esta acción de forma vigorosa durante, por lo menos, 15 segundos. 4. Inspeccionar de nuevo la vacuna: a. Si la vacuna se muestra como una suspensión blanca, turbia y uniforme, está lista para ser usada (no debe tener una apariencia translúcida). b. Si la vacuna todavía no se muestra como una suspensión blanca, turbia y uniforme, voltearla boca abajo y nuevamente boca arriba durante, por lo menos, otros 15 segundos y a continuación inspeccionar de nuevo. Antes de la administración, la vacuna se debe inspeccionar visualmente para observar si tiene alguna partícula extraña y/o apariencia física anormal. En caso de observar cualquiera de estas circunstancias, no administrar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/97/029/001 EU/1/97/029/002 EU/1/97/029/006 EU/1/97/029/007 EU/1/97/029/008 EU/1/97/029/009 EU/1/97/029/010 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 10 Febrero 1997 Fecha de la última revalidación: 28 Agosto 2006 **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** 26/03/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 45,03€ P.V.P. IVA 46,83€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y B EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) en la siguiente población de riesgo:¹

- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemicidad o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes.
- Personas trasplantadas de órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH) o en espera de trasplante.
- Personal susceptible en centros con presencia de menores procedentes de países de alta endemicidad.
- Personal sanitario en entornos de riesgo o factores de riesgo.
- Profesionales que se desplazan a trabajar a zonas de alta o moderada endemicidad de hepatitis A.
- Vacunación en personas con conductas de riesgo de exposición: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

No se recomienda la utilización sistemática de la vacuna frente a VHA en adultos. Para determinar la susceptibilidad de las personas nacidas antes de 1977 incluidas en los grupos de riesgo, se realizará serología (determinación de IgG) siempre que sea posible.²

La vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento.

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) en la siguiente población de riesgo:¹

- Residentes en centros psiquiátricos e instituciones penitenciarias.
- Personal esencial que se desplaza a zonas de alta endemicidad o con condiciones higiénico-sanitarias deficientes y personas con riesgo aumentado por VHB.
- Personas con síndrome de Down.
- Inmunodeficiencias primarias (excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento).
- Personas trasplantadas (órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH)) o en espera de trasplante (TOS).
- Personas con infección por el VIH.
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico.
- Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis.
- Recepción de hemoderivados.
- Personal sanitario y en servicios públicos esenciales, personal que aplica tatuajes o "piercing".
- Vacunación en personas con conductas de riesgo: personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas en situación de prostitución.

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf **2.** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Acceso diciembre 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Varilrix 10^{3.3} UFP/0,5 ml polvo y disolvente para solución inyectable. Vacuna antivariélica (virus vivos). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5ml) contiene: Virus vivos atenuados de la varicela-zóster (cepa Oka)¹ no menos de 10^{3.3} UFP² *Producidos en células diploides humanas (MRC-5) ²UFP = Unidades Formadoras de Placa Excipiente con efecto conocido Contiene 6mg de sorbitol (E-420) (ver sección 4.4). Esta vacuna puede contener una cantidad residual de sulfato de neomicina, hasta un máximo de 25 microgramos/dosis (ver sección 4.3). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo es de color crema claro a amarillento o rosáceo y se presenta como una pastilla. El disolvente para la reconstitución es una solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Varilrix está indicada para la inmunización activa frente a la varicela: - En personas sanas desde los 9 meses hasta los 11 meses de edad (ver sección 5.1), en circunstancias especiales. - En personas sanas a partir de los 12 meses de edad (ver sección 5.1). - Para la profilaxis postexposición, si se administra a personas susceptibles sanas dentro de las 72 horas posteriores a la exposición al virus de la varicela (ver secciones 4.4 y 5.1). - En personas con riesgo alto de padecer una varicela grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1). El uso de Varilrix se debe basar en las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración. Posología** Las pautas de inmunización con Varilrix se deben basar en las recomendaciones oficiales. *Personas sanas Niños desde los 9 meses hasta los 11 meses de edad (incluidos)* Los lactantes desde los 9 meses y hasta los 11 meses de edad (incluidos) deben recibir dos dosis de Varilrix para garantizar una protección óptima frente a la varicela (ver sección 5.1). La segunda dosis se debe administrar después de un intervalo mínimo de 3 meses. *Niños desde los 12 meses de edad, adolescentes y adultos* Los niños desde los 12 meses de edad, así como los adolescentes y los adultos, deben recibir dos dosis de Varilrix para garantizar una protección óptima frente a la varicela (ver sección 5.1). Generalmente, la segunda dosis se debe administrar al menos 6 semanas después de la primera dosis. El intervalo entre dosis nunca debe ser inferior a 4 semanas. *Personas con riesgo alto de padecer una varicela grave* Es posible que las personas con riesgo alto de padecer una varicela grave se beneficien de la revacunación tras la pauta de 2 dosis (ver sección 5.1). Puede estar indicada la medición periódica de anticuerpos anti-varicela tras la inmunización con el fin de identificar a aquellos que se puedan beneficiar de la reinmunización. El intervalo entre dosis nunca debe ser inferior a 4 semanas. *Otras poblaciones pediátricas* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Varilrix en niños menores de 9 meses de edad. No se dispone de datos. **Intercambialidad** - Se puede administrar una sola dosis de Varilrix a aquellas personas que ya hayan recibido una sola dosis de otra vacuna frente a la varicela. - Se puede administrar una sola dosis de Varilrix seguida de una sola dosis de otra vacuna frente a la varicela. **Forma de administración** Varilrix se debe inyectar por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en el área anterolateral del muslo. Varilrix se debe administrar por vía subcutánea en personas con trastornos hemorrágicos (p.ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación). Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Varilrix está contraindicada en personas con inmunodeficiencias humorales o celulares graves (primarias o adquiridas), tales como (ver también sección 4.4): - personas con estados de inmunodeficiencia con un recuento total de linfocitos inferior a 1.200 por mm³ - personas con otra evidencia de falta de competencia inmunológica celular (p.ej., pacientes con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta) - personas que reciban terapia inmunosupresora, incluyendo dosis altas de corticosteroides - inmunodeficiencia grave combinada - agammaglobulinemia - SIDA o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ <25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ <20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ <15%. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la neomicina. No obstante, una historia de dermatitis de contacto a la neomicina no constituye una contraindicación. Varilrix está contraindicado en personas que hayan mostrado signos de hipersensibilidad tras la administración previa de una vacuna frente a la varicela. Embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación (ver sección 4.6). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. 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 otras vacunas, se debe posponer la administración de Varilrix en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no debe posponer la vacunación. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe existir una vigilancia médica y estar disponible un tratamiento en caso de cualquier reacción anafiláctica infrecuente tras la administración de la vacuna. Se debe esperar a que el alcohol y otros agentes antisépticos se evaporen de la piel antes de inyectar la vacuna, ya que pueden inactivar los virus atenuados presentes en la vacuna. Se puede conseguir una protección limitada frente a la varicela si se vacuna antes de 72 horas desde la exposición a la infección natural (ver sección 5.1). Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. Al igual que con otras vacunas frente a la varicela, se han dado casos de varicela en personas que habían recibido previamente Varilrix. Estos casos de varicela posvacunal son, normalmente, leves y cursan con un menor número de lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de varicela en personas no vacunadas. **Transmisión** Se ha producido, en muy baja proporción, la transmisión del virus vacunal (cepa Oka del virus de la varicela) entre vacunados con exantema posvacunal y sus contactos seronegativos. No se puede descartar la transmisión del virus vacunal entre vacunados que no desarrollan exantema posvacunal y sus contactos seronegativos. Los pacientes con leucemia tienen mayor probabilidad de desarrollar un exantema papulovesicular en comparación con los vacunados sanos (ver también sección 4.8). En estos casos, el curso de la enfermedad en los contactos también fue leve. Los vacunados, incluso los que no desarrollan un exantema papulovesicular, deben evitar el contacto, en la medida de lo posible, con personas de alto riesgo susceptibles a la varicela por un periodo de hasta 6 semanas tras la vacunación. En situaciones en las que el contacto con personas de alto riesgo susceptibles a la varicela sea inevitable, se debe sopesar el posible riesgo de transmisión del virus de la varicela vacunal frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de la varicela salvaje. Los personas de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen a: - Personas inmunocomprometidas (ver secciones 4.3 y 4.4). - Mujeres embarazadas sin antecedentes documentados de varicela o sin evidencia confirmada por laboratorio de una infección previa. - Recién nacidos de madres sin antecedentes documentados de varicela o sin evidencia laboratorial de infección previa. La naturaleza leve del exantema en los contactos sanos es

indicativo de que el virus permanece atenuado tras su paso por un huésped humano. *Personas con riesgo alto de padecer una varicela grave* Solo hay datos limitados de ensayos clínicos realizados con Varilrix (formulación +4°C) en personas con riesgo alto de padecer una varicela grave. Se puede considerar la vacunación en pacientes con determinadas inmunodeficiencias dónde los beneficios sobrepasan a los riesgos (p.ej., personas con VIH asintomáticas, deficiencias de subclases de IgG, neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica y enfermedades con déficit del complemento). Los pacientes inmunocomprometidos que no tienen contraindicación para esta vacunación (ver sección 4.3) pueden no responder tan bien como los individuos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos pacientes pueden adquirir varicela en caso de contacto, a pesar de la apropiada administración de la vacuna. En estos pacientes se debe hacer un seguimiento cuidadoso de la aparición de signos de varicela. Si se contempla la vacunación en personas con riesgo alto de padecer una varicela grave, se recomienda que: - se interrumpa la quimioterapia de mantenimiento una semana antes y una semana después de la inmunización en pacientes durante la fase aguda de la leucemia. Normalmente, no se debe vacunar a los pacientes sometidos a radioterapia durante la fase de tratamiento. Generalmente, se inmuniza a los pacientes cuando están en remisión hematológica completa de su enfermedad. - el recuento total de linfocitos sea al menos 1.200 por mm³ o no exista otra evidencia de deficiencia inmune celular. - la vacunación se realice algunas semanas antes de la administración del tratamiento inmunosupresor en pacientes sometidos a trasplante de órgano (p.ej., trasplante de riñón). Existen muy pocas notificaciones de varicela diseminada con afectación de órganos internos tras la vacunación con la vacuna frente a la varicela (cepa Oka), sobre todo en personas inmunocomprometidas. Varilrix no se debe administrar por vía intravascular o intradérmica. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Si se tiene que realizar la prueba de la tuberculina, se debe realizar antes o simultáneamente a la administración de la vacuna ya que se ha notificado que las vacunas víricas vivas pueden producir una disminución temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Dado que esta anemia puede durar hasta un máximo de seis semanas, no se debe realizar la prueba de la tuberculina durante dicho periodo de tiempo tras la vacunación, para evitar resultados falsos negativos. Se debe retrasar la vacunación durante al menos tres meses en personas que hayan recibido inmunoglobulinas o una transfusión sanguínea, debido a la probabilidad de fracaso vacunal por la presencia de anticuerpos frente al virus de la varicela-zóster adquiridos de forma pasiva. Se deben evitar los salicilatos durante las seis semanas siguientes a la vacunación frente a la varicela dado que se han notificado casos de síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por el virus de la varicela-zóster. **Uso con otras vacunas** *Personas sanas* Los ensayos clínicos con vacunas que contienen el componente varicela avalan la administración concomitante de Varilrix con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: vacuna frente a sarampión-parotiditis-rubéola (SPP), vacuna frente a difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa), vacuna frente a difteria-tétanos-tos ferina acelular de contenido antigénico reducido (dTPa), vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna frente a la polio inactivada (VPI), vacuna frente a la hepatitis B (VHB), vacuna hexavalente (DTPa-VHB-VPI/Hib), vacuna frente a la hepatitis A (VHA), vacuna frente al meningococo del serogrupo B (Bexsero), vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo G (MenC), vacuna conjugada frente al meningococo de los serogrupos A, C, W e Y (MenACWY) y vacuna conjugada frente al neumococo (VCP). Siempre se deben administrar las distintas vacunas inyectables en lugares de inyección diferentes. Si una vacuna frente al sarampión no se administra al mismo tiempo que Varilrix, se debe mantener un intervalo de al menos un mes entre la administración de estas vacunas dado que la vacuna frente al sarampión puede producir una supresión de corta duración de la respuesta inmune celular. *Personas con riesgo alto de padecer una varicela grave* No se debe administrar Varilrix al mismo tiempo que otras vacunas vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier relación temporal a Varilrix, dado que no se ha establecido una contraindicación específica. Sin embargo, las distintas vacunas inyectables deben ser administradas siempre en lugares de inyección diferentes. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** Las mujeres embarazadas no se deben vacunar con Varilrix. Sin embargo, no se ha documentado daño fetal cuando se administran vacunas de varicela a mujeres embarazadas. **Mujeres en edad fértil** Se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación. Las mujeres que estén intentando quedarse embarazadas deben ser advertidas para que lo retrasen. **Lactancia** No hay datos acerca de lo uso en mujeres en período de lactancia. En general, no se recomienda Varilrix en mujeres en período de lactancia debido al riesgo teórico de transmisión de la cepa viral de la vacuna por parte de la madre al niño (ver también sección 4.4). La vacunación de mujeres expuestas con antecedentes negativos de varicela o que se sabe que son seronegativas a la varicela se debe evaluar caso por caso. **Fertilidad** No hay datos disponibles. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios acerca de los efectos de Varilrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Varilrix tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Datos de ensayos clínicos.** *Personas sanas* Más de 7.900 personas han participado en los ensayos clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada por vía subcutánea sola o simultáneamente con otras vacunas. El perfil de seguridad que se muestra a continuación se basa en un total de 5.369 dosis de Varilrix administrada sola a niños, adolescentes y adultos. Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes: (≥1/10) Frecuentes: (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100) Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000) Muy raras: (<1/10.000) Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos*	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, somnolencia
Trastornos oculares	Raras	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas
	Raras	Diarrea, dolor abdominal

Sistema de clasificación de órganos*	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Exantema viral, prurito
	Raras	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor, eritema
	Frecuentes	Pirexia (temperatura oral/axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), hinchazón en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Pirexia (temperatura oral/axilar $> 39,0^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $> 39,5^{\circ}\text{C}$), fatiga, malestar

*Según la terminología MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). *La hinchazón en el lugar de la inyección y la pirexia se notificaron muy frecuentemente en los estudios realizados en adolescentes y adultos. La hinchazón en el lugar de la inyección también fue notificada muy frecuentemente tras la segunda dosis en niños menores de 13 años. Se observó una tendencia a una mayor incidencia de dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección tras la segunda dosis, en comparación con la primera. No se han encontrado diferencias en el perfil de reactogenicidad entre personas inicialmente seropositivas y personas inicialmente seronegativas. En un ensayo clínico, 328 niños entre 11 y 21 meses de edad recibieron la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela de GlaxoSmithKline (que contiene la misma cepa del virus de la varicela-zóster que Varilrix) por vía subcutánea o intramuscular. El perfil de seguridad observado con ambas vías de administración fue comparable. *Personas con riesgo alto de padecer una varicela grave* Se dispone de datos limitados de ensayos clínicos en personas con riesgo alto de padecer una varicela grave. Sin embargo, las reacciones asociadas a la vacuna (sobre todo los exantemas papulovesiculares y la pirexia) son normalmente leves. Al igual que en las personas sanas, el eritema, la hinchazón y el dolor en el lugar de la inyección son leves y transitorios. **Datos poscomercialización** Además, durante la vigilancia poscomercialización se han identificado, en raras ocasiones, las siguientes reacciones adversas. No se puede proporcionar una estimación fidedigna de la frecuencia dado que se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido.

Sistema de clasificación de órganos*	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Encefalitis, accidente cerebrovascular, convulsiones, cerebelitis, síntomas similares a los de la cerebelitis (incluyendo: alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria)
Trastornos vasculares	Vasculitis (incluyendo: púrpura de Henoch-Schönlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme

*Según la terminología MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre dosis.** Se han notificado casos de administración accidental de dosis de Varilrix superiores a las recomendadas. En algunos de los casos se notificaron los siguientes acontecimientos adversos: letargia y convulsiones. En los demás casos notificados como sobre dosis no hubo acontecimientos adversos asociados. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas virales, vacunas frente al virus de la varicela-zóster; código ATC: J07BK01. **Mecanismo de acción** En personas susceptibles, Varilrix produce una infección atenuada, clínicamente inaparente. Se acepta la presencia de anticuerpos como evidencia de protección. Sin embargo, no hay un umbral de protección establecido para la enfermedad por varicela. **Efectos farmacodinámicos Eficacia y efectividad** En un amplio ensayo clínico aleatorizado, realizado en varios países, en el que se utilizó la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis y rubéola de GSK (Priorix) como control activo, se evaluó la eficacia de las vacunas frente a la varicela (Oka) de GSK para prevenir la varicela, confirmada (por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o por exposición a un caso de varicela). El ensayo clínico se realizó en Europa, en donde, por aquel entonces, no estaba implementada la vacunación rutinaria frente a la varicela. Se administraron una dosis de Varilrix o dos dosis de la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela de GSK (Priorix-Tetra) con un intervalo de seis semanas a niños de 12 a 22 meses de edad. Se observó eficacia vacunal frente a la varicela confirmada de cualquier gravedad y frente a la varicela confirmada moderada o grave después de un periodo de seguimiento primario de 2 años (duración media: 3,2 años). En el mismo estudio, se observó eficacia persistente durante los periodos de seguimiento a largo plazo de 6 años (duración media: 6,4 años) y de 10 años (duración media: 9,8 años). Los datos se muestran en la siguiente tabla:

Grupo	Tiempo	Eficacia frente a la varicela confirmada de cualquier gravedad	Eficacia frente a la varicela confirmada moderada o grave
Vacuna monovalente frente a la varicela (Oka) de GSK (Varilrix) 1 dosis N = 2.487	Año 2	65,4% (IC 97,5%: 57,2 – 72,1)	90,7% (IC 97,5%: 85,9 – 93,9)
	Año 6 ⁽¹⁾	67,0% (IC 95%: 61,8 – 71,4)	90,3% (IC 95%: 86,9 – 92,8)
	Año 10 ⁽¹⁾	67,2% (IC 95%: 62,3 – 71,5)	89,5% (IC 95%: 86,1 – 92,1)

Vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (Oka) de GSK (Priorix-Tetra) 2 dosis N = 2.489	Año 2	94,9% (IC 97,5%: 92,4 – 96,6)	99,5% (IC 97,5%: 97,5 – 99,9)
	Año 6 ⁽¹⁾	95,0% (IC 95%: 93,6 – 96,2)	99,0% (IC 95%: 97,7 – 99,6)
	Año 10 ⁽¹⁾	95,4% (IC 95%: 94,0 – 96,4)	99,1% (IC 95%: 97,9 – 99,6)

N = número de personas reclutadas y vacunadas (1) análisis descriptivo En los ensayos clínicos, la mayoría de las personas vacunadas que fueron expuestas posteriormente al virus salvaje estaban completamente protegidos frente a la enfermedad o desarrollaron una forma más leve de la misma (p.ej., pequeño número de vesículas, ausencia de fiebre). Los datos de efectividad procedentes de la observación en diferentes contextos (inicio de epidemias, estudios de casos y controles, estudios observacionales, bases de datos, modelos) sugieren un nivel de protección superior y una disminución en la aparición de casos de varicela después de dos dosis de la vacuna en comparación con una sola dosis. El impacto de una dosis de Varilrix en la reducción de las hospitalizaciones por varicela y las visitas ambulatorias entre los niños fue, respectivamente, del 81% y 87% en total. **Profilaxis posexposición** Los datos publicados sobre la prevención de la varicela tras la exposición al virus de la varicela son limitados. En un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, que incluyó a 42 niños de entre 12 meses y 13 años de edad, 22 niños recibieron una dosis de Varilrix y 20 niños recibieron una dosis de placebo dentro de los 3 días posteriores a la exposición. Porcentajes similares (41% y 45%, respectivamente) de niños contrajeron la varicela, aunque el riesgo de desarrollar una forma de moderada a grave de la enfermedad fue 8 veces superior en el grupo placebo en comparación con el grupo vacunado (riesgo relativo = 8,0; IC 95%: 1,2 – 51,5; P=0,003). En un estudio controlado que incluyó a 33 niños de entre 12 meses y 12 años de edad, 15 recibieron la vacuna frente a la varicela (13 personas recibieron Varilrix y 2 personas recibieron otra vacuna frente a la varicela de la cepa Oka) hasta 5 días después de la exposición y 18 personas no fueron vacunadas. Si se consideran los 12 niños vacunados dentro de los 3 días posteriores a la exposición, la efectividad de la vacuna fue del 44% (IC 95%: -1 – 69) para prevenir cualquier tipo de enfermedad, y del 77% (IC 95%: 14 – 94) para prevenir la enfermedad moderada o grave. En un estudio de cohortes prospectivo (con tasas históricas de ataque como control), 67 niños, adolescentes o adultos recibieron la vacuna frente a la varicela (55 personas recibieron Varilrix y 12 personas recibieron otra vacuna frente a la varicela de la cepa Oka) dentro de los 5 días posteriores a la exposición. La efectividad de la vacuna fue del 62,3% (IC 95%: 47,8 – 74,9) para prevenir cualquier tipo de enfermedad y del 79,4% (IC 95%: 66,4 – 88,9) para prevenir la enfermedad moderada y grave. *Personas con riesgo alto de padecer una varicela grave* Los pacientes que padecen leucemia, los pacientes en tratamiento inmunosupresor (incluyendo la terapia con corticosteroides) para tumores sólidos malignos, para enfermedades crónicas graves (tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades del colágeno, asma bronquial grave) o tras un trasplante de órganos, están predispuestos a la varicela natural grave. Se ha demostrado que la vacunación de estos pacientes con la cepa Oka reduce las complicaciones de la varicela. **Respuesta inmune tras la administración por vía subcutánea** *Personas sanas* En niños de entre 11 meses y 21 meses de edad, la tasa de serorespuesta, determinada mediante ELISA 6 semanas después de la vacunación, fue del 89,6% tras una dosis de la vacuna y del 100% tras la segunda dosis de la vacuna. En niños de entre 9 meses y 12 años de edad, la tasa de seroconversión total, determinada mediante el ensayo de inmunofluorescencia (IFA, por sus siglas en inglés) 6 semanas después de la vacunación, fue superior al 98% tras una dosis de la vacuna. En niños de entre 9 meses y 6 años de edad, la tasa de seroconversión, determinada mediante IFA 6 semanas después de la vacunación, fue del 100% tras la segunda dosis de la vacuna. Se observó un marcado aumento de los títulos de anticuerpos tras la administración de la segunda dosis (aumento de 5 a 26 veces de la media geométrica de los títulos). En personas a partir de los 13 años de edad, la tasa de seroconversión, determinada mediante IFA 6 semanas después de la vacunación, fue del 100% tras la segunda dosis de la vacuna. Un año después de la vacunación, todas las personas evaluadas continuaron siendo seropositivas. *Personas con riesgo alto de padecer una varicela grave* Los datos limitados de los ensayos clínicos han demostrado inmunogenicidad en personas con riesgo alto de padecer una varicela grave. **Respuesta inmune tras la administración por vía intramuscular** La inmunogenicidad de Varilrix administrada por vía intramuscular se basa en un estudio comparativo en el que 283 niños sanos de entre 11 y 21 meses de edad recibieron la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela de GSK (que contiene la misma cepa del virus de la varicela que Varilrix) por vía subcutánea o intramuscular. Se demostró una inmunogenicidad comparable con cualquiera de las dos vías de administración. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de seguridad generales realizados en animales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo: Lactosa. Aminoácidos. Sorbitol (E-420). Manitol (E-421). Para información sobre componentes residuales en cantidades traza, ver sección 2. **Disolvente:** Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, Varilrix no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas. **6.3. Periodo de validez. Antes de la reconstitución:** Cuando se almacena en las condiciones establecidas, el periodo de validez es de 2 años. **Después de la reconstitución:** Se ha demostrado que la vacuna reconstituida se puede mantener hasta 90 minutos a 25°C y hasta 8 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) antes de su uso. No congelar la vacuna una vez reconstituida. **6.4. Precauciones especiales de conservación. Antes de la reconstitución:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). La vacuna liofilizada no se ve afectada por la congelación. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **Después de la reconstitución:** Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase. Vial:** La vacuna liofilizada se presenta en un vial de vidrio de 3ml (vial de tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo) y una cápsula desechable (aluminio). **Jeringa precargada:** El disolvente para la reconstitución se presenta en una jeringa precargada de vidrio (vidrio neutro de tipo I) que cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Para reconstituir la vacuna, utilizar solamente el agua para preparaciones inyectables que se incluye en la jeringa precargada. Antes de la reconstitución o administración se deben inspeccionar visualmente el disolvente y la vacuna reconstituida para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se observa cualquiera de ellas, no usar el disolvente o la vacuna reconstituida. **Instrucciones para la reconstitución de la vacuna:** Varilrix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo. Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, léanse detenidamente las instrucciones proporcionadas con las imágenes 1 y 2. No obstante, la jeringa facilitada con Varilrix puede ser ligeramente diferente (sin rosca de tornillo) a la jeringa de la imagen. En tal caso, la aguja deberá insertarse sin enroscar.

Imagen 1

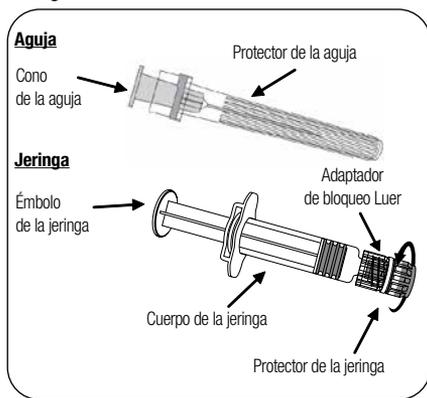
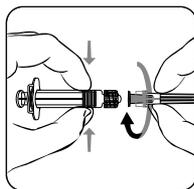


Imagen 2



Sujetar siempre la jeringa por el cuerpo, no por el émbolo ni por el adaptador de bloqueo Luer (ABL), y mantener la aguja en el eje de la jeringa (cómo se muestra en la imagen 2). De lo contrario, el ABL podría

deformarse y causar fugas. Si durante el ensamblaje de la jeringa se desprende el ABL, usar una nueva dosis de la vacuna (nueva jeringa y vial). **1. Desenroscar el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj (como se muestra en la imagen 1).** Tanto si el ABL gira como si no, por favor, siga los siguientes pasos: **2. Insertar la aguja en la jeringa encajando con delicadeza el cono de la aguja en el ABL y girar un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta sentir que se bloquea (como se muestra en la imagen 2).** **3. Retirar el protector de la aguja (puede resultar difícil).** **4. Añadir el disolvente al polvo.** Se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto. Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente. Debido a pequeñas variaciones del pH, el color de la vacuna reconstituida puede variar de una solución color anaranjado claro a rosado. **5. Retirar todo el contenido del vial.** **6. Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.** Desenroscar la aguja de la jeringa e insertar la aguja para la inyección repitiendo el paso 2 anterior. Para información sobre la forma de administración ver sección 4.2. La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. PTM C/ Severo Ochoa 2 28760 – Tres Cantos Madrid Teléfono: 900 202 700 Fax: 91 807 03 10 e-mail: es-ci@gsk.com **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 61.671 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/1997 Fecha de la última renovación: 05/diciembre/2007 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 04/2021 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 43,64€- P.V.P. IVA 45,38€

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.¹

La vacunación frente a la varicela forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento.

Se recomienda la vacunación a la siguiente población de riesgo sin evidencia de inmunidad:¹

- Personas con inmunodeficiencias humorales parciales, defectos congénitos de los fagocitos y Síndrome Di George parcial.
- Antes de comenzar un tratamiento con inmunosupresores.
- En personas en espera de trasplante de órganos sólidos.
- Dos años post-trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Personas con infección por VIH si CD4 \geq 200 células/mm³ o el recuento de CD4 \geq 15%, mantenidos durante al menos 6 meses.
- Personas con cáncer/hemopatías malignas.
- Personal en centros de educación infantil, en instituciones penitenciarias y centros de inmigrantes.
- Personal sanitario.
- Personas que cuidan a personas de alto riesgo o mayores.

Se recomienda la vacunación en personas susceptibles. Se realizará serología de varicela en personas adultas que no refieran antecedentes de padecimiento o este sea incierto. En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna frente a varicela separadas 4-8 semanas. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.¹

1. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso mayo 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Shingrix polvo y suspensión para suspensión inyectable Vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Tras la reconstitución, una dosis (0,5ml) contiene: Glicoproteína E como componente antigénico^{2,3} del virus de la varicela zóster¹ 50 microgramos ¹virus de la varicela zóster = VVZ ²adyuvada con AS01₉ que contiene: extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramos ³glicoproteína E (gE) producida en células de Ovario de Hámster Chino (OHC) mediante tecnología del ADN recombinante Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y suspensión para suspensión inyectable. El polvo es blanco. La suspensión es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y de la neuralgia postherpética (NPH) en: adultos a partir de los 50 años de edad; adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ. El uso de Shingrix debe estar basado en las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración. Posología** La pauta de primovacunación consiste en dos dosis de 0,5ml cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis 2 meses después. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera dosis (ver sección 5.1). En individuos que son o podrían llegar a ser inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia, y que se podrían beneficiar de un esquema de vacunación más corto, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2 meses después de la dosis inicial (ver sección 5.1). No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de recuerdo tras la pauta de primovacunación (ver sección 5.1). Shingrix se puede administrar con el mismo esquema a sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster (ver sección 5.1). Shingrix no está indicada para la prevención de la infección primaria por el virus de la varicela. *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Shingrix en niños y adolescentes. No se dispone de datos. *Forma de administración* Solo para inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Antes de la vacunación** Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados en el caso de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Como con otras vacunas, se debe posponer la vacunación con Shingrix en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar a un aplazamiento de la vacunación. Como con cualquier vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados. La vacuna es solo para uso profiláctico y no está destinada para el tratamiento de la enfermedad clínica establecida. No administrar la vacuna por vía intravascular o intradérmica. No se recomienda la administración por vía subcutánea. La mala administración por vía subcutánea puede dar lugar a un aumento de las reacciones locales transitorias. Shingrix se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación ya que se puede producir sangrado en estos sujetos tras la administración intramuscular. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por estos desfallecimientos. En un estudio observacional poscomercialización en individuos a partir de los 65 años de edad se observó un aumento del riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré (estimado en un exceso de 3 casos por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a la vacunación con Shingrix. La información disponible no es suficiente para establecer una relación causal con Shingrix. No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respaldan la sustitución de una dosis de Shingrix por una dosis de otra vacuna frente al HZ. Se dispone de datos limitados que respaldan el uso de Shingrix en sujetos con antecedentes de HZ (ver sección 5.1). Por lo tanto, los profesionales sanitarios deben sopesar caso a caso los riesgos y beneficios de la vacunación frente al HZ. *Excipientes* Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Este medicamento contiene potasio, menos de 1mmol (39mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio". *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. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Shingrix se puede administrar de forma concomitante con la vacuna inactivada no adyuvada frente a la gripe estacional, con la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) o con la vacuna antidiférica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTPa). Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos. En tres ensayos clínicos de fase III, controlados, abiertos, se aleatorizaron adultos ≥50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia, administrando la primera dosis de forma concomitante con o no concomitante con una vacuna inactivada no adyuvada frente a la gripe estacional (N=828; Zoster-004), con una vacuna PPV23 (N=865; Zoster-035) o con una vacuna dTPa formulada con 0,3 miligramos de Al³⁺ (N=830; Zoster-042). Las respuestas inmunes frente a las vacunas coadministradas no se vieron afectadas, a excepción de una media geométrica de las concentraciones (GMCs) más baja para uno de los antígenos de tos ferina (pertactina) cuando Shingrix se coadministra con la vacuna dTPa. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos. Las reacciones adversas fiebre y escalofríos fueron más frecuentes al coadministrar Shingrix con la vacuna PPV23. No se recomienda el uso concomitante con otras vacunas debido a la ausencia de datos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** No hay datos del uso de Shingrix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Shingrix durante el embarazo. *Lactancia* No se ha evaluado el efecto en niños alimentados con leche materna, tras la administración de Shingrix a sus madres. Se desconoce si Shingrix se

excreta en la leche materna. *Fertilidad* Los estudios en animales no sugieren efectos directos ni indirectos en la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Shingrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede que Shingrix ejerza una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante los 2-3 días posteriores a la vacunación. Tras la administración pueden aparecer fatiga y malestar general (ver sección 4.8). **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad** En adultos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: dolor en la zona de inyección (68,1% total/dosis; 3,8% graves/dosis), migraja (32,9% total/dosis; 2,9% graves/dosis), fatiga (32,2% total/dosis; 3,0% graves/dosis) y cefalea (26,3% total/dosis; 1,9% graves/dosis). La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (mediana de la duración de 2 a 3 días). Las reacciones notificadas como graves duraron de 1 a 2 días. En adultos ≥18 años de edad que son inmunodeficientes o están inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia (denominados inmunocomprometidos (IC)), el perfil de seguridad fue consistente con el observado en adultos a partir de los 50 años de edad. Hay datos limitados en adultos de entre 18 y 49 años de edad con mayor riesgo de HZ que no están IC. En general, hubo mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos de edad más jóvenes: estudios en adultos IC ≥18 años de edad (análisis agrupado): la incidencia de dolor en el lugar de la inyección, cansancio, migraja, cefalea, escalofríos y fiebre fue mayor en adultos de 18-49 años de edad comparado con aquellos de 50 años o más. Estudios en adultos ≥50 años de edad (análisis agrupado): la incidencia de migraja, cansancio, cefalea, escalofríos, fiebre y síntomas gastrointestinales fue mayor en adultos de 50-69 años comparado con aquellos de 70 años o más. *Tabla de reacciones adversas* El perfil de seguridad que a continuación se presenta se basa en un análisis agrupado de datos generados a partir de ensayos clínicos controlados con placebo en 5.887 adultos de 50-69 años de edad y en 8.758 adultos ≥70 años de edad. En ensayos clínicos con adultos IC ≥18 años de edad (1.587 sujetos) el perfil de seguridad es consistente con los datos mostrados en la siguiente tabla. Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia postcomercialización también se incluyen en la tabla más abajo. Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a la siguiente frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10) Frecuentes (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) Raras (≥1/10.000 a <1/1.000) Muy raras (<1/10.000) Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos ¹	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmune	Raras	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción, urticaria y angioedema ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos, fiebre
	Frecuentes	Prurito en la zona de inyección, malestar general

¹De acuerdo a la terminología de MedDRA (diccionario médico para actividades regulatorias)

²Reacciones adversas notificadas espontáneamente

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es. **4.9. Sobre dosis.** No se ha notificado ningún caso de sobre dosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas anti varicela zóster, código ATC: J07BK03. *Mecanismo de acción* Shingrix está diseñada para inducir respuestas inmunes humorales y celulares antigeno-específicas en individuos con inmunidad preexistente frente al VVZ al combinar el antígeno específico del VVZ (gE) con un sistema adyuvante (AS01₉). Los datos no clínicos demuestran que el AS01₉ induce una activación local y transitoria del sistema inmunitario innato a través de vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígeno que portan antígenos derivados de la gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que, a su vez, conduce a la formación de anticuerpos y células T CD4+ gE-específicas. El efecto adyuvante del AS01₉ es el resultado de interacciones entre el MPL y el QS-21 formulados en liposomas. *Eficacia de Shingrix Eficacia frente a herpes zóster (HZ) y neuralgia postherpética (NPH)* Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con Shingrix, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos ≥50 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia: ZOE-50 (Zoster-006): Cohorte Total de Vacunación (CTV) de 15.405 adultos ≥50 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=7.695) o de placebo (N=7.710). ZOE-70 (Zoster-022): CTV de 13.900 adultos ≥70 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=6.950) o de placebo (N=6.950). Estos estudios no se diseñaron para demostrar eficacia en sujetos con mayor fragilidad biológica, incluidos aquellos con múltiples comorbilidades, aunque estos sujetos no fueron excluidos de los estudios. Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con Shingrix, de fase II, controlados con placebo, observador-ciego en adultos IC ≥18 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 1-2 meses de diferencia: Zoster-002: CTV de 1.846 receptores de trasplantes autólogos de células

madre hematopoyéticas (TaCMH) que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=922) o de placebo (N=924) 50-70 días después de recibir el trasplante, el 21,3% (Shingrix) y el 20,5% (placebo) de los sujetos recibieron al menos un tratamiento inmunosupresor (IS) (con una duración de al menos un día) desde el TaCMH hasta 30 días después de la dosis 2 (CTV). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue: 53,1% (Shingrix) y 53,4% (placebo) para mieloma múltiple (MM) y 46,9% (Shingrix) y 46,6% (placebo) para otros diagnósticos. Zoster-039: CTV de 562 sujetos con hemopatías malignas que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=283) o de placebo (N=279) durante el curso de la terapia antitumoral (37%) o tras completar la terapia antitumoral (63%). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue: 70,7% (Shingrix) y 71,3% (placebo) para MM y otras patologías, 14,5% (Shingrix) y 14,0% (placebo) para linfoma no Hodgkin de células B (LNHCB) y 14,8% (Shingrix) y 14,7% (placebo) para leucemia linfocítica crónica (LCC). Estos estudios no se diseñaron para evaluar el impacto del uso concomitante de tratamientos IS sobre la eficacia de la vacuna ni para evaluar el impacto de tratamientos IS específicos sobre la eficacia de la vacuna. La mayoría de los vacunados no estaban con tratamiento IS en el momento de la vacunación (ver arriba). No se utilizaron todos los tipos de terapias IS en las poblaciones estudiadas. Se evaluó la incidencia de casos de HZ y NPH así como la eficacia de la vacuna en la Cohorte Total de Vacunación modificada (CTVm), es decir, excluyendo a los adultos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna o con diagnóstico confirmado de HZ en el periodo de un mes tras la segunda dosis. Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de HZ, comparado con placebo, en: adultos ≥ 50 años (ZOE-50): 6 vs. 210 casos; adultos ≥ 70 años (análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70): 25 vs. 284 casos; adultos ≥ 18 años con TaCMH (Zoster-002): 49 vs. 135 casos; adultos ≥ 18 años con hemopatías malignas (Zoster-039): 2 vs. 14 casos. La eficacia de la vacuna se calculó en un análisis *post hoc*. Los resultados de eficacia de la vacuna frente al HZ se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Eficacia de Shingrix frente a HZ (CTVm).

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficacia de la vacuna (%) [IC del 95%]
	Número de sujetos evaluables	Número de casos de HZ	Tasa de incidencia por 1.000 personas/año	Número de sujetos evaluables	Número de casos de HZ	Tasa de incidencia por 1.000 personas/año	
ZOE-50*							
≥ 50	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	97,2 [93,7-99,0]
50-59	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	96,6 [89,6-99,4]
≥ 60	3.852	3	0,2	3.890	123	10,2	97,6 [92,7-99,6]
60-69	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	97,4 [90,1-99,7]
ZOE-50 y ZOE-70 agrupados**							
≥ 70	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	91,3 [86,8-94,5]
70-79	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	91,3 [86,0-94,9]
≥ 80	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	91,4 [80,2-97,0]
Zoster-002*** (receptores de TaCMH[†])							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	68,2 [55,5-77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	71,8 [38,7-88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	67,3 [52,6-77,9]
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas[†])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2-98,6]

IC: Intervalo de confianza. *Mediana de seguimiento 3,1 años. **Mediana de seguimiento 4,0 años. Los datos en sujetos ≥ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados de ZOE-50 y ZOE-70 (CTVm) ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad. ***Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 21 meses. ****El cálculo de la EV se llevó a cabo en un análisis *post hoc*, mediana del periodo de seguimiento de 11,1 meses. [†]Profilaxis antiviral permitida según la práctica asistencial local. En el ZOE-50 y ZOE-70 se reclutaron, aproximadamente, 13.000 sujetos con enfermedades subyacentes, incluidas enfermedades asociadas a un mayor riesgo de padecer HZ.

El análisis *post hoc* de eficacia frente a HZ confirmado realizado en pacientes con enfermedades habituales (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, depresión o diabetes mellitus), indica que la eficacia de la vacuna está en línea con la eficacia global frente a HZ. Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de NPH, comparado con placebo, en: adultos ≥ 50 años (ZOE-50): 0 vs. 18 casos; adultos ≥ 70 años (análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70): 4 vs. 36 casos; adultos ≥ 18 años con TaCMH (Zoster-002): 1 vs. 9 casos. Los resultados de la eficacia de la vacuna frente a la NPH se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Eficacia de Shingrix frente a NPH (CTVm).

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficacia de la vacuna (%) [IC del 95%]
	Número de sujetos evaluables	Número de casos de NPH	Tasa de incidencia por 1.000 personas/año	Número de sujetos evaluables	Número de casos de NPH	Tasa de incidencia por 1.000 personas/año	
ZOE-50**							
≥ 50	7.340	0	0,0	7.413	18	0,6	100 [77,1-100]
50-59	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	100 [40,8-100]
≥ 60	3.849	0	0,0	3.890	10	0,7	100 [55,2-100]
60-69	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	100[§] [<0-100]
ZOE-50 y ZOE-70 agrupados***							
≥ 70	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	88,8 [68,7-97,1]
70-79	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	93,0 [72,4-99,2]
≥ 80	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	71,2[§] [<0-97,1]
Zoster-002**** (receptores de TaCMH[†])							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5-99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0[§] [<0-100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4-99,8]

*NPH se definió como el dolor asociado a zóster calificado como ≥ 3 (en una escala del 0 al 10), que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción del HZ utilizando el cuestionario breve de dolor asociado al HZ (ZBPI, por sus siglas en inglés). IC: Intervalo de confianza. **Mediana de seguimiento 4,1 años. ***Mediana de seguimiento 4,0 años. Los datos en sujetos ≥ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados de ZOE-50 y ZOE-70 (CTVm) ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad. ****Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 21 meses. [§]No estadísticamente significativo. [†]Profilaxis antiviral permitida según la práctica asistencial local.

Se puede atribuir el beneficio de Shingrix para prevenir la NPH al efecto de la vacuna para prevenir el HZ. No se pudo demostrar una reducción adicional de la incidencia de NPH en los sujetos con HZ confirmado debido al limitado número de casos de HZ en el grupo vacunal. En el cuarto año después de la vacunación, la eficacia frente a HZ fue del 93,1% (IC del 95%: 81,2-98,2) en adultos ≥ 50 años (ZOE-50) y del 87,9% (IC del 95%: 73,3-95,4) en adultos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados). Actualmente se está investigando la duración de la protección por encima de 4 años. En el Zoster-002, durante un periodo de seguimiento que comenzó 1 mes después de la segunda dosis (es decir, correspondiéndose a, aproximadamente, 6 meses después del TaCMH) y hasta 1 año después del TaCMH, cuando el riesgo de HZ es más elevado, la eficacia frente a HZ fue del 76,2% (IC del 95%: 61,1-86,0). *Eficacia frente a complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH* Las complicaciones relacionadas con HZ (distintas a la NPH) que se evaluaron fueron: vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebrovascular y enfermedad visceral. En el análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70, Shingrix redujo de forma significativa esas complicaciones relacionadas con HZ en un 93,7% (IC del 95%: 59,5-99,9) en adultos ≥ 50 años (1 vs. 16 casos) y en un 91,6% (IC del 95%: 43,3-99,8) en adultos ≥ 70 años (1 vs. 12 casos). No se notificaron casos de enfermedad visceral o accidente cerebrovascular durante estos estudios. En el Zoster-002, Shingrix redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con HZ en un 77,8% (IC del 95%: 19,0-96,0) en receptores de TaCMH ≥ 18 años (3 vs. 13 casos). Además, en el Zoster-002, Shingrix redujo de forma significativa las hospitalizaciones relacionadas con HZ en un 84,7% (IC del 95%: 32,1-96,6) (2 vs. 13 casos). *Efecto de Shingrix sobre el dolor relacionado con HZ* Globalmente en el ZOE-50 y ZOE-70 en los sujetos vacunados con Shingrix hubo una tendencia general a presentar un dolor relacionado con HZ menos grave, comparado con placebo. Debido a la elevada eficacia de la vacuna frente al HZ, se acumuló un número bajo de casos de HZ en sujetos vacunados (*breakthrough*) y por lo tanto, no se pudieron extraer conclusiones firmes de los objetivos de estos estudios. En sujetos ≥ 70 años con al menos un episodio de HZ confirmado (ZOE-50 y ZOE-70 agrupado), Shingrix redujo de forma significativa el uso y la duración de la medicación para el dolor relacionado con el HZ en un 39,0% (IC del 95%: 11,9-63,3) y en un 50,6% (IC del 95%: 8,8-73,2), respectivamente. La duración media del uso de la medicación para el dolor fue de 32,0 días en el grupo de Shingrix y de 44,0 días en el grupo del placebo. En sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado, Shingrix redujo de forma significativa la máxima puntuación media de dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media=3,9 vs. 5,5; p=0,049, en sujetos ≥ 50 años (ZOE-50) y media=4,5 vs. 5,6; p=0,043, en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados)). Además, en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados), Shingrix redujo de forma significativa la máxima puntuación de peor dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media=5,7 vs. 7,0; p=0,032). La puntuación de la carga de la enfermedad combina la incidencia de HZ con la gravedad y la duración del dolor agudo y crónico relacionado con el HZ durante un periodo de 6 meses tras la aparición de la erupción. La eficacia en la reducción de la carga de la enfermedad fue del 98,4% (IC del 95%: 92,2-100) en sujetos ≥ 50 años (ZOE-50) y del 92,1% (IC del 95%: 90,4-93,8) en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados). En el Zoster-002, Shingrix redujo significativamente la duración del peor dolor grave relacionado con HZ en un 38,5% (IC del 95%: 11,0-57,6) en receptores de TaCMH ≥ 18 años con al menos un episodio

de HZ confirmado. Shingrix redujo de forma significativa la puntuación media de máximo dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media =4,7 vs. 5,7; p=0,018) y la puntuación máxima de peor dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media=5,8 vs. 7,1; p=0,011). El porcentaje de sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado en el Zoster-002 que utilizaron al menos un analgésico fue del 65,3% en el grupo que recibió Shingrix y del 69,6% en el grupo placebo. La mediana de la duración del uso de analgésicos fue de 21,5 días en el grupo que recibió Shingrix y de 47,5 días en el grupo placebo. Además, en el Zoster-002, la eficacia en la reducción de la puntuación de la carga de enfermedad fue del 82,5% (IC del 95%: 73,6%-91,4%). **Inmunogenicidad de Shingrix** No se ha establecido una correlación inmunológica de protección. Por lo tanto, se desconoce el nivel de respuesta inmune que confiere protección frente a HZ. En adultos ≥50 años, las respuestas inmunes a Shingrix, administrada en una pauta de 2 dosis separadas 2 meses, se evaluaron en un subgrupo de sujetos de los estudios de eficacia de fase III ZOE-50 (inmunidad humoral e inmunidad celular) y ZOE-70 (inmunidad humoral). Las respuestas inmunes gE-específicas (humoral y celular) inducidas por Shingrix se muestran en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos ≥50 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad).

Respuesta inmune anti-gE [^]						
Grupo de edad (años)	Mes 3*			Mes 38**		
	N	GMC (mUI/ml) (IC del 95%)	Mediana del incremento de las concentraciones vs. pre-vacunación (Q1;Q3)	N	GMC (mUI/ml) (IC del 95%)	Mediana del incremento de las concentraciones vs. pre-vacunación (Q1;Q3)
ZOE-50						
≥50	1.070	52.376,6 (50.264,1-54.577,9)	41,9 (20,8-86,9)	967	11.919,6 (11.345,6-12.522,7)	9,3 (4,9-19,5)
ZOE-50 y ZOE-70 agrupados						
≥70	742	49.691,5 (47.250,8-52.258,2)	34,3 (16,7-68,5)	648	10.507,7 (9.899,2-11.153,6)	7,2 (3,5-14,5)

PP: Por Protocolo; ^Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos con el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE); *Mes 3 = 1 mes tras la dosis 2; **Mes 38 = 3 años tras la dosis 2; N: Número de sujetos evaluables en el momento especificado (para la GMC); IC: Intervalo de confianza; GMC: Media geométrica de las concentraciones; Q1;Q3: Primer y tercer cuartil.

Tabla 4: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos ≥50 años (cohorte PP para inmunogenicidad).

Respuesta de células T CD4 ⁺ gE-específica [^]						
Grupo de edad (años)	Mes 3*			Mes 38**		
	N	Mediana de la frecuencia (Q1;Q3)	Mediana del incremento de la frecuencia vs. pre-vacunación (Q1;Q3)	N	Mediana de la frecuencia (Q1;Q3)	Mediana del incremento de la frecuencia vs. pre-vacunación (Q1;Q3)
ZOE-50						
≥50	164	1.844,1 (1.253,6-2.932,3)	24,6 (9,9-744,2)	152	738,9 (355,7-1.206,5)	7,9 (2,7-31,6)
≥70***	52	1.494,6 (922,9-2.067,1)	33,2 (10,0-1.052,0)	46	480,2 (196,1-972,4)	7,3 (1,7-31,6)

PP: Por Protocolo; ^Respuesta de células T CD4⁺ gE-específica = actividad de células T CD4⁺ gE-específicas, medida con el ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (células T CD4⁺=células T CD4⁺ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados); *Mes 3 = 1 mes tras la dosis 2; **Mes 38 = 3 años tras la dosis 2; N: Número de sujetos evaluables en el momento específico para la mediana de la frecuencia; Q1;Q3: Primer y tercer cuartil ***Los datos CD4⁺ gE-específicos en el grupo de edad ≥70 años se obtuvieron únicamente del ZOE-50 ya que no se evaluó la actividad de las células T CD4⁺ en el ZOE-70.

Los datos de un ensayo clínico de seguimiento, de fase II, abierto y de un solo grupo, en adultos ≥60 años (Zoster-024) indican que la respuesta inmune (humoral y celular) inducida por la vacuna persiste hasta aproximadamente 6 años siguiendo un esquema de 0, 2 meses (N=119). La mediana de concentración de anticuerpos anti-gE fue más de 7 veces mayor que la mediana de concentración basal antes de la vacunación. La mediana de la frecuencia de células T CD4⁺ gE-específicas fue más de 3,7 veces mayor que la mediana de la frecuencia basal antes de la vacunación. En adultos IC ≥18 años, las respuestas humoral y celular a Shingrix, administrada en una pauta de 2 dosis separadas 1-2 meses, se evaluaron en: un estudio de fase II/III: Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH, siendo la mayoría (76,42%) estables con terapia antirretroviral (durante al menos un año) con un recuento de células T CD4⁺≥200/mm³); un estudio de fase II/III: Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos en quimioterapia); tres estudios de fase III: Zoster-002 (receptores de TaCMH vacunados postrasplante), Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas vacunados durante el curso de una terapia antitumoral o después de completar el curso de la terapia antitumoral) y Zoster-041 (receptores de trasplante renal en tratamiento inmunosupresor crónico en el momento de la vacunación). Las respuestas inmunes gE-específicas (humoral y celular) inducidas por Shingrix en todas las poblaciones IC estudiadas se muestran en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos IC ≥18 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad).

Respuesta inmune anti-gE [^]					
N	Mes 3		N	Mes 13/18/25	
	GMC (mUI/ml) (IC del 95%)	Mediana del incremento de las concentraciones vs. pre-vacunación (Q1; Q3)		GMC (mUI/ml) (IC del 95%)	Mediana del incremento de las concentraciones vs. pre-vacunación (Q1; Q3)
Zoster-002 (receptores de TaCMH)					
82	12.753,2 (7.973,0-20.399,4)	14,1 (1,7-137,0)	54	Mes 13: 3.183,8 (1.869,8-5.421,2)	Mes 13: 2,7 (1,0-24,0)
			39	Mes 25: 2.819,0 (1.387,1-5.729,1)	Mes 25: 1,3 (0,6-44,7)
Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0-45,2)	68	Mes 13: 4.477,3 (3.482,4-5.756,3)	Mes 13: 4,1 (2,1-7,9)
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas)					
217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4-87,4)	167	Mes 13: 5.202,7 (4.074,8-6.642,8)	Mes 13: 5,1 (1,1-17,0)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1-35,0)	111	Mes 13: 8.545,1 (6.753,7-10.811,5)	Mes 13: 6,5 (3,1-13,3)
Zoster-015 (sujetos infectados por VIH)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8-93,0)	49	Mes 18: 25.242,2 (19.618,9-32.477,3)	Mes 18: 24,0 (9,8-39,7)

PP: Por protocolo; ^Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos con el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE); N: Número de sujetos evaluables en un momento específico (para la GMC); IC: Intervalo de confianza; GMC: Media geométrica de las concentraciones; Q1;Q3: Primer y tercer cuartil.

En el Zoster-028, la GMC 1 mes después de la dosis 2 fue 22.974,3 (19.080,0-27.663,5) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix al menos 10 días antes de un ciclo de quimioterapia (grupo PreQuimio) y 9.328,0 (4.492,5-19.368,2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix simultáneamente con un ciclo de quimioterapia (grupo ConQuimio). En el Zoster-039, la GMC 1 mes después de la dosis 2 fue 19.934,7 (14.674,1-27.081,2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix después de completar el curso de terapia antitumoral y 5.777,4 (3.342,5-9.985,9) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix durante un curso de terapia antitumoral. Se desconoce la relevancia clínica en términos de impacto sobre la eficacia a corto y largo plazo.

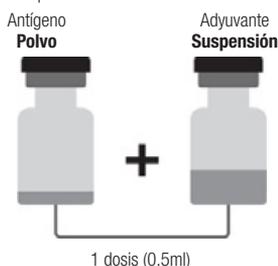
Tabla 6: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos IC ≥18 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad).

Respuesta de células T CD4 ⁺ gE-específica [^]					
N	Mes 3		N	Mes 13/18/25	
	Mediana de la frecuencia (Q1;Q3)	Mediana del incremento de la frecuencia vs. pre-vacunación (Q1;Q3)		Mediana de la frecuencia (Q1;Q3)	Mediana del incremento de la frecuencia vs. pre-vacunación (Q1;Q3)
Zoster-002 (receptores de TaCMH)					
51	6.644,9 (13,1-977,8) (1.438,3-13.298,6)	109,0 (34,4-2.716,4)	32	Mes 13: 1.706,4 (591,4-5.207,0)	Mes 13: 43,6 (51.664,9 (13,1-977,8)
			30	Mes 25: 2.294,4 (455,2-3.633,2)	Mes 25: 50,9 (15,3-515,2)
Zoster-028* (pacientes con tumores sólidos)					
22	778,8 (393,1-1.098,2)	4,9 (1,7-33,0)	18	Mes 13: 332,9 (114,9-604,6)	Mes 13: 2,0 (1,3-5,2)
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas)					
53	3.081,9 (1.766,2-7.413,6)	45,9 (16,4-2.221,9)	44	Mes 13: 1.006,7 (416,0-3.284,5)	Mes 13: 21,4 (7,5-351,4)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
32	2.149,0 (569,4-3.695,1)	47,7 (14,7-439,6)	33	Mes 13: 1.066,3 (424,8-1.481,5)	Mes 13: 16,9 (5,9-211,4)
Zoster-015 (sujetos infectados por VIH)					
41	2.809,7 (1.554,5-4.663,7)	23,4 (8,5-604,1)	49	Mes 18: 1.533,0 (770,0-2.643,1)	Mes 18: 12,0 (5,7-507,0)

PP: Por Protocolo; ^Respuesta de células T CD4²⁺ gE-específica = actividad de células T CD4⁺ gE-específicas, medida con el ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (células T CD4²⁺=células T CD4⁺ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados); N: Número de sujetos evaluables en el momento específico para la mediana de la frecuencia; Q1;Q3: Primer y tercer cuartil. *La sangre para medir la inmunogenicidad celular se obtuvo sólo del grupo de sujetos que recibieron la primera dosis de Shingrix entre 8 y 30 días antes del inicio de un ciclo de quimioterapia (es decir, del grupo más grande del estudio)

Inmunogenicidad en sujetos que reciben 2 dosis de Shingrix con 6 meses de diferencia No se ha evaluado la eficacia del esquema de 0,6 meses. En un ensayo clínico de fase III, abierto (Zoster-026), en el que se aleatorizaron por igual a 238 adultos ≥50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 o 6 meses de diferencia, la respuesta inmune humoral con el esquema de 0, 6 meses demostró ser no inferior a la respuesta con el esquema de 0, 2 meses. La GMC de anti-gE un mes después de la última dosis de la vacuna fue de 38.153,7 mU/ml (IC del 95%: 34.205,8-42.557,3) con el esquema de 0, 6 meses, y de 44.376,3 mU/ml (IC del 95%: 39.697,0-49.607,2) con el esquema de 0, 2 meses. **Sujetos con antecedente de HZ previo a la vacunación** Los sujetos con antecedentes de HZ fueron excluidos del ZOE-50 y ZOE-70. En un ensayo clínico de fase III, no controlado, abierto (Zoster-033), 96 adultos ≥50 años de edad, con antecedentes médicos documentado de HZ, recibieron 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia. La confirmación por el laboratorio de los casos de HZ no formó parte de los procedimientos del estudio. La GMC de anti-gE un mes después de la última dosis de la vacuna fue de 47.758,7 mU/ml (IC del 95%: 42.258,8-53.974,4). Hubo 9 notificaciones de posible HZ en 6 sujetos en un periodo de seguimiento de un año. Esta tasa de recurrencia es más elevada que la notificada de manera general en estudios observacionales en sujetos no vacunados con antecedentes de HZ. (Ver sección 4.4). **Inmunogenicidad en sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster** En un ensayo clínico de fase III, abierto, multicéntrico (Zoster-048), se evaluó una pauta de 2 dosis de Shingrix administradas con dos meses de diferencia en 215 adultos ≥65 años de edad, previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster al menos 5 años antes, comparado con 215 sujetos de características similares que nunca habían recibido la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. La respuesta inmune a Shingrix no se vio afectada por la vacunación previa con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Shingrix en uno o más grupos de población pediátrica para la prevención de la reactivación del virus varicela zóster (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No aplica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, farmacología de seguridad cardiovascular/respiratoria y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo (antígeno gE): Sacarosa Polisorbato 80 (E 433) Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339) Fosfato dipotásico (E 340) Suspensión (sistema adyuvante AS01₁): Dioleoil fosfatidilcolina (E 322) Colesterol Cloruro de sodio Fosfato disódico anhidro (E 339) Dihidrogenofosfato de potasio (E 340) Agua para preparaciones inyectables Para el adyuvante, ver también sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **Tras la reconstitución:** La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, la vacuna se debe usar de forma

inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 6 horas a 2°C – 8°C. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Polvo para 1 dosis en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma de butilo) Suspensión para 1 dosis en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma de butilo). Shingrix está disponible en envases de 1 vial con polvo y 1 vial con suspensión o en envases de 10 viales con polvo y 10 viales con suspensión. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Shingrix se presenta en un vial con una tapa removible marrón que contiene el polvo (antígeno) y un vial con una tapa removible azul-verde que contiene la suspensión (adyuvante). El polvo y la suspensión se deben reconstituir antes de la administración. El polvo y la suspensión se deben examinar de manera visual para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no reconstituir la vacuna.

Cómo preparar Shingrix: Shingrix se debe reconstituir antes de su administración. Retirar todo el contenido del vial que contiene la suspensión con la jeringa. Añadir todo el contenido de la jeringa al vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta que el polvo se disuelva por completo. La vacuna reconstituida es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro. La vacuna reconstituida se debe examinar de forma visual para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna. Tras la reconstitución, la vacuna se debe usar de inmediato; si no es posible, la vacuna se debe almacenar en nevera (entre 2°C y 8°C). Se debe desechar si no se utiliza en un período de 6 horas. **Antes de la administración:** Retirar todo el contenido del vial que contiene la vacuna reconstituida con la jeringa. Cambiar la aguja de manera que se use una nueva aguja para administrar la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/18/1272/001 EU/1/18/1272/002 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21 de Marzo de 2018 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/09/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Shingrix polvo y suspensión para suspensión inyectable, 1 vial (polvo) y 1 vial (suspensión). Con receta médica. Financiada con fondos públicos en el ámbito del SNS en las siguientes condiciones: su prescripción y uso se restringirá de acuerdo con las recomendaciones oficiales y se irá adaptando según la priorización de pacientes realizada desde los Servicios de Salud Pública, en base a la estrategia planificada de vacunación y su dispensación se realizará exclusivamente por los Servicios de Farmacia de los Hospitales o Centros sanitarios autorizados por el SNS. P.V.P. 209,15€ P.V.P. IVA 217,52€.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER DEL MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO, Y BIENESTAR SOCIAL.¹

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster, que incluyen:

- Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad, en cuanto se disponga de dosis. Teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva se priorizarán las personas con:
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
 - Trasplante de órgano sólido (TOS).
 - Tratamiento con fármacos anti-JAK.
 - VIH.
 - Hemopatías malignas.
 - Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia.
- Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años en el año 2022, tras confirmación de disponibilidad de dosis. En función de la disponibilidad de dosis se captará y vacunará al menos una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años. Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL.¹

Referencias: 1. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021. Acceso noviembre 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf

CALENDARIO DE VACUNACIÓN 2021

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA^a

Calendario recomendado año **2021**



Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

VACUNACIÓN

Poliomielitis	VPI ⁽¹⁾
Difteria-tétanos-tosterina	DTPa
<i>Haemophilus influenzae</i> b	Hib
Sarampión-rubeola-parotiditis	TV
Hepatitis B ⁽⁴⁾	HB
Enfermedad meningocócica	MenC ⁽⁵⁾
Varicela	WZ
Virus del Papiloma Humano	VCN
Enfermedad neumocócica	VCN
Gripe	gripe ⁽⁹⁾

EDAD

	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	> 65 años
Prenatal													
dTPa ⁽²⁾		DTPa	DTPa	DTPa				dTPa/ DTPa ⁽²⁾		Td		Td ⁽²⁾	Td ⁽²⁾
		Hib	Hib	Hib									
					TV		TV		TV	TV ⁽³⁾			
	HB ⁽⁴⁾	HB	HB	HB				HB ⁽⁴⁾					
			MenC ⁽⁵⁾		MenC				MenACWY ⁽⁵⁾	MenACWY ⁽⁵⁾			
						WZ	WZ		WZ	WZ ⁽⁶⁾			
									VPH ⁽⁷⁾	VPH ⁽⁷⁾			
		VCN	VCN	VCN									VN ⁽⁸⁾
gripe ⁽⁹⁾													gripe anual ⁽⁹⁾



Calendario aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS el 14 de noviembre de 2019

Para más información consulte el calendario de vacunación en las Comunidades Autónomas.^b

Referencias:

a. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendario de Vacunación a lo largo de toda la vida. Acceso febrero 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf b. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendarios de Vacunación en las Comunidades Autónomas. Acceso febrero 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario_CCAA.htm

1. Poliomielitis (VPI)

Vacunación a los 6 años: Se administrará vacuna combinada **DTPa/VPI** a los menores vacunados a los 2, 4 y 11 meses cuando alcancen la edad de 6 años. Los que recibieron la vacunación a los 2, 4, 6 y 18 meses (4 dosis en total) recibirán dTpa sin VPI a los 6 años de edad.

2. Difteria, tétanos, tosferina (dTpa, Td)

Prenatal (dTpa): Una dosis de **dTpa** en cada embarazo a partir de la 27 semana de gestación, pero preferentemente en la semana 27 o 28.

Vacunación sistemática a los 6 años: Se administrará vacuna combinada **DTPa/VPI** a los menores vacunados a los 2, 4 y 11 meses cuando alcancen la edad de 6 años. Los vacunados a los 2, 4, 6 y 18 meses (4 dosis en total) recibirán una dosis de **dTpa**.

Vacunación en personas adultas (Td): Verificar el estado de vacunación previo antes de iniciar o completar una pauta de primovacuna con Td en personas adultas. El contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, se utilizará para revisar el estado de vacunación y, en caso necesario, se vacunará con Td hasta completar 5 dosis. Se administrará una dosis de Td en torno a los 65 años a las personas que recibieron 5 dosis durante la infancia y la adolescencia.

3. Sarampión, rubeola y parotiditis (triple vírica, TV)

Se aprovechará el contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, para revisar el estado de vacunación. Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidas en España a partir de 1970. En caso necesario, se administrarán 2 dosis de TV con un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad se administrará solo una dosis de TV.

Está contraindicada la vacunación de embarazadas y personas inmunodeprimidas.

4. Hepatitis B (HB)

Vacunación en la infancia: Se vacunará a los 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada.

Se vacunará con pauta 0, 2, 4 y 11 meses a los hijos/as de madres con AgHBs positivo. Se administrará la primera dosis en las primeras 24 horas de vida junto con la administración de inmunoglobulina anti-HB.

Vacunación en adolescentes y jóvenes: En personas no vacunadas con anterioridad, hasta los 18 años de edad, se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

5. Enfermedad meningocócica

Vacunación a los 4 meses (MenC): Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con 1 dosis (4 meses) o 2 dosis (2 y 4 meses de edad).

Vacunación a los 12 años (MenACWY): Se administrará 1 dosis a los adolescentes de 12 años de edad que no hayan recibido una dosis de MenACWY después de los 10 años de edad.

Vacunación después de los 12 y hasta los 18 años (MenACWY): La captación y vacunación de los adolescentes hasta los 18 años de edad se realizará de manera progresiva.

Más información en:

- <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/adolescentes-meningo/home.htm>

6. Varicela (VVZ)

Vacunación en la adolescencia: En adolescentes que no refieran antecedentes de haber pasado la enfermedad y no se hayan vacunado, se administrarán 2 dosis de VVZ separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis (preferiblemente 8 semanas) o se completará la pauta si se ha recibido una sola dosis con anterioridad.

Vacunación en personas adultas: En personas sin evidencia de inmunidad a la varicela en la población adulta* se realizará determinación serológica (IgG). En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna frente a varicela separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas (preferiblemente 8 semanas). La recepción previa de 2 dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

* criterios de evidencia de inmunidad a la varicela en la población adulta: documentación de vacunación con dos dosis, antecedentes de varicela, historia de herpes zóster o confirmación serológica (IgG positiva)

Más información en:

- https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf

Está **contraindicada** la vacunación en embarazadas y personas inmunodeprimidas.

7. Virus del Papiloma Humano (VPH)

Vacunación a los 12 años: Solo a las niñas. Se administrarán 2 dosis con una separación de al menos 5-6 meses (según vacuna utilizada).

Vacunación después de los 12 y hasta los 18 años: Vacunar solo a las mujeres no vacunadas, o vacunadas parcialmente, con anterioridad. Si se inicia la vacunación a partir de los 15 años se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1-2, 6 meses (según vacuna utilizada). Se completará la pauta en función de la edad de la primera dosis.

8. Enfermedad neumocócica

Vacunación en mayores (VN): Se recomienda la vacunación frente a neumococo a partir de los 65 años de edad.

Más información en:

- https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf

9. Gripe

Prenatal: En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

Más información en:

- https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

Vacunación en mayores: Se recomienda la vacunación con una dosis durante la campaña anual a las personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años de edad.

Más información en:

- https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
- <https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/home.htm>

Más información sobre vacunación infantil en:

- <https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/documentos-tecnicos.htm>

Más información sobre vacunación en población adulta en:

- https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf