

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRIAXIS POLIO, suspensión inyectable, en jeringa precargada.

Vacuna de difteria, tétanos, pertussis (componente acelular) y poliomiелitis (inactivada) (adsorbida, contenido de antígeno(s) reducido).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico	No menos de 2 UI ¹ (2 Lf)
Toxoide tetánico	No menos de 20 UI ¹ (5 Lf)
Antígenos de Pertussis	
Toxoide pertussis	2,5 microgramos
Hemaglutinina filamentosa	5 microgramos
Pertactina	3 microgramos
Fimbrias tipos 2 y 3	5 microgramos
Poliovirus (Inactivado) ²	
Tipo 1 (Mahoney).....	29 unidades de antígeno D ³
Tipo 2 (MEF1).....	7 unidades de antígeno D ³
Tipo 3 (Saukett).....	26 unidades de antígeno D ³
Adsorbido en fosfato de aluminio	1,5 mg (0,33 mg de Al ³⁺)

¹ Como límite de confianza inferior (p = 0,95) de actividad medida según la prueba descrita en la Farmacopea Europea.

² Cultivado en células Vero

³ Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para el virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden con otro método inmunoquímico adecuado.

Triaxis Polio puede contener trazas de formaldehído, glutaraldehído, estreptomycin, neomicina, polimixina B y albúmina sérica bovina, que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver secciones 4.3 y 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Triaxis Polio tiene el aspecto de una suspensión uniforme blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Triaxis Polio (Tdap-IPV) está indicado para:

La inmunización activa frente al tétanos, difteria, pertussis (tos ferina) y poliomiелitis en personas a partir de 3 años de edad como dosis de refuerzo tras la inmunización primaria.

La protección pasiva frente a pertussis (tos ferina) en la infancia más temprana después de la inmunización materna durante el embarazo (ver secciones 4.2, 4.6 y 5.1).

Triaxis Polio se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda una única inyección de una dosis (0,5 ml), en todos los grupos de edad indicados.

En adolescentes y adultos con un estado de vacunación desconocido o incompleto frente a difteria o tétanos, se puede administrar una dosis de Triaxis Polio como parte de una serie de vacunación para proteger contra la tos ferina y la polio, y en la mayoría de los casos frente a tétanos y difteria.

Una dosis adicional de la vacuna contra la difteria -y tétanos- (dT), se puede administrar un mes más tarde seguida de una tercera dosis de una vacuna contra la difteria o dT 6 meses después de la primera dosis para optimizar la protección contra la enfermedad (ver sección 5.1). El calendario y el número de dosis se deben establecer de acuerdo con las recomendaciones locales.

Triaxis Polio se puede utilizar como vacunación de recuerdo para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis (tos ferina) en intervalos de 5 a 10 años (ver sección 5.1).

Triaxis Polio se puede utilizar en el tratamiento de lesiones con riesgo de enfermedad del tétanos con o sin la administración concomitante de inmunoglobulina antitetánica de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Triaxis Polio se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proporcionar protección pasiva en los recién nacidos frente a pertussis (tos ferina) (ver secciones 4.1, 4.6 y 5.1)

Forma de administración

Se debe administrar una única inyección de una dosis (0,5 ml) de Triaxis Polio por vía intramuscular. El lugar de inyección recomendado es el músculo deltoides.

Triaxis Polio no se debe administrar en la región glútea; no se deben utilizar las vías subcutánea e intradérmica (en casos excepcionales se puede considerar la vía subcutánea; consulte la sección 4.4).

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

- Triaxis Polio no se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida

- a vacunas de difteria, tétanos, pertussis (tos ferina) o poliomielitis
 - a cualquier otro componente de la vacuna (ver sección 6.1)
 - a cualquier componente residual de la fabricación (formaldehído, glutaraldehído, estreptomina, neomicina, polimixina B y albúmina sérica bovina) que se pueden presentar en cantidades traza indetectables.
- Triaxis Polio no se debe administrar a personas que han sufrido una encefalopatía de origen desconocido en los 7 días posteriores a una inmunización previa con una vacuna frente a pertussis (tos ferina).
 - Como ocurre con otras vacunas, Triaxis Polio se debe posponer en personas que sufren una enfermedad aguda febril grave. La presencia de una infección leve (p.e. infección leve de las vías respiratorias altas) no se considera una contraindicación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Triaxis Polio no se debe utilizar para la inmunización primaria.

En cuanto al intervalo entre una dosis de refuerzo de Triaxis Polio y las dosis de refuerzo anteriores de vacunas de difteria y/o tétanos, se deben seguir en general, las recomendaciones oficiales. Los datos clínicos en adultos demostraron que no había una diferencia clínicamente relevante en las tasas de reacciones adversas asociadas con la administración de Triaxis Polio tras 4 semanas, en comparación con al menos 5 años, de la administración previa de una dosis de la vacuna de tétanos y difteria.

Antes de la inmunización

La vacunación debe estar precedida por una revisión de los antecedentes médicos personales (en particular, de vacunaciones previas y de posibles acontecimientos adversos). En personas con antecedentes de reacciones graves o severas en las 48 horas siguientes a la inyección con una vacuna de composición similar, es necesario considerar detenidamente la administración de la vacuna Triaxis Polio.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá estar disponible de manera inmediata, el tratamiento médico y la supervisión adecuados, para el caso de que sucediera una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna.

Si se ha producido el síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas tras la administración de una vacuna previa que contenía toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico, incluyendo Triaxis Polio, se debe basar en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

Triaxis Polio no se debe administrar a personas que tengan un trastorno neurológico progresivo o inestable, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva hasta que se haya establecido una pauta de tratamiento y la enfermedad se haya estabilizado.

Las tasas y la gravedad de los eventos adversos en los receptores del antígeno toxoide tetánico están influenciadas por el número de dosis previas y el nivel de antitoxinas pre-existentes.

La inmunogenicidad de la vacuna podría verse reducida debido a una inmunodeficiencia o a un tratamiento inmunosupresor. Si es factible, se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicha enfermedad o tratamiento. Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas infectadas por el virus del VIH o de

personas con inmunodeficiencia crónica (como p.e SIDA), aun cuando la respuesta de anticuerpos podría ser limitada.

Precauciones de empleo

No administrar por inyección intravascular o intradérmica.

Las inyecciones intramusculares se deben administrar con cuidado a pacientes que sigan un tratamiento anticoagulante o que sufran trastornos de coagulación debido al riesgo de hemorragia.

En estas situaciones y siguiendo las recomendaciones oficiales de administración de Triaxis Polio se puede considerar la administración mediante inyección subcutánea profunda, aunque existe el riesgo de que aumenten las reacciones locales.

Después, o incluso antes, de la administración de vacunas inyectables, incluida Triaxis Polio, se puede producir, síncope (pérdida de conocimiento). Se deben establecer procedimientos para prevenir lesiones por caídas y controlar pérdidas de conocimiento.

Otras consideraciones

Como con cualquier vacuna, la respuesta inmunitaria protectora puede no producirse en todos los vacunados (ver sección 5.1).

Se puede producir un nódulo persistente en el lugar de inyección con todas las vacunas adsorbidas, especialmente si se administran en las capas superficiales del tejido subcutáneo.

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.

Excipientes con efecto conocido

Triaxis Polio contiene 1,01 miligramos de alcohol (etanol) por cada dosis de 0,5 ml. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no provocará efectos apreciables.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Según los resultados de un ensayo clínico realizado en personas de 60 años de edad y mayores, Triaxis Polio puede administrarse de forma concomitante con una dosis de la vacuna inactivada frente a la gripe.

Triaxis Polio se puede administrar de manera concomitante con una dosis de la vacuna frente a la hepatitis B.

En base a los estudios clínicos de uso concomitante, Triaxis Polio se puede administrar con la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) y/o las vacunas polisacáridas conjugadas frente al meningococo (serogrupos A, C, Y y W) (MenACYW) (las tres vacunas de forma concomitante o por pares) (ver sección 4.8) de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se deben usar extremidades distintas como lugar de inyección para la administración concomitante de vacunas inyectables. No se han realizado estudios de interacción con otras vacunas, productos biológicos o medicamentos. Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones más comúnmente aceptadas en las guías

de inmunización, debido a que Triaxis Polio es una vacuna inactivada, puede administrarse de forma concomitante con otras vacunas o inmunoglobulinas en un lugar de inyección distinto.

En el caso de terapia inmunosupresora, consulte la sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Triaxis Polio se puede utilizar durante el segundo o tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver sección 4.2).

Los datos de seguridad de 4 ensayos controlados aleatorizados (310 embarazos), 1 estudio observacional prospectivo (546 embarazos), 5 estudios observacionales retrospectivos (124.810 embarazos), así como los datos de vigilancia pasiva de las mujeres que recibieron Triaxis Polio o Triaxis (Tdap, conteniendo las mismas cantidades de antígenos de tétanos, difteria y pertussis que Triaxis Polio) durante el segundo y el tercer trimestre, no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna durante el embarazo o con el feto/recién nacido. Como con otras vacunas inactivadas, no se espera que la vacunación con Triaxis Polio durante cualquier trimestre del embarazo pueda dañar al feto.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal.

Para obtener información sobre las respuestas inmunitarias a la vacunación durante el embarazo y su eficacia en la prevención de la tos ferina en los niños, véase la sección 5.1.

Lactancia

No se ha evaluado el efecto de la administración de Triaxis Polio durante la lactancia.

Sin embargo, como Triaxis Polio contiene toxoides o antígenos inactivados, no se espera ningún riesgo en el niño lactante. Los beneficios frente al riesgo de administrar Triaxis Polio a mujeres en período de lactancia, se deben evaluar por los profesionales sanitarios.

Fertilidad

Triaxis Polio no se ha evaluado en estudios de fertilidad.

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. La influencia de Triaxis Polio sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos se administró Triaxis Polio a un total de 1.384 personas, incluyendo 390 niños de 3 a 6 años de edad y 994 adolescentes y adultos. Las reacciones notificadas más habitualmente tras la vacunación incluyeron reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón). Normalmente la intensidad de estos signos y síntomas fue leve y se produjeron en las 48 horas siguientes a la vacunación

(En niños de 3 a 6 años, los acontecimientos adversos han sido observados entre las 24 horas y los 7 días siguientes a la vacunación). Todos ellos se resolvieron sin secuelas.

Hubo una tendencia hacia tasas más altas de reacciones locales y sistémicas en adolescentes que en adultos. En ambos grupos de edad, el dolor en el lugar de inyección fue la reacción adversa más común. Las reacciones adversas locales de aparición tardía (p.e. reacción adversa local que tuvo una aparición o incremento en la severidad en los 3 a 14 días post-inmunización), como dolor en el lugar de la inyección, eritema e hinchazón ocurrieron en menos del 1,2%. La mayoría de las reacciones adversas informadas, ocurrieron en las 24 horas posteriores a la vacunación.

El análisis de seguridad del uso concomitante de Triaxis o Triaxis polio administradas con las vacunas MenACYW (Menactra o MenQuadfi) y/o HPV (Gardasil o Gardasil 9) incluyó a 5.122 sujetos sanos de ambos sexos, de entre 10 y 17 años, procedentes de seis ensayos clínicos.

El perfil de seguridad general de Triaxis o Triaxis polio fue similar cuando se administraron las tres vacunas de forma concomitante en comparación con las parejas coadministradas (Triaxis y Menactra o Triaxis/Triaxis polio y Gardasil/Gardasil 9). El perfil de seguridad de Triaxis polio y Gardasil/Gardasil 9 coadministrados fue similar al de Gardasil/Gardasil 9 administrado por separado. En los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia reacciones en el lugar de la inyección (dolor, eritema, hinchazón y hematomas), así como dolor de cabeza, malestar general y mialgia, cuando se administraron las tres vacunas juntas o por pares, en comparación con cuando se administraron por separado. En general, las diferencias observadas en las reacciones en el lugar de la inyección fueron < 10 %, mientras que las diferencias en dolor de cabeza, malestar general y mialgia oscilaron entre < 10 % y < 28 %. La diferencia en las tasas de fiebre entre los estudios clínicos fue < 2 %.

La mayoría de los eventos adversos se notificaron como de intensidad leve a moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se han dividido por grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención:

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	(< $1/10.000$), incluyendo casos individuales
No conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

La tabla 1 presenta las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y también incluye los eventos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso post-comercialización de Triaxis Polio en todo el mundo.

Los acontecimientos adversos en niños se obtuvieron de ensayos clínicos realizados entre los 3 a 5 años de edad y entre los 5 a 6 años de edad. Se presenta la frecuencia más alta de cualquiera de los estudios.

Debido a que los acontecimientos adversos post-comercialización se notifican voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, la categoría de frecuencia “No conocida” se asigna a estos acontecimientos adversos.

Tabla 1: Acontecimientos adversos procedentes de ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización en todo el mundo

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Niños de 3 a 6 años	Adolescentes y adultos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Linfoadenopatía*	
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones anafilácticas, como urticaria, edema facial y disnea*.	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes		Dolor de cabeza
	Frecuentes	Dolor de cabeza	
	No conocida	Convulsiones, síncope vasovagal, Síndrome de Guillain Barré, parálisis facial, Mielitis, Neuritis braquial, parestesia/hipoestesia transitoria del miembro vacunado, mareo*	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	Náuseas
	Frecuentes	Náuseas, Vómitos	Vómitos, Diarrea
	No conocida	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y el sistema subcutáneo	Frecuentes	Erupción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes		Artalgia/hinchazón articular, mialgia
	Frecuentes	Artralgia/hinchazón articular	
	No conocida	Dolor en el miembro vacunado*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga/Astenia, Fiebre†	Fatiga/Astenia, Escalofríos
		Dolor en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección	
	Frecuentes	Irritabilidad, Dermatitis en el lugar de inyección, Hematoma en el lugar de inyección, Prurito en el lugar de inyección	Fiebre †
	No conocida	Malestar§, Palidez*, Hinchazón extensa de las extremidades ‡, Induración en el lugar de inyección*	

* Efectos adversos post-comercialización

† La fiebre se midió como temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ en los grupos de niños y se midió como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en los grupos de adolescentes y adultos

‡ Ver sección c)

§ Se observó a una frecuencia de muy frecuente en adolescentes y adultos, en estudios con Triaxis (componente Tdap de Triaxis Polio, que contiene las mismas cantidades de antígenos de difteria, tétanos y pertussis)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La hinchazón extensa de un miembro que puede extenderse desde el lugar de inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones, frecuentemente asociada con eritema, y a veces con ampollas, se ha notificado tras la administración de Triaxis Polio. La mayoría de estas reacciones aparecieron dentro de las 48 horas tras la vacunación y se resolvieron espontáneamente en un promedio de 4 días sin secuelas.

El riesgo parece depender del número previo de dosis de la vacuna d/DTaP, con un mayor riesgo después de la 4ª y 5ª dosis.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Triaxis Polio en 390 niños entre 3 a 6 años de edad tal y como se presenta en la Tabla 1 deriva de dos ensayos clínicos:

- En un ensayo clínico, 240 niños recibieron la vacuna DTaP a los 3,5 y 12 meses de edad sin recibir una dosis adicional en el segundo año de vida. Estos niños recibieron Triaxis Polio de 5 a 6 años de edad.
- 150 niños recibieron la vacuna DTwP a los 2,3 y 4 meses de edad (sin dosis adicional el segundo año de vida) recibieron Triaxis Polio desde los 3 hasta los 5 años de edad.

En ambos estudios, las tasas de la mayoría de los acontecimientos adversos sistémicos, que se produjeron de los 7 a 10 días posteriores a la vacunación, fueron inferiores al 10%. Solo se notificaron fiebre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) y fatiga en más del 10% de los sujetos de 3 a 6 años. Además, se notificó irritabilidad en más del 10% de los sujetos de 3 a 5 años de edad. (Ver Tabla 1).

Se notificó la hinchazón severa transitoria de la parte superior del brazo en el que se ha administrado la inyección en <1% de los niños de 5 a 6 años.

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 aplica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antibacterianas y antivirales combinadas. Vacuna frente a difteria, tétanos, pertussis (tos ferina) y poliomiелitis.

Código ATC: J07CA02

Ensayos clínicos

Las respuestas inmunes de niños de 3 a 6 años de edad, adolescentes y adultos, un mes después de la vacunación con Triaxis Polio se muestran en la tabla de abajo.

Tabla 2: Respuestas inmunes 4 semanas después de la vacunación con Triaxis Polio

Anticuerpo	Criterio	Niños 3-5 años ¹ (n = 148)	Niños 5-6 años ² (n = 240)	Adultos y Adolescentes ³ (n = 994)
Difteria (SN, UI/ml)	≥0,1	100%	99,4%	92,8%
Tétanos (ELISA, UI/ml o EU/ml) ⁴	≥0,1	100%	99,5%	100%
Pertussis (ELISA, UE/ml)				
Toxide Pertussis		99,3%	91,2%	99,7%
Hemaglutinina filamentosa	≥5 ⁵	99,3%	99,1%	99,9%
Pertactina		100%	100%	99,6%
Fimbrias Tipos 2 y 3		100%	99,5%	99,8%
IPV (Título SN)				
Tipo 1	≥1:8	100%	100%	99,9%
Tipo 2		100%	100%	100%
Tipo 3		100%	100%	100%

ELISA: Enzimo inmunoanálisis de adsorción; UE: Unidades Elisa; IPV: vacuna frente a polio inactivada; UI: unidades internacionales; n: número de participantes que reciben Triaxis Polio; SN: seroneutralización.

¹ Se realizaron los estudios U01-Td5I-303 y U02-Td5I en UK con niños previamente vacunados con DTwP y OPV en 2, 3 y 4 meses de edad.

² El estudio Sueco 5.5 se realizó en Suecia con niños de 5-6 años de edad previamente vacunados con DTaP e IPV a los 3, 5 y 12 meses de edad.

³ Se realizaron los estudios TD9707 y TD9809 en Canadá. En el ensayo TD9809 participaron adolescentes de 11-14 años de edad.

⁴ Las unidades de tétanos difirieron según los ensayos de laboratorio. Los resultados se midieron en UI/ml para el estudio 5.5 Sueco y en UE/ml para el resto de estudios.

^{**5} Niveles de anticuerpos de ≥5 UE/ml se postularon como posibles marcadores subrogados para la protección contra la pertussis por Storsaeter J et al. *Vaccine* 1998;16:1907-16.

El uso de Triaxis Polio en niños de 3 a 6 años está basado en estudios en los que Triaxis Polio se administró como la cuarta dosis (primer refuerzo) de las vacunas frente a difteria, tétanos, pertussis (tos ferina) y poliomieltitis. Se observaron respuestas inmunes robustas después de una única dosis de Triaxis Polio en niños primovacunados tanto con vacunas de pertussis de células enteras (DTwP) y OPV (Estudios en UK: edades de 3-5 años) como con la vacuna de pertussis acelular (DTaP) y IPV (Estudio en Suecia: edades de 5-6 años) durante la infancia.

La seguridad e inmunogenicidad de Triaxis Polio en adultos y adolescentes se mostró comparable a la observada con una dosis única de refuerzo de las vacunas Td adsorbida o Td Polio adsorbida que contenían una cantidad similar de toxoides de tétanos y difteria y de poliovirus inactivados tipo 1, 2 y 3.

La respuesta menor al toxoide diftérico en adultos probablemente reflejó la inclusión de algunos participantes con antecedentes de vacunación inciertos o incompletos.

No se ha establecido la correlación serológica de la protección frente a pertussis (tos ferina). En comparación con los datos de los ensayos de eficacia frente a pertussis *Suecia I*, realizados entre 1992 y 1996, en los que la inmunización primaria con una formulación DTaP para niños de pertussis acelular de Sanofi Pasteur confirmó una eficacia protectora del 85% frente a la enfermedad por pertussis, se considera que Triaxis Polio habría provocado respuestas inmunitarias protectoras en niños, adolescentes, y adultos en ensayos clínicos.

Persistencia de anticuerpos

Se realizaron estudios pivotaes serológicos de seguimiento con Triaxis que proporcionaron datos a los 3, 5 y 10 años, en individuos previamente inmunizados con una sola dosis de refuerzo de Triaxis. La persistencia de la seroprotección a la difteria y al tétanos, y la seropositividad a la pertussis se resume en la Tabla 3.

Tabla 3: Persistencia de las tasas de seroprotección/seropositividad (%) en niños, adolescentes y adultos a los 3, 5 y 10 años después de una dosis de Triaxis (componente Tdap de Triaxis Polio) (Población PPI¹)

		Niños (4-6 años) ²	Adolescentes (11-17 años) ³			Adultos (18-64 años) ³		
Tiempo transcurrido desde la dosis de Triaxis		5 años	3 años	5 años	10 años	3 años	5 años	10 años
Participantes		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136
Anticuerpo		% Seroprotección/Seropositividad						
Difteria (SN, UI/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tétanos (ELISA, UI/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Pertussis (ELISA, EU/ml)	Sero-positivi-dad ⁴							
PT		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA: Enzimo inmunoanálisis de adsorción; UE: Unidades Elisa; IPV: UI: unidades internacionales; N = número de participantes con datos disponibles; PPI: por protocolo de inmunogenicidad; SN: seroneutralización

¹ Participantes elegidos para los cuales los datos de inmunogenicidad estuvieron disponibles para al menos un anticuerpo en un plazo de tiempo especificado.

² El estudio Td508 se realizó en Canadá con niños de 4 a 6 años de edad.

³ El estudio Td506 se realizó en Estados Unidos con adolescentes de 11 a 17 años de edad y adultos de 18 a 64 años de edad.

⁴ Pcentaje de participantes con anticuerpos ≥ 4-5 UE/ml para PT > 3 para FHA y PRN, y ≥ 17 UE/ml para FIM para seguimiento a los 3 años; ≥ 4 UE/ml para PT, PRN y FIM, y ≥ 3 UE/ml para FHA para el seguimiento a los 5 años y 10 años.

Los estudios de seguimiento realizados con Triaxis Polio proporcionaron datos de serología a los 1, 3, 5 y 10 años en individuos previamente inmunizados con una única dosis de refuerzo con Triaxis Polio. La persistencia de la seroprotección para difteria y tétanos, la seropositividad a pertussis y los niveles de anticuerpos seroprotectores (≥ dilución 1:8) para cada poliovirus (tipos 1,2 y 3), se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Persistencia de la seroprotección /Tasas de Seropositividad (%) en niños, adolescentes y adultos en 1, 3, 5 y 10 años después de la administración de 1 dosis (Población ITT¹)

		Niños (3,5-5 años) ²			Adolescentes (11-17 años) ²				Adultos (18-64 años) ²			
Tiempo transcurrido desde la dosis de Triaxis Polio		1 año	3 años	5 años	1 año	3 años	5 years	10 años	1 año	3 años	5 años	10 años
Participantes		N=36-37	N=36	N=38-48	N=64	N=117	N=108	N=97-107	N=32	N=135-136	N=127	N=67-79
Anticuerpo		% Seroprotección/Seropositividad										
Difteria (SN, UI/mL)	≥ 0.1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0.01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8
Tetanos (ELISA, UI/mL)	≥ 0,1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Pertussis (ELISA, UE/mL)	Sero-positividad ³ ⁴											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, título)	≥ 1:8											
Tipo 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Tipo 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Tipo 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA: Enzimo inmunoanálisis de adsorción; UE: Unidades Elisa; IPV: vacuna frente a polio inactivada; ITT: intención de tratar; UI: unidades internacionales; N: número de participantes con datos disponibles; NA: no analizados; SN: seroneutralización.

¹ población ITT: Estudio U01-Td5I-303-LT: Participantes elegidos para los cuales los datos de inmunogenicidad estuvieron disponibles para al menos un anticuerpo en un determinado plazo de tiempo y en el año 5. Estudio TD9707-LT: Participantes elegidos para los cuales los datos de inmunogenicidad estuvieron disponibles para al menos un anticuerpo en un plazo de tiempo especificado.

² Estudio U01-Td5I-303-LT realizado en UK con niños de 3,5 a 5 años de edad; Estudio TD9707-LT realizado en Canadá con adolescentes de 11 a 17 años de edad y adultos de 18 a 64 años de edad.

³ Para U01-Td5I-303-LT: porcentaje de participantes con anticuerpos > 5 UE/ml para PT, ≥ 3 para FHA y ≥ 4 para PRN y para FIM durante 1 año de seguimiento; ≥ 4 UE/ml para PT, FIM y PRN, y ≥ 3 UE/ml para FHA durante 3 y 5 años de seguimiento.

⁴ Para TD9707-LT: porcentaje de participantes con anticuerpos > 5 UE/ml para PT, ≥ 3 para FHA y ≥ 4 para PRN y para FIM en cualquier punto temporal excepto 10 años; ≥ 4 UE/ml para PT, FIM y PRN y ≥ 3 UE/ml para FHA durante un seguimiento de 10 años.

Inmunogenicidad después de la vacunación de refuerzo

Se ha evaluado la inmunogenicidad de Triaxis después de la vacunación de refuerzo 10 años después de una dosis previa de Triaxis o Triaxis Polio. Un mes después de la vacunación ≥ 98,5% de los participantes en el estudio, alcanzaron niveles de anticuerpos seroprotectores (≥ 0,1 UI/ml) para difteria y tétanos, y ≥ 84% desarrollaron respuestas a la dosis de refuerzo a los antígenos de pertussis. (Se determinó una respuesta a la dosis de refuerzo de pertussis como una concentración de anticuerpos después de la vacunación ≥ 4 veces al LLOQ (Límite de cuantificación más bajo) si el nivel pre-vacunación fue < LLOQ, ≥ 4 veces al LLOQ, o ≥ 2 veces el nivel antes de la vacunación si este era ≥ 4 veces el LLOQ).

Basándonos en los datos de seguimiento serológico y vacunación de refuerzo, Triaxis Polio se puede utilizar en lugar de una vacuna dT o de una vacuna dT-IPV para la inmunización de refuerzo de pertussis junto a difteria, tétanos y polio.

Immunogenicidad en sujetos naïve

Después de la administración de una dosis de Triaxis Polio a 330 adultos ≥ 40 años de edad que no habían recibido ninguna vacuna frente a difteria y tétanos en los últimos 20 años:

- $\geq 95.8\%$ de los adultos fueron seropositivos (≥ 5 UI/ml) para anticuerpos a todas las vacunas que contienen antígenos de pertussis.
- 82.4% y 92.7% fueron seroprottegidos frente a difteria en un umbral de $\geq 0,1$ y $\geq 0,01$ UI/ml, respectivamente,
- 98.5% y 99.7% fueron seroprottegidos frente a tétanos en un umbral de $\geq 0,1$ y $\geq 0,01$ UI/ml, respectivamente,
- $\geq 98.8\%$ fueron seroprottegidos frente a polio (tipos 1, 2 y 3) en un umbral de $\geq 1:8$ dilución.

Después de la administración de dos dosis adicionales de una vacuna que contiene difteria-tétanos- y polio a 316 sujetos, de uno a seis meses después de la primera dosis, las tasas de seroprotección frente a la difteria fueron del 94.6% y 100% ($\geq 0,1$ y $\geq 0,01$ UI/ml, respectivamente), frente al tétanos 100% ($\geq 0,1$ UI/ml), y frente a polio (tipos 1, 2 y 3) 100% ($\geq 1:8$ dilución) (ver Tabla 4).

Tabla 5: Estado inmune serológico (tasas de seroprotección/serorespuesta y GMC/GMT) antes de la vacunación y después de cada dosis de un calendario de 3 dosis de vacunación que incluye Triaxis Polio (Dosis 1) seguido de 2 dosis de REVAXIS® 1 y 6 meses después (Dosis 2 y 3) en sujetos vacunados según el protocolo (FAS)

Antígeno	Criterio	Pre-vacunación	Post-dosis 1 REPEVAX®	Post-dosis 2 REVAXIS®	Post-dosis 3 REVAXIS®
		N=330	N=330	N=325	N=316
Difteria (SN, UI/ml)	GMC	0.059	0.813	1.373	1.489
	IC 95%	[0.046; 0.077]	[0.624; 1.059]	[1.100; 1.715]	[1.262; 1.757]
	≥0.1	44.5%	82.4%	90.5%	94.6%
	IC 95%	[39.1; 50.1]	[77.9; 86.4]	[86.7; 93.4]	[91.5; 96.8]
Tétanos (ELISA, UI/ml)	GMC	0.48	6.82	7.60	5.46
	IC 95%	[0.39;0.60]	[5.92;7.87]	[6.77;8.52]	[5.01;5.96]
	≥0.1	81.2%	98.5%	100%	100%
	IC 95%	[76.6; 85.3]	[96.5; 99.5]	[98.9; 100]	[98.8; 100]
Tétanos (ELISA, UI/ml)	GMC	0.48	6.82	7.60	5.46
	IC 95%	[0.39;0.60]	[5.92;7.87]	[6.77;8.52]	[5.01;5.96]
	≥0.01	92.4%	99.7%	100%	100%
	IC 95%	[89.0; 95.0]	[98.3; 100]	[98.9; 100]	[98.8; 100]
Poliomielitis (SN, 1/dil)					
Tipo 1	GMT	162.6	2869.0	2320.2	1601.9
	IC 95%	[133.6; 198.0]	[2432.9; 3383.4]	[2010.9; 2677.0]	[1425.4; 1800.3]
	≥8	93.3%	99.4%	100%	100%
Tipo 2	GMT	164.5	3829.7	3256.0	2107.2
	IC 95%	[137.6;196.8]	[3258.5;4501.1]	[2818.2;3761.7]	[1855.7;2392.8]
	≥8	95.5%	100%	100%	100%
Tipo 3	GMT	69.0	5011.4	3615.6	2125.8
	IC 95%	[56.9; 83.6]	[4177.4; 6012.0]	[3100.5; 4216.4]	[1875.5; 2409.6]
	≥8	89.1%	98.8%	99.7%	100%
Pertussis (ELISA, UE/ml)					
PT	GMC	7.7	41.3		
	IC 95%	[6.8; 8.7]	[36.7; 46.5]		
	≥5	-	96.3%	-	-
FHA	GMC	28.5	186.7		
	IC 95%	[25.5; 31.8]	[169.6; 205.6]		
	≥5	-	100%	-	-
PRN	GMC	7.7	328.6		
	IC 95%	[6.7; 8.9]	[273.0; 395.6]		
	≥5	-	99.4%	-	-
FIM	GMC	6.1	149.6		
	IC 95%	[5.2; 7.1]	[123.6; 181.0]		
	≥5	-	95.8%	-	-

GMC: Media geométrica de concentraciones de anticuerpos; GMT: Media geométrica de la titulación de anticuerpos; IC: Intervalo de confianza; SN: seroneutralización; ELISA Enzimo inmunoanálisis de adsorción; dil: dilución

FAS: Conjunto de análisis completo: incluye a todos los sujetos que recibieron la dosis de la vacuna del estudio y para quienes estaba disponible la evaluación de inmunogenicidad posterior a la vacunación

Inmunogenicidad en mujeres embarazadas

La respuesta de los anticuerpos frente a la tos ferina en las mujeres embarazadas es generalmente similar a la de las mujeres no embarazadas. La vacunación durante el segundo o tercer trimestre del embarazo es óptima para la transferencia de anticuerpos al feto en desarrollo.

Inmunogenicidad frente a la tos ferina en niños (<3 meses de edad) nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

Los datos de 2 ensayos controlados aleatorios publicados demuestran mayores concentraciones de anticuerpos frente a la tos ferina al nacimiento y a los 2 meses de edad, (es decir, antes del inicio de sus vacunaciones primarias) en los niños de las mujeres vacunadas con Triaxis durante el embarazo en comparación con los niños de las mujeres no vacunadas frente a la tos ferina durante el embarazo.

En el primer estudio, 33 mujeres embarazadas recibieron Triaxis y 15 recibieron placebo salino entre las 30 y 32 semanas de gestación. La media geométrica de concentraciones de anticuerpos (GMC) en EU/ml de los anticuerpos antitosferina frente a los antígenos PT, FHA, PRN y FIM en los niños de las mujeres vacunadas fueron, respectivamente, de 68,8, 234,2, 226,8 y 1867,0 al nacimiento, y de 20,6, 99,1, 75,7 y 510,4 a los 2 meses de edad. En los niños del grupo control, los GMC correspondientes fueron 14,0, 25,1, 14,4 y 48,5 al nacimiento, y 5,3, 6,6, 5,2 y 12,0 a los 2 meses. Las tasas de GMC (Triaxis/grupo control) fueron de 4,9, 9,3, 15,8 y 38,5 al nacer, y de 3,9, 15,0, 14,6 y 42,5 a los 2 meses.

En el segundo estudio, 134 mujeres embarazadas recibieron Triaxis y 138 recibieron una vacuna de control frente al tétanos y la difteria a una edad gestacional media de 34,5 semanas. Los GMC (UE/ml) para los anticuerpos anti-tosferina frente a los antígenos PT, FHA, PRN y FIM en los niños de las mujeres vacunadas fueron, respectivamente, de 54,2, 184,2, 294,1 y 939,6 al nacimiento, y de 14,1, 51,0, 76,8 y 220,0 a los 2 meses de edad. En los niños del grupo control, los GMC correspondientes fueron 9,5, 21,4, 11,2 y 31,5 al nacimiento, y 3,6, 6,1, 4,4 y 9,0 a los 2 meses. Los ratios de GMC (Triaxis/grupo control) fueron de 5,7, 8,6, 26,3 y 29,8 al nacer, y de 3,9, 8,4, 17,5 y 24,4 a los 2 meses.

Estas concentraciones de anticuerpos más elevadas deberían proporcionar inmunidad pasiva frente a la tos ferina en el niño durante los primeros 2 o 3 meses de vida, como han demostrado los estudios de eficacia observacional.

Inmunogenicidad en niños pequeños nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

En el caso de los niños de mujeres vacunadas con Triaxis o Triaxis Polio durante el embarazo, se evaluó la inmunogenicidad de la vacunación infantil sistemática en varios estudios publicados. Se evaluaron los datos sobre la respuesta del niño a los antígenos de la tos ferina y de otros tipos de tos ferina durante el primer año de vida.

Los anticuerpos maternos derivados de la vacunación con Triaxis o Triaxis Polio en el embarazo pueden estar asociados con la atenuación de la respuesta inmunitaria del niño a la inmunización activa frente a la tos ferina. Basándose en los estudios epidemiológicos actuales, esta atenuación puede no tener relevancia clínica.

Los datos de varios estudios no mostraron ninguna atenuación clínicamente relevante de la vacunación en el embarazo con Triaxis o Triaxis Polio y las respuestas de los lactantes o niños pequeños a los antígenos de difteria, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b, poliovirus inactivado o neumococo.

Eficacia frente a la tos ferina en recién nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

La efectividad de la vacuna en los primeros 2-3 meses de vida de los recién nacidos de mujeres vacunadas frente a la tos ferina durante el tercer trimestre del embarazo se ha evaluado en 3 estudios observacionales. La efectividad global es superior al 90%.

Tabla 6: Efectividad de la vacuna (EV) frente a la enfermedad por pertussis (tos ferina) en lactantes más pequeños de madres vacunadas durante el embarazo con Triaxis o Triaxis Polio en 3 estudios retrospectivos.

Ubicación del estudio	Vacuna	EV (IC 95%)	Método de estimación de EV	Período de seguimiento del lactante
UK	Repevax	93% (81, 97)	Casos y controles no pareados	2 meses
US	Triaxis*	91,4% (19,5, 99,1)	Modelo de regresión en cohortes	2 meses
UK	Repevax	93% (89, 95)	Selección (cobertura-caso)	3 meses

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron riesgo especial para humanos basados en los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fenoxietanol
 Etanol
 Polisorbato 80
 Agua para preparaciones inyectables
 Para adyuvante, ver sección 2

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, Triaxis Polio no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
 No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado.
 Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas hasta 25°C durante 72 horas. Al final de este período, Triaxis Polio se debe usar o desechar. Estos datos están destinados únicamente a guiar a los profesionales de la salud en caso de desviación temporal de la temperatura.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio) con un tapón del émbolo (elastómero de clorobutilo) sin aguja, con un tapón en el extremo (elastómero de isopreno-bromobutilo sintético) - envases de 1, 10 o 20.

0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio) con un tapón del émbolo (elastómero de clorobutilo), sin aguja, con un tapón en el extremo (elastómero de isopreno-bromobutilo sintético) y 1 o 2 agujas separadas - envases de 1 o 10.

Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso

Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y/o decoloración antes de su administración. En el caso de observarlos, desechar el producto.

El aspecto normal de la vacuna es una suspensión blanca, turbia y uniforme, que puede sedimentarse durante la conservación. Agite bien la jeringa precargada para distribuir la suspensión de manera uniforme antes de administrar la vacuna.

Para jeringas sin agujas, la aguja se debe ajustar firmemente en el extremo de la jeringa precargada mediante un giro de 90 grados.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

No se debe volver a colocar el tapón a las agujas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84.886

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/Febrero/2020

Fecha de renovación de la autorización: 22/Marzo/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025