

**FluQuadri™
Suspensión inyectable (multidosis)**

**Vacuna Antiinfluenza Tetravalente de virus fraccionados Tipos A y B
Fórmula 2022**

1. INDICACIONES Y USO

FluQuadri™ (Vacuna Antiinfluenza Tetravalente) es una vacuna indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad gripal causada por los virus de la gripe del subtipo A y del B contenidos en la vacuna.

FluQuadri™ está aprobada para su uso en personas a partir de los 6 meses de edad.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Solo para uso intramuscular:**

2.1 Dosis y calendario

Las dosis y el calendario FluQuadri™ se presentan en la [Tabla 1](#).

Antes de la vacunación, consulte siempre las recomendaciones anuales vigentes del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización sobre la prevención y el control de la influenza.

Tabla 1: Dosis y calendario para la vacuna FluQuadri™

Edad	Estado de vacunación	Dosis	Calendario
6 meses a 35 meses	No vacunado previamente con la vacuna contra la influenza o historial de vacunación desconocido.	Dos dosis, ya sea 0,25 mL o 0,5 mL ^a	Administrar con al menos 4 semanas de diferencia
	Previamente vacunado con vacuna contra la gripe	Una o dos dosis ^b ya sea de 0,25 mL o 0,5 mL ^a	Si son dos dosis, administrar con al menos 4 semanas de diferencia
36 meses a 8 años	No vacunado previamente con la vacuna contra la influenza o historial de vacunación desconocido	Dos dosis de 0,5 mL	Administrar con al menos 4 semanas de diferencia.
	Previamente vacunado con vacuna contra la gripe	Una o dos dosis de 0,5 mL ^b	Si son dos dosis, administrar con al menos 4 semanas de diferencia
9 años y mayores	-	Una dosis de 0,5 mL	-

	FICHA TÉCNICA
--	----------------------

^aEl programa puede completarse como dos dosis de 0,25 mL con ≥ 4 semanas de diferencia, dos dosis de 0,5 mL con ≥ 4 semanas de diferencia o cualquier combinación de 2 dosis (0,25 mL o 0,5 mL) administradas con ≥ 4 semanas de diferencia.

^bPara determinar si se requieren 1 o 2 dosis, consulte las recomendaciones anuales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización sobre la prevención y el control de la influenza.

“-”Indica que la información no es aplicable.

2.2 Administración

Los productos farmacéuticos parenterales deben Inspeccionarse visualmente en busca de partículas y/o decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si existe cualquiera de estos defectos o condiciones, no se debe administrar FluQuadri™.

Antes de administrar una dosis de vacuna, agite la jeringa precargada o el vial multidosis. Utilice una aguja y una jeringa estériles separadas para cada dosis extraída del vial multidosis. Se pueden extraer un máximo de diez dosis del vial multidosis.

Los sitios preferidos para la inyección intramuscular son la cara anterolateral del muslo en los bebés de 6 a 11 meses de edad, la cara anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si la masa muscular es la adecuada) en personas de 12 meses a 35 meses de edad, o el músculo deltoides en las personas ≥ 36 meses de edad. La vacuna no debe inyectarse en el área de los glúteos o áreas donde pueda haber un tronco nervioso importante.

No administrar este producto por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

FluQuadri™ no debe combinarse mediante reconstitución ni mezclarse con ninguna otra vacuna.

3. FORMAS DE DOSIS Y PRESENTACIÓN

FluQuadri™ es una suspensión inyectable.

FluQuadri™ se suministra en 1 presentación:

- 1) Vial multidosis, 5 mL para personas de 6 meses y mayores.

4. CONTRAINDICACIONES

No administrar de FluQuadri™ a ninguna persona con antecedentes de una reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna [*Consulte Descripción*], incluida la proteína de huevo, o a una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de Guillain-Barré

La vacuna contra la influenza porcina de 1976 se asoció con un riesgo elevado de síndrome de Guillain-Barré (SGB). La evidencia de una relación causal de SGB con otras vacunas contra la influenza no es concluyente; si existe un exceso de riesgo, probablemente sea un poco más de 1 caso adicional por 1 millón de personas vacunadas. (Consulte ref. 1) Si el SGB ha ocurrido dentro de las 6 semanas posteriores a la vacunación anterior contra la influenza, FluQuadri™ debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales.

5.2 Prevención y manejo de reacciones alérgicas

Debe estar disponible el tratamiento y la supervisión médica adecuada para manejar posibles reacciones anafilácticas luego de la administración de FluQuadri™.

5.3 Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri™ a personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

5.4 Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que la vacunación con FluQuadri™ no proteja a todos los receptores.

5.5 Síncope

Se ha notificado síncope (desmayo) después de la vacunación con FluQuadri™. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por desmayo.

6. REACCIONES ADVERSAS

Esta sección resume los datos obtenidos de los estudios clínicos con FluQuadri™.

En niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron una dosis de 0,25 mL de FluQuadri™ en el Estudio 1 (NCT01240746, consulte <http://clinicaltrials.gov>), las reacciones más comunes (≥ 10 %) en el lugar de la inyección fueron dolor (57 %)ª o sensibilidad (54%)^b, eritema (37%) e hinchazón (22%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron irritabilidad (54 %)ª, llanto anormal (41 %)ª, malestar general (38 %)ª, somnolencia (38 %)ª, pérdida de apetito (32 %)ª, mialgia (27 %)ª, vómitos (15%)ª y fiebre (14%). En niños de 3 a 8 años de edad, las reacciones más comunes (≥ 10 %) en el lugar de la inyección fueron dolor (67 %), eritema (34 %) e hinchazón (25 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron mialgia (39 %), malestar general (32 %) y dolor de cabeza (23 %). En adultos mayores de 18 años, la reacción más común (≥ 10 %) en el lugar de la inyección fue dolor (47 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron mialgia (24 %), dolor de cabeza (16 %) y malestar general (11 %). En adultos de 65 años de edad y mayores, la reacción más común (≥ 10 %) en el lugar de la inyección fue dolor (33 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron mialgia (18 %), dolor de cabeza (13 %) y malestar (11 %).

ªEvaluado en niños de 24 a 35 meses de edad

^bEvaluado en niños de 6 a 23 meses de edad

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los ensayos clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Niños de 6 meses a 8 años de edad

El estudio 1 (NCT01240746, consulte <http://clinicaltrials.gov>) fue un estudio de inmunogenicidad y seguridad multicéntrico, simple ciego, aleatorizado y con control activo realizado en los EE. UU. En este estudio, los niños de 6 a 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de Fluzone Quadrivalent o una de las dos formulaciones de una vacuna contra la influenza trivalente de comparación (TIV-1 o TIV-2), y los niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de Fluzone Quadrivalent, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus tipo B en Fluzone Quadrivalent (un virus tipo B del linaje Victoria o un virus tipo B del linaje Yamagata). Para los participantes que recibieron dos dosis, las dosis se administraron con aproximadamente 4 semanas de diferencia. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad. Entre los participantes de 6 meses a 8 años de edad en los tres grupos de vacuna combinados, el 49,3 % eran Mujeres (Fluzone Quadrivalent, 49,2 %; TIV-1, 49,8 %; TIV-2, 49,4 %), 58,4 % Caucásicos (Fluzone Quadrivalent, 58,4 %; TIV-1, 58,9%; TIV-2, 57,8%), 20,2% Negros (Fluzone Quadrivalent, 20,5%; TIV-1, 19,9%; TIV-2, 19,1%), 14,1% Hispanos (Fluzone Quadrivalent, 14,3 %; TIV-1, 13,2%; TIV-2, 14,7%) y 7,3% eran de otros grupos raciales/étnicos (Fluzone Quadrivalent, 6,8%; TIV-1, 8,0%; TIV-2, 8,5%). La Tabla 2 y la Tabla 3 resumen las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de inyección solicitadas notificadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación a través de tarjetas de diario. Los participantes fueron monitoreados en busca de eventos adversos no solicitados durante 28 días después de cada dosis y eventos adversos graves (EAG) durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

Tabla 2: Estudio 1^a: Porcentaje de Reacciones Adversas Sistémicas y en el Lugar de la Inyección Solicitadas dentro de los 7 Días Posteriores a la Vacunación en Niños de 6 Meses a 35 Meses de Edad (Conjunto de Análisis de Seguridad)^b

	FluQuadri TM c, d (N ^g =1223)			TIV-1 ^{d, e} (B Victoria) (N ^g =310)			TIV-2 ^{d, f} (B Yamagata) (N ^g =308)		
	Ningún (%)	Grado 2 ^h (%)	Grado 3 ⁱ (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^h (%)	Grado 3 ⁱ (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^h (%)	Grado 3 ⁱ (%)
Sitio de inyección- Reacciones adversas									
Dolor^j	57,0	10,2	1,0	52,3	11,5	0,8	50,3	5,4	2,7
Sensibilidad^k	54,1	11,3	1,9	48,4	8,2	1,9	49,7	10,3	0,0
Eritema	37,3	1,5	0,2	32,9	1,0	0,0	33,3	1,0	0,0

FICHA TÉCNICA

	FluQuadri™ ^{c, d} (N ^g =1223)			TIV-1 ^{d, e} (B Victoria) (N ^g =310)			TIV-2 ^{d, f} (B Yamagata) (N ^g =308)		
	Ningún (%)	Grado 2 ^h (%)	Grado 3 ⁱ (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^h (%)	Grado 3 ⁱ (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^h (%)	Grado 3 ⁱ (%)
Hinchazón	21,6	0,8	0,2	19,7	1,0	0,0	17,3	0,0	0,0
Reacciones adversas sistémicas									
Fiebre (≥100,4°F) ^l	14,3	5,5	2,1	16,0	6,6	1,7	13,0	4,1	2,0
Malestar ^j	38,1	14,5	4,6	35,2	14,8	4,7	32,4	12,8	6,8
Mialgia ^j	26,7	6,6	1,9	26,6	9,4	1,6	25,0	6,8	2,7
Dolor de cabeza ^j	8,9	2,5	0,6	9,4	3,9	0,0	12,2	4,7	0,0
Irritabilidad ^k	54,0	26,4	3,2	52,8	20,1	3,1	53,5	22,9	2,8
Llanto anormal ^k	41,2	12,3	3,3	36,5	8,2	1,9	29,9	10,4	2,1
Somnolencia ^k	37,7	8,4	1,3	32,1	3,8	0,6	31,9	5,6	0,7
Pérdida de apetito ^k	32,3	9,1	1,8	33,3	5,7	1,9	25,0	8,3	0,7
Vómitos ^k	14,8	6,2	1,0	11,3	4,4	0,6	13,9	6,3	0,0

^aNCT01240746

^bEl conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio

^cFluzone Quadrivalent (0,25 mL) que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^dLos participantes recibieron 1 o 2 dosis según las recomendaciones del ACIP

^e2010-2011 Fluzone TIV (0,25 mL) que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^fTIV en investigación (0,25 ml) que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

^gN es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad

^hGrado 2 - Dolor en el lugar de la inyección: lo suficientemente molesto como para interferir con el comportamiento o las actividades normales; Sensibilidad en el lugar de la inyección: llantos y protestas cuando se toca el lugar de la inyección; Eritema en el lugar de la inyección, Hinchazón en el lugar de la inyección: ≥2,5 cm a <5 cm; Fiebre: >101,3°F a ≤103,1°F (6 meses a 23 meses); ≥101,2°F a ≤102,0°F (24 meses a 35 meses); Malestar, mialgia y dolor de cabeza: alguna interferencia con la actividad; Irritabilidad: requiere mayor atención; Llanto anormal: 1 a 3 horas; Somnolencia: falta de interés por el entorno o no se despertó para alimentarse/comer; Pérdida de apetito: omitir 1 o 2 tomas/comidas por completo; Vómitos: 2 a 5 episodios por 24 horas:

ⁱGrado 3 - Dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales; Sensibilidad en el lugar de la inyección: llora cuando se mueve la extremidad inyectada o se reduce el movimiento de la extremidad inyectada; Eritema en el lugar de la inyección, Inflamación en el lugar de la inyección: ≥5 cm; Fiebre: >103,1°F (6 meses a 23 meses); ≥102,1°F (24 meses a 35 meses); Malestar general, mialgia y dolor de cabeza: Significativo; impide la actividad diaria; Irritabilidad: inconsolable; Llanto anormal: >3 horas; Somnolencia: dormir la mayor parte del tiempo o dificultad para despertarse; Pérdida de apetito: rechaza ≥3 alimentos/comidas o rechaza la mayoría de los alimentos/comidas; Vómitos: ≥6 episodios por 24 horas o que requieren hidratación parenteral

^jEvaluado en niños de 24 a 35 meses de edad

^kEvaluado en niños de 6 a 23 meses de edad

^lFiebre medida por cualquier vía

FICHA TÉCNICA

Tabla 3: Estudio 1^a: Porcentaje de Reacciones Adversas Sistémicas y en el Lugar de la Inyección Solicitadas dentro de los 7 Días Posteriores a la Vacunación en Niños de 3 a 8 Años de Edad (Conjunto de Análisis de Seguridad)^b

	Fluzone Quadrivalent ^c (N ^f =1669)			TIV-1 ^d (B Victoria) (N ^f =424)			TIV-2 ^e (B Yamagata) (N ^f =413)		
	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)
Sitio de inyección- Reacciones adversas									
Dolor	66,6	15,8	2,1	64,6	9,5	2,0	63,8	11,6	2,8
Eritema	34,1	2,9	1,8	36,8	3,4	1,2	35,2	2,5	1,8
Hinchazón	24,8	2,8	1,4	25,4	1,5	1,2	25,9	2,5	1,8
Reacciones adversas sistémicas									
Fiebre (≥100,4°F)ⁱ	7,0	2,1	2,1	7,1	2,2	1,2	7,6	2,8	0,8
Dolor de cabeza	23,1	6,8	2,2	21,2	5,1	2,7	24,4	7,5	2,0
Malestar	31,9	11,2	5,5	32,8	11,4	5,6	33,4	10,8	5,0
Mialgia	38,6	12,2	3,3	34,1	9,0	2,7	38,4	11,1	2,8

^aNCT01240746

^b El conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio

^c FluQuadriTM que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^d 2010-2011 Fluzone TIV que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^e TIV en investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

^f N es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad

^g Grado 2 - Dolor en el lugar de la inyección: lo suficientemente molesto como para interferir con el comportamiento o las actividades normales; Eritema en el lugar de la inyección, Hinchazón en el lugar de la inyección: ≥2,5 cm a <5 cm; Fiebre: ≥101,2°F a ≤102,0°F; Dolor de cabeza, malestar general y mialgia: alguna interferencia con la actividad

^h Grado 3 - Dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales; Eritema en el lugar de la inyección, Inflamación en el lugar de la inyección: ≥5 cm; Fiebre: ≥102,1°F; Dolor de cabeza, malestar general y mialgia: significativo; impide la actividad diaria

ⁱ Fiebre medida por cualquier vía

Entre los niños de 6 meses a 8 años de edad, se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 1360 (47,0%) receptores en el grupo FluQuadriTM, 352 (48,0%) receptores en el grupo TIV-1 y 346 (48,0%) receptores en el grupo TIV-2. Los eventos adversos no graves no solicitados informados con mayor frecuencia fueron tos, vómitos y pirexia. Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6 %) receptores del grupo FluQuadriTM, 4 (0,5 %) receptores del grupo TIV-1 y 4 (0,6 %) receptores del grupo TIV-2 experimentaron al menos un EAG. A lo largo del período de estudio, un total de 41 (1,4 %) receptores del grupo FluQuadriTM, 7 (1,0 %) receptores del grupo TIV-1 y 14 (1,9 %) receptores del grupo TIV-2 experimentaron al menos un EAG. Se consideró que tres EAGs estaban posiblemente relacionados con la vacunación: crup en un receptor de FluQuadriTM y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2.

FICHA TÉCNICA

Dosis de 0,5 mL de FluQuadri™ en niños de 6 meses a 35 meses de edad

El estudio 2 (NCT02915302 consulte <http://clinicaltrials.gov>) fue un estudio de seguridad e inmunogenicidad multicéntrico, aleatorizado, ciego para el observador, de 2 brazos, realizado en los EE. UU. En este estudio, 1950 niños de 6 meses a 35 meses de edad fueron asignados al azar para recibir FluQuadri™ administrado en un volumen de 0,25 mL (Grupo 1) o 0,5 mL (Grupo 2). Para los participantes recomendados para recibir dos dosis de la vacuna contra la influenza según la guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, se administró la misma dosis 4 semanas después de la primera. El conjunto de análisis de seguridad incluyó a 1941 participantes que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna del estudio. De estos participantes, el 49,7 % eran mujeres, el 74,3 % eran caucásicos, el 19,2 % eran negros, el 6,5 % eran de otros grupos raciales y el 22,0 % eran hispanos/latinos.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas informadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación a través de tarjetas de diario para los volúmenes de 0,25 mL y 0,5 mL de FluQuadri™ en niños de 6 meses a 35 meses de edad.

Tabla 4: Estudio 2^a: Porcentaje de Reacciones Adversas Sistémicas y en el Lugar de la Inyección Solicitadas dentro de los 7 Días Posteriores a la Vacunación en Niños de 6 Meses hasta los 35 Meses de Edad (Conjunto de Análisis de Seguridad)^b

	FluQuadri™ 0,25 mL ^c (N ^d =949)		FluQuadri™ 0,5 mL ^c (N ^d =992)	
	Ningún (%)	Grado 3 ^e (%)	Ningún (%)	Grado 3 ^e (%)
Sitio de inyección- Reacciones adversas				
Sensibilidad	47,3	1,7	50,4	1,2
Enrojecimiento	23,1	0,0	24,3	0,2
Hinchazón	12,9	0,1	14,7	0,0
Reacciones adversas sistémicas				
Irritabilidad	47,4	3,6	48,6	4,0
Llanto Anormal	33,3	3,1	34,1	2,6
Somnolencia	31,9	2,1	31,3	1,6
Pérdida de Apetito	27,3	1,4	28,3	2,2
Fiebre (≥100,4°F)^f	11,3	0,6	12,2	1,2
Vómitos	10,0	0,4	10,2	0,5

^aNCT02915302

^b El conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio.

^c Los participantes recibieron 1 o 2 dosis según las recomendaciones del ACIP

^d N es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad

^e Grado 3 - Sensibilidad en el lugar de la inyección: llora cuando se mueve la extremidad inyectada o se reduce el movimiento de la extremidad inyectada; enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección: ≥50 mm; Irritabilidad: inconsolable; Llanto anormal: >3 horas; Somnolencia: dormir la mayor parte del tiempo o dificultad para despertarse; Pérdida del apetito: rechaza ≥3 alimentos/comidas o rechaza la mayoría de los alimentos/comidas; Fiebre: >103,1°F; Vómitos: ≥6 episodios por 24 horas o que requieren hidratación parenteral

^f Fiebre medida por cualquier vía

FICHA TÉCNICA

La diferencia en la tasa de fiebre (Grupo 2 menos Grupo 1) fue del 0,84 % (IC del 95 %: -2,13%; 3,80 %), que cumplen el criterio de no inferioridad preespecificado (límite superior del IC del 95 % bilateral de la diferencia en las tasas de fiebre <5 %). Los participantes fueron monitoreados por eventos adversos no solicitados y EAG durante los 28 días posteriores a la vacunación. Se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 417 (44 %) participantes en el Grupo 1 y 394 (40 %) participantes en el Grupo 2. Los eventos adversos no graves no solicitados informados con mayor frecuencia en ambos grupos fueron tos y rinorrea. Se informaron diez EAG durante el período de seguimiento de 28 días: 5 (0,5%) en el Grupo 1 y 5 (0,5%) en el Grupo 2.

Adultos

En el Estudio 3 (NCT00988143, consulte <http://clinicaltrials.gov>), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en los EE. UU., adultos de 18 años de edad y mayores recibieron una dosis de FluQuadri™ o una de dos formulaciones de la vacuna antigripal trivalente de comparación (TIV-1 o TIV-2). Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus tipo B en FluQuadri™ (un virus tipo B del linaje Victoria o un virus tipo B del linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó a 570 destinatarios, la mitad de 18 a 60 años y la otra mitad de 61 años o más. Entre los participantes en los tres grupos de vacunas combinados, el 67,2 % eran Mujeres (FluQuadri™, 68,4 %; TIV-1, 67,9 %; TIV-2, 65,3 %), 88,4 % Caucásicos (FluQuadri™, 91,1 %; TIV-1, 86,8 %; TIV-2, 87,4%), 9,6% Negros (FluQuadri™, 6,8%; TIV-1, 12,1%; TIV-2, 10,0%), 0,4% Hispanos (FluQuadri™, 0,0%; TIV-1, 0,5 %; TIV-2, 0,5%) y 1,7% eran de otros grupos raciales/étnicos (FluQuadri™, 2,1%; TIV-1, 0,5%; TIV-2, 2,2%). La Tabla 5 resume las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas informadas dentro de los 3 días posteriores a la vacunación a través de tarjetas de diario. Los participantes fueron monitoreados por eventos adversos no solicitados y EAG durante los 21 días posteriores a la vacunación.

^a
Tabla 5: Estudio 3 : Porcentaje de Reacciones Adversas Sistémicas y en el Sitio de Inyección Solicitadas dentro de los 3 Días Posteriores a la Vacunación en Adultos de 18 Años de Edad y Mayores (Conjunto de Análisis de Seguridad)^b

	FluQuadri™ ^c (N ^f =190)			TIV-1 ^d (B Victoria) (N ^f =190)			TIV-2 ^e (B Yamagata) (N ^f =190)		
	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)
Sitio de inyección- Reacciones adversas									
Dolor	47,4	6,8	0,5	52,1	7,9	0,5	43,2	6,3	0,0
Eritema	1,1	0,0	0,0	1,6	0,5	0,0	1,6	0,5	0,0
Hinchazón	0,5	0,0	0,0	3,2	0,5	0,0	1,1	0,0	0,0
Endurecimiento	0,5	0,0	0,0	1,6	0,5	0,0	0,5	0,0	0,0
Equimosis	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0
Reacciones adversas sistémicas									
Mialgia	23,7	5,8	0,0	25,3	5,8	0,0	16,8	5,8	0,0
Dolor de cabeza	15,8	3,2	0,5	18,4	6,3	0,5	18,0	4,2	0,0
Malestar	10,5	1,6	1,1	14,7	3,2	1,1	12,1	4,7	0,5
Temblor	2,6	0,5	0,0	5,3	1,1	0,0	3,2	0,5	0,0
Fiebre (≥100,4°F)ⁱ	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	0,0	0,5	0,5	0,0

^aNCT00988143

^bEl conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron la vacuna del estudio

^c FluQuadri™ que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

FICHA TÉCNICA

^d2009-2010 Fluzone TIV que contiene A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^e2008-2009 Fluzone TIV que contiene A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), con licencia

^fN es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad

^gGrado 2 - Dolor en el lugar de la inyección: Cierta interferencia con la actividad; Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección: $\geq 5,1$ a ≤ 10 cm; Fiebre: $\geq 101.2^{\circ}\text{F}$ a $\leq 102.0^{\circ}\text{F}$; Mialgia, dolor de cabeza, malestar general y escalofríos: alguna interferencia con la actividad

^hGrado 3 - Dolor en el lugar de la inyección: significativo; impide la actividad diaria; Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección: > 10 cm; Fiebre: $\geq 102.1^{\circ}\text{F}$; Mialgia, dolor de cabeza, malestar general y escalofríos: significativo; impide la actividad diaria

ⁱFiebre medida por cualquier vía

Se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 33 (17,4 %) receptores del grupo FluQuadri™, 45 (23,7 %) receptores del grupo TIV-1 y 45 (23,7 %) receptores del grupo TIV-2. Los eventos adversos no graves no solicitados informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza, tos y dolor orofaríngeo. En el período de seguimiento, hubo dos EAG, 1 (0,5 %) en el grupo FluQuadri™ y 1 (0,5 %) en el grupo TIV-2.

Adultos geriátricos

En el Estudio 4 (NCT01218646, consulte <http://clinicaltrials.gov>), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego realizado en los EE. UU., adultos de 65 años de edad y mayores recibieron una dosis de FluQuadri™ o una de dos formulaciones de vacuna antigripal trivalente de comparación (TIV-1 o TIV-2). Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus tipo B en FluQuadri™ (un virus tipo B del linaje Victoria o un virus tipo B del linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 destinatarios. Entre los participantes en los tres grupos de vacunas combinados, el 55,7 % eran Mujeres (FluQuadri™ 57,3 %; TIV-1, 56,0 %; TIV-2, 53,8 %), 89,5 % Caucásicos (FluQuadri™, 87,6 %; TIV-1, 89,8 %; TIV-2, 91,1%), 2,2% Negros (FluQuadri™ 4,0%; TIV-1, 1,8%; TIV-2, 0,9%), 7,4% Hispanos (FluQuadri™, 8,4%; TIV-1, 7,6 %; TIV-2, 6,2%) y 0,9% eran de otros grupos raciales/étnicos (FluQuadri™, 0.0%; TIV-1, 0,9%; TIV-2, 1,8%).

La Tabla 6 resume las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas informadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación a través de tarjetas de diario. Los participantes fueron monitoreados por eventos adversos no solicitados y EAG durante los 21 días posteriores a la vacunación.

Tabla 6: Estudio 4^a: Porcentaje de Reacciones Adversas Sistémicas y en el Sitio de Inyección Solicitadas dentro de los 7 Días Posteriores a la Vacunación en Adultos de 65 Años de Edad y Mayores (Conjunto de Análisis de Seguridad)^b

	FluQuadri™ ^c (N ^f =225)			TIV-1 ^d (B Victoria) (N ^f =225)			TIV-2 ^e (B Yamagata) (N ^f =225)		
	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)	Ningún (%)	Grado 2 ^g (%)	Grado 3 ^h (%)
Sitio de inyección- Reacciones adversas									
Dolor	32,6	1,3	0,9	28,6	2,7	0,0	23,1	0,9	0,0
Eritema	2,7	0,9	0,0	1,3	0,0	0,0	1,3	0,4	0,0
Hinchazón	1,8	0,4	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Reacciones adversas sistémicas									
Mialgia	18,3	4,0	0,4	18,3	4,0	0,0	14,2	2,7	0,4
Dolor de cabeza	13,4	1,3	0,4	11,6	1,3	0,0	11,6	1,8	0,4
Malestar	10,7	4,5	0,4	6,3	0,4	0,0	11,6	2,7	0,9
Fiebre ($\geq 100,4^{\circ}\text{F}$)ⁱ	1,3	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,9	0,4	0,4

^aNCT01218646

^bEl conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron la vacuna del estudio

^cFluQuadri™ que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^d2010-2011 Fluzone TIV que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^eTIV en investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

^fN es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad

^gGrado 2 - Dolor en el lugar de la inyección: alguna interferencia con la actividad; Eritema en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección: $\geq 5,1$ a ≤ 10 cm; Fiebre: $\geq 101,2^{\circ}\text{F}$ a $\leq 102,0^{\circ}\text{F}$; Mialgia, dolor de cabeza y malestar general: alguna interferencia con la actividad

^hGrado 3 - Dolor en el lugar de la inyección: significativo; impide la actividad diaria; Eritema en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección: > 10 cm; Fiebre: $\geq 102,1^{\circ}\text{F}$; Mialgia, dolor de cabeza y malestar: significativo; impide la actividad diaria

ⁱFiebre medida por cualquier vía

Se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 28 (12,4%) receptores del grupo Fluzone Quadrivalent, 22 (9,8%) receptores del grupo TIV-1 y 22 (9,8%) receptores del grupo TIV-2. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron dolor orofaríngeo, rinorrea, induración en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Se informaron tres EAG durante el período de seguimiento, 2 (0,9 %) en el grupo TIV-1 y 1 (0,4 %) en el grupo TIV-2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización, esto 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 ó en Sanofi-Aventis: farmacovigilancia.peru@sanofi.com.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos se informaron espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de la formulación de FluQuadri™. Debido a que estos eventos son informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en función de uno o más de los siguientes factores: gravedad, frecuencia de notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone o FluQuadri™.

- *Trastornos de la sangre y el sistema linfático:* Trombocitopenia, linfadenopatía
- *Trastornos del sistema inmunológico:* Anafilaxia, otras reacciones alérgicas/de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema)
- *Trastornos oculares:* Hiperemia ocular
- *Trastornos del sistema nervioso:* Síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluyendo encefalomiелitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- *Trastornos vasculares:* Vasculitis, vasodilatación/rubefacción
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Disnea, tos, sibilancias, opresión en la garganta,

- dolor orofaríngeo, rinorrea
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* Erupción, prurito y síndrome de Stevens-Johnson
- *Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:* Astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- *Desordenes gastrointestinales:* Vómitos

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Sanofi Pasteur Inc. mantiene un registro prospectivo de exposición durante el embarazo para recopilar datos sobre los resultados del embarazo después de la vacunación con FluQuadri™ durante el embarazo. Se alienta a los proveedores de atención médica a inscribir a las mujeres que reciben FluQuadri™ durante el embarazo en el registro de vacunación durante el embarazo de Sanofi Pasteur Inc. llamando a Sanofi-Aventis del Perú S.A.

Resumen de Riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Los datos disponibles con el uso de FluQuadri™ en mujeres embarazadas son insuficientes para informar el riesgo asociado con la vacuna de resultados adversos del desarrollo.

Se realizó un estudio de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en conejas que recibieron una dosis de 0,5 mL/dosis de FluQuadri™ antes del apareamiento y durante la gestación (una dosis única en humanos es de 0,5 mL). Este estudio no reveló efectos adversos para el feto o el desarrollo previo al destete debido a FluQuadri™ [*consulte Datos de animales (8.1)*].

Datos

Datos de Animales: En un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo, a conejas hembra se les administró una dosis de 0,5 mL/dosis de FluQuadri™ mediante inyección intramuscular 24 y 10 días antes de la inseminación, y los días 6, 12 y 27 de gestación (una dosis humana única es de 0,5 mL). No se observaron efectos adversos en el desarrollo previo al destete o malformaciones fetales relacionadas con la vacuna en este estudio.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno y/o Embrionario/Fetal asociado a la Enfermedad

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas con la infección por influenza en comparación con las mujeres no embarazadas. Las mujeres embarazadas que contraen influenza pueden tener un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, incluido el trabajo de parto y el parto prematuros.

7.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No se sabe si FluQuadri™ se excreta en la leche materna. No hay datos disponibles para evaluar los efectos

FluQuadri™ en el lactante o en la producción/excreción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de FluQuadri™ y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por FluQuadri™ o por la afección materna subyacente. Para las vacunas preventivas, la condición materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

7.3 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FluQuadri™ en niños menores de 6 meses.

7.4 Uso geriátrico

La seguridad y la inmunogenicidad de FluQuadri™ se evaluaron en adultos de 65 años de edad y mayores. [Consulte Estudios Clínicos] Las respuestas de anticuerpos a FluQuadri™ son menores en personas ≥ 65 años que en los adultos más jóvenes.

8 DESCRIPCIÓN

FluQuadri (Vacuna Antiinfluenza Tetravalente) para inyección intramuscular es una vacuna contra la influenza inactivada, preparada a partir de virus de la influenza propagados en huevos de gallina embrionados. El líquido alantoideo que contiene el virus se recoge y se inactiva con formaldehído. El virus de la influenza se concentra y purifica en una solución de sacarosa con gradiente de densidad lineal usando una centrífuga de flujo continuo. Luego, el virus se descompone químicamente utilizando un surfactante no iónico, etoxilato de octifenol (Triton[®] X-100), produciendo un “virus dividido”. El virus dividido se purifica aún más y luego se suspende en una solución de cloruro de sodio isotónica tamponada con fosfato de sodio. El proceso para la elaboración de FluQuadri™ utiliza un factor de concentración adicional después del paso de ultrafiltración para obtener una mayor concentración de antígeno de hemaglutinina (HA). Los antígenos de las cuatro cepas incluidas en la vacuna se producen por separado y luego se combinan para obtener la formulación tetravalente.

La suspensión inyectable FluQuadri™ es transparente y de color ligeramente opalescente.

No se emplean antibióticos en la fabricación de FluQuadri™.

La presentación de FluQuadri™ en vial multidosis no están elaboradas con látex natural.

FluQuadri™ está estandarizado de acuerdo con los requisitos del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y está formulado para **contener** HA de cada una de las siguientes cuatro cepas de influenza recomendadas para la temporada de influenza 2022 en el hemisferio sur: A/Victoria/2570/2019 IVR-215 (H1N1), A/Darwin/9/2021 SAN-010 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (linaje B Yamagata) y B/Michigan/01/2021 (un virus similar a B/Austria/1359417/2021, linaje B Victoria). Las cantidades de HA y otros ingredientes por dosis de vacuna se enumeran en la Tabla 7. La jeringa precargada de dosis única (0,5 ml) está formulada sin timerosal ni ningún otro conservante. La presentación en vial multidosis de 5 ml contiene timerosal, un derivado del mercurio, añadido como conservante. Cada dosis de 0,5 ml del vial multidosis contiene 25 mcg de mercurio. Cada dosis de 0,25 ml del vial multidosis contiene 12,5 mcg de mercurio.

FICHA TÉCNICA

Tabla 7: Ingredientes de FluQuadri™

Ingredientes	Cantidad (por dosis)
	FluQuadri™ dosis de 0,5 mL
Principio activo: virus de la gripe fraccionados, cepas inactivadas^a:	60 mcg HA total
A (H1N1)	15 mcg HA
A (H3N2)	15 mcg HA
B (linaje Victoria)	15 mcg HA
B (linaje Yamagata)	15 mcg HA
Otros:	
Solución de cloruro de sodio isotónica tamponada con fosfato de sodio	CS ^b al volumen apropiado
Formaldehído	≤100 mcg
Etoxilato de octilfenol	≤250 mcg
Preservativo	
Timerosal	25 mcg de mercurio

^aSegún los requisitos del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS).

^bCantidad suficiente

9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

9.1 Mecanismo de acción

La enfermedad gripal y sus complicaciones siguen a la infección por el virus de la gripe. La vigilancia global de la influenza identifica variantes antigénicas anuales. Desde 1977, las variantes antigénicas de los virus de influenza A (H1N1 y H3N2) y los virus de la influenza B han estado en circulación mundial. Desde 2001, dos linajes distintos de influenza B (linaje Victoria y Yamagata) han circulado por todo el mundo. La protección contra la infección por el virus de la influenza no se ha correlacionado con un nivel específico de título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) después de la vacunación. Sin embargo, en algunos estudios en humanos, los títulos de anticuerpos $\geq 1:40$ se han asociado con la protección contra la influenza en hasta el 50% de los sujetos. (Consulte ref. 2) (Consulte ref. 3)

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de influenza confieren protección limitada o nula contra otro. Además, es posible que los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la influenza no protejan contra una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. El desarrollo frecuente de variantes antigénicas a través de la deriva antigénica es la base virológica de las epidemias estacionales y la razón del cambio habitual de una o más cepas nuevas en la vacuna antigripal de cada año. Por lo tanto, las vacunas contra la influenza están estandarizadas para contener las hemaglutininas de las cepas del virus de la influenza que se presentan los virus de la influenza que probablemente estén circulando durante la temporada de influenza en el hemisferio para el que está destinada la vacuna.

Se recomienda la vacunación anual con la vacuna contra la influenza porque la inmunidad durante el año posterior a la vacunación disminuye y porque las cepas circulantes del virus de la influenza cambian de un año a otro.

10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

FluQuadri™ no ha sido evaluado por su potencial carcinogénico o mutagénico, o por el deterioro de la fertilidad masculina en animales. La vacunación de conejos hembra con FluQuadri™ no reveló evidencia de alteración de la fertilidad femenina [*consulte Datos de animales (7.1)*].

11 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos de esta sección se obtuvieron en estudios con FluQuadri™

11.1 Inmunogenicidad de FluQuadri™ en niños de 6 meses a 8 años de edad

En el Estudio 1 (NCT01240746) [*consulte Reacciones adversa*], 1419 niños de 6 meses a 35 meses de edad y 2101 niños de 3 años a 8 años de edad se incluyeron en el análisis de inmunogenicidad por protocolo. Los participantes de 6 a 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 ml y los participantes de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 ml de FluQuadri™ TIV-1 o TIV-2. Para los participantes que recibieron dos dosis, las dosis se administraron con aproximadamente 4 semanas de diferencia. La distribución de las características demográficas fue similar a la del conjunto de análisis de seguridad [*consulte Reacciones Adversas*].

Los títulos medios geométricos (GMT) de anticuerpos de HI y las tasas de seroconversión 28 días después de la vacunación con FluQuadri™ no fueron inferiores a los que siguieron a cada TIV para las cuatro cepas, según los criterios preespecificados (*consulte la Tabla 8 y la Tabla 9*).

Tabla 8: Estudio 1^a: No Inferioridad de FluQuadri™ en Relación con la TIV para Cada Cepa según las GMT del Anticuerpo HI a los 28 Días Posteriores a la Vacunación, Personas de 6 Meses a 8 Años de Edad^b (Conjunto de Análisis por Protocolo)^c

Cepa de Antígeno	Fluzone Quadrivalent ^d N ^e =2339	TIV ^f Agrupado N ^e =1181		Relación GMT (IC del 95%) ^g
	GMT	GMT	GMT	
A (H1N1)	1124	1096		1.03 (0.93; 1.14)
A (H3N2)	822	828		0.99 (0.91; 1.08)
	Fluzone Quadrivalent ^d N ^e =2339	TIV-1 ^h (B Victoria) N ^e =582	TIV-2 ⁱ (B Yamagata) N ^e =599	Relación GMT (IC del 95%) ^g
	GMT	GMT	GMT	
B/Brisbane/60/20 08 (B Victoria)	86,1	64,3	(19,5) ^j	1,34 (1,20; 1,50)
B/Florida/04/200 6 (B Yamagata)	61,5	(16,3) ^k	58,3	1,06 (0,94; 1,18)

^aNCT01240746

^bLos participantes de 6 a 35 meses recibieron 1 o 2 dosis (0,25 ml) y los participantes de 3 a 8 años recibieron 1 o 2 dosis (0,5 mL) según la recomendación del ACIP

FICHA TÉCNICA

^cEl conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tuvieron desviaciones del protocolo del estudio

^dFluQuadri™ que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^eN es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

^fEl grupo combinado de TIV incluye participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

^gSe demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de GMT (FluQuadri™ dividido por TIV agrupado para las cepas A, o el TIV que contiene la cepa B correspondiente) era > 0,66

^h2010-2011 Fluzone TIV que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

ⁱTIV en investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

^jTIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

^kTIV-1 no contenía B/Florida/60/2006

Tabla 9: Estudio 1^a: No Inferioridad de Fluzone Quadrivalent en Relación con TIV para Cada Cepa según las Tasas de Seroconversión a los 28 Días Posteriores a la Vacunación, Personas de 6 Meses a 8 Años de Edad^b (Conjunto de Análisis por Protocolo)^c

Cepa de Antígeno	Fluzone Quadrivalent ^d N ^e =2339	TIV ^f agrupado N ^e =1181		Diferencia de tasas de seroconversión (IC del 95 %) ^h
		Seroconversión ^g (%)		
A (H1N1)	92,4	91,4		0,9 (-0,9; 3,0)
A (H3N2)	88,0	84,2		3,8 (1,4; 6,3)
	Fluzone Quadrivalent ^d N ^e =2339	TIV-1 ⁱ (B Victoria) N ^e =582	TIV-2 ^j (B Yamagata) N ^e =599	Diferencia de Tasas de Seroconversión (IC del 95 %) ^h
		Seroconversión ^g (%)		
B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)	71,8	61,1	(20,0) ^k	10,7 (6,4; 15,1)
B/Florida/04/2006 (B Yamagata)	66,1	(17,9) ^l	64,0	2,0 (-2,2; 6,4)

^aNCT01240746

^bLos participantes de 6 a 35 meses recibieron 1 o 2 dosis (0,25 ml) y los participantes de 3 a 8 años recibieron 1 o 2 dosis (0,5 ml) según las recomendaciones del ACIP

^cEl conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tuvieron desviaciones del protocolo del estudio

^dFluQuadri™ que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^eN es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

^fEl grupo combinado de TIV incluye participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

^gSeroconversión: muestras pareadas con título HI previo a la vacunación <1:10 y título posterior a la vacunación ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para participantes con título previo a la vacunación ≥1:10

^hSe demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia en las tasas de seroconversión (FluQuadri™ menos TIV combinada para las cepas A, o la TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >-10 %

ⁱ2010-2011 Fluzone TIV que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^jTIV en investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

^kTIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

^lTIV-1 no contenía B/Florida/04/2006

Los criterios de inmunogenicidad de no inferioridad basados en GMT de anticuerpos HI y tasas de seroconversión también se cumplieron cuando se examinaron los subgrupos de edad (6 meses a <36 meses y 3 años a <9 años). Además, las tasas de seroconversión y GMT de anticuerpos HI después de FluQuadri™ fueron más altas que las que siguieron a TIV para la cepa B no contenida en cada TIV respectivo en función de criterios preespecificados (el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de los

GMT [FluQuadri™ dividido por TIV] >1,5 para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV y el límite inferior de los dos IC del 95 % bilateral de la diferencia de las tasas de seroconversión [FluQuadri™ menos TIV] >10 % para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV).

11.2 Inmunogenicidad de la dosis de 0,5 mL de la vacuna FluQuadri™ en niños de 6 meses a 35 meses

En el Estudio 2 (NCT02915302) [consulte Reacciones Adversas], se incluyeron 1027 niños, de 6 meses a 35 meses de edad, en el análisis de inmunogenicidad por protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar a la del conjunto de análisis de seguridad [consulte Reacciones Adversas].

En este estudio, los niños de 6 a 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL o 0,5 mL de FluQuadri™. Se demostró la no inferioridad de la(s) dosis de 0,5 mL en relación con la(s) dosis de 0,25 mL de FluQuadri™ para las cuatro cepas según criterios preespecificados (límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de GMT entre grupos > 0,667; límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia en las tasas de seroconversión > -10 %). Los cocientes de GMT (dosis de GMT de 0,5 mL dividida por la dosis de GMT de 0,25 mL) para las cepas de linaje A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata fueron 1,42 (IC del 95 %: 1,16; 1,74), 1,48 (IC DEL 95%: 1,21; 1,82), 1,33 (IC del 95%: 1,09; 1,62) y 1,41 (IC del 95%: 1,17; 1,70), respectivamente. Las diferencias en la tasa de seroconversión (SCR) (dosis de SCR0,5 mL menos dosis de SCR0,25 mL) para las cepas A/H1N1, A/H3N2, linaje B Victoria y linaje B Yamagata fueron del 4,6 % (IC del 95 %: -0,4%; 9,6 %), 5,1 % (IC del 95%: 0,4%; 9,8%), 1,3% (IC del 95%: -2,9%; 5,6 %) y 2,6 % (IC del 95%: -1,4%; 6,5%).

11.3 Inmunogenicidad de FluQuadri™ en adultos ≥18 años de edad

En el Estudio 3 (NCT00988143) [consulte Reacciones Adversas], 565 adultos de 18 años de edad y mayores que habían recibido una dosis de FluQuadri™, TIV-1 o TIV-2 se incluyeron en el análisis de inmunogenicidad por protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar a la del conjunto de análisis de seguridad [consulte Reacciones Adversas].

Los GMT del anticuerpo HI 21 días después de la vacunación con FluQuadri™ no fueron inferiores a los que siguieron a cada TIV para las cuatro cepas, según los criterios especificados previamente (consulte la Tabla 10).

Tabla 10: Estudio 3^a: No Inferioridad de FluQuadri™ en Relación con TIV para Cada Cepa según GMT de Anticuerpos HI a los 21 Días Posteriores a la Vacunación, Adultos de 18 Años de Edad y Mayores (Conjunto de Análisis por Protocolo)^b

Cepa de Antígeno	Fluzone Quadrivalent ^c N ^d =190	TIV ^c Agrupado N ^d =375		Relación GMT (IC del 95 %) ^f
	GMT	GMT		
A (H1N1)	161	151		1,06 (0,87; 1,31)
A (H3N2)	304	339		0,90 (0,70; 1,15)
	Fluzone Quadrivalent ^c N ^d =190	TIV-1 ^g (B Victoria) N ^d =187	TIV-2 ^h (B Yamagata) N ^d =188	Relación GMT (IC del 95 %) ^f
	GMT	GMT	GMT	
B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)	101	114	(44,0) ⁱ	0,89 (0,70; 1,12)
B/Florida/04/2006 (B Yamagata)	155	(78,1) ^j	135	1,15 (0,93; 1,42)

^aNCT00988143

^b El conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tuvieron desviaciones del protocolo del estudio

^c FluQuadri™ que contiene A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^d N es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

^e El grupo combinado de TIV incluye participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

^f Se demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de GMT (FluQuadri™ dividido por TIV agrupado para las cepas A, o el TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >2/3

^g 2009-2010 Fluzone TIV que contiene A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^h 2008-2009 Fluzone TIV que contiene A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Uruguay/716/2007 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), con licencia

ⁱ TIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

^j TIV-1 no contenía B/Florida/04/2006

11.4 Inmunogenicidad de FluQuadri™ en adultos geriátricos ≥65 años de edad

En el Estudio 4 (NCT01218646) [*consulte Reacciones Adversas*], se incluyeron 660 adultos de 65 años o más en el análisis de inmunogenicidad por protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar a la del conjunto de análisis de seguridad [*consulte Reacciones Adversas*].

Los GMT del anticuerpo HI 21 días después de la vacunación con FluQuadri™ no fueron inferiores a los que siguieron a la TIV para las cuatro cepas, según los criterios preespecificados (consulte la Tabla 11).

Las tasas de seroconversión 21 días después de FluQuadri™ no fueron inferiores a las que siguieron a TIV para H3N2, B/Brisbane y B/Florida, pero no para H1N1 (consulte la Tabla 12). El GMT de anticuerpos HI después de FluQuadri™ fue más alto que el que siguió a TIV-1 para B/Florida pero no más alto que el que siguió a TIV-2 para B/Brisbane, según criterios preespecificados (el límite inferior del 95 % de 2 caras) CI de la relación de los GMT [FluQuadri™ dividido por TIV] >1,5 para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV). Las tasas de seroconversión después de FluQuadri™ fueron más altas que las que siguieron a TIV para la cepa B no contenida en cada TIV respectiva, en base a criterios preespecificados (el límite inferior de los dos IC del 95 % bilateral de la diferencia de las tasas de seroconversión [FluQuadri™ menos TIV] >10% para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV).

^a

Tabla 11: Estudio 4 : No Inferioridad de FluQuadri™ en Relación con TIV para Cada Cepa según GMT de Anticuerpos HI a los 21 Días Posteriores a la Vacunación, Adultos de 65 Años de Edad y Mayores (Conjunto de Análisis por Protocolo)^b

Cepa de Antígeno	Fluzone Quadrivale nt ^c N ^d =220	TIV ^e Agrupado N ^d =440		Relación GMT (IC del 95 %) ^f
	GMT	GMT		
A (H1N1)	231	270		0,85 (0,67; 1,09)
A (H3N2)	501	324		1,55 (1,25; 1,92)
	Fluzone Quadrivale nt ^c N ^d =220	TIV-1 ^g (B Victoria) N ^d =219	TIV-2 ^h (B Yamagata) N ^d =221	Relación GMT (IC del 95 %) ^f
	GMT	GMT	GMT	
B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)	73,8	57,9	(42,2) ⁱ	1,27 (1,05; 1,55)

FICHA TÉCNICA

B/Florida/04/2006 (B Yamagata)	61,1	(28,5) ^j	54,8	1,11 (0,90; 1,37)
---	------	---------------------	------	----------------------

^aNCT01218646

^bEl conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tuvieron desviaciones del protocolo del estudio

^cFluQuadri™ que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^dN es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

^eEl grupo combinado de TIV incluye participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

^fSe demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de GMT (FluQuadri™ dividido por TIV agrupado para las cepas A, o el TIV que contiene la cepa B correspondiente) era > 0,66

^g2010-2011 Fluzone TIV que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

^hTIV en investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

ⁱTIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

^jTIV-1 no contenía B/Florida/04/2006

Tabla 12: Estudio 4^a: No Inferioridad de FluQuadri™ en Relación con la TIV para Cada Cepa según las Tasas de Seroconversión a los 21 Días Posteriores a la Vacunación, Adultos de 65 Años de Edad y Mayores (Conjunto de Análisis por Protocolo)^b

Cepa de Antígeno	Fluzone Quadrivalent ^c N ^d =220	TIV ^e Agrupado N ^d =440		Diferencia de la Tasa de Seroconversión (IC del 95 %) ^f
	Seroconversión ^g (%)			
A (H1N1)	65,91	69,77		-3,86 (-11,50; 3,56)
A (H3N2)	69,09	59,32		9,77 (1,96; 17,20)
	Fluzone Quadrivalent ^c N ^d =220	TIV-1 ^h (B Victoria) N ^d =219	TIV-2 ⁱ (B Yamagata) N ^d =221	Diferencia de la Tasa de Seroconversión (IC del 95 %) ^f
	Seroconversión ^g (%)			
B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)	28,64	18,72	(8,60) ^j	9,91 (1,96; 17,70)
B/Florida/04/2006 (B Yamagata)	33,18	(9,13) ^k	31,22	1,96 (-6,73; 10,60)

^aNCT01218646

^bEl conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tuvieron desviaciones del protocolo del estudio

^cFluQuadri™ que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)

^dN es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

^eEl grupo combinado de TIV incluye participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

^fSe demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la diferencia en las tasas de seroconversión (Fluzone Quadrivalent menos TIV combinada para las cepas A, o la TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >-10 %

^gSeroconversión: muestras pareadas con título HI previo a la vacunación <1:10 y título posterior a la vacunación ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para participantes con título previo a la vacunación ≥1:10

^h2010-2011 Fluzone TIV que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

ⁱTIV en investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

^jTIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

12. REFERENCIAS

1. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.
2. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133-138.
3. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination- inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972;70:767-777.

13. PRESENTACIONES / ALMACENAMIENTO Y MANEJO

13.1 Presentación

Vial multidosis, 5 mL, envase de 1 (no elaborada con látex natural).

13.2 Almacenamiento y manejo

Almacenar todas las presentaciones de FluQuadri™ refrigeradas a una temperatura de 2° a 8°C (35° a 46°F). NO CONGELAR. Eliminar la vacuna si se congela.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

14. INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE

Consulte el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Información para el paciente). Informe al receptor o tutor de la vacuna:

- FluQuadri™ contiene virus muertos y no puede causar influenza.
- FluQuadri™ estimula el sistema inmunológico para proteger contra la influenza, pero no previene otras infecciones respiratorias.
- La vacunación anual contra la influenza es recomendada por la Organización Mundial de la Salud.
- Informe las reacciones adversas a su proveedor de atención médica y/o Sanofi-Aventis del Perú S.A.
- Sanofi Pasteur Inc. mantiene un registro prospectivo de exposición durante el embarazo para recopilar datos sobre los resultados del embarazo y el estado de salud del recién nacido después de la vacunación con FluQuadri™ durante el embarazo. Se recomienda a las mujeres que reciben FluQuadri™ durante el embarazo que se comuniquen con Sanofi Pasteur Inc. directamente o que su proveedor de atención médica se comunique con Sanofi Pasteur Inc. directamente o que su profesional de la salud contacte a Sanofi-Aventis del Perú S.A.

FluQuadri™ es una marca comercial de Sanofi Pasteur Inc.

Elaborado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 EE.UU.

Hoja de Información del Paciente

FluQuadri™ Vacuna contra la influenza

Por favor lea esta hoja de información antes de adquirir la vacuna FluQuadri™. Este resumen no está diseñado para reemplazar una conversación con su profesional médico.

Si usted tiene dudas o le gustaría más información, por favor converse con su profesional médico.

¿Qué es FluQuadri™?

FluQuadri™ es una vacuna que ayuda a proteger contra la influenza (gripe) causada por cepas que circulan en el hemisferio sur.

FluQuadri™ es para personas a partir de los 6 meses de edad.

Es posible que la vacuna con FluQuadri™ no proteja a todas las personas que reciben la vacuna.

¿Quiénes no deberían recibir la vacuna FluQuadri™?

No debe recibir FluQuadri™ si usted:

- Alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave a los huevos o a los productos derivados del huevo.
- Alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave después de recibir alguna vacuna contra la gripe.
- Son menores de 6 meses de edad.

Informe a su proveedor de atención médica si usted o su hijo tiene o han tenido:

- Síndrome de Guillain-Barré (debilidad muscular grave) después de recibir una vacuna contra la gripe.
- Problemas con su sistema inmunológico ya que la respuesta inmunitaria puede verse disminuida.

¿Cómo se aplica la vacuna FluQuadri™?

FluQuadri™ es una inyección que se aplica denle el músculo del brazo.

Para los bebés, FluQuadri™ es una inyección que se aplica den el músculo del muslo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la vacuna FluQuadri™?

Los efectos secundarios más comunes de la vacuna FluQuadri™ son:

- dolor, enrojecimiento, e inflamación en donde recibió la inyección.
- dolores musculares.
- cansancio.
- dolor de cabeza
- fiebre

No son todos los efectos secundarios posibles de la vacuna FluQuadri™. Puede consultar a su profesional médico para una lista de otros efectos secundarios que está disponibles a los profesionales de la salud.

Llame a su profesional médico para consulta sobre cualquier efecto secundario que le preocupe.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a sanofi-aventis por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. Sanofi Pasteur Inc. está recolectando información sobre los resultados del embarazo y la salud de los recién nacidos después de la vacunación con FluQuadri™ durante el embarazo.

Se hace un llamado a las mujeres que reciben FluQuadri™ durante el embarazo para que contacten a Sanofi Pasteur Inc. directamente o que su profesional de salud contacte a sanofi-aventis.

¿Cuáles son los componentes de la vacuna FluQuadri™?

La vacuna FluQuadri™ contiene 4 cepas muertas del virus de la gripe. Los componentes inactivos incluyen el formaldehído y octilfenol etoxilado. El Conservante Timerosal solo se encuentra en el vial de dosis múltiple de la vacuna FluQuadri™.

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater, PA 18370 Estados Unidos

Referencia

USA
Food and Drug Administration - FDA
2022
Sanofi Pasteur Inc.
Fluzone Quadrivalent

Revisión local

19/06/2023