

# FICHA TÉCNICA

**FluQuadri™**

**Suspensión inyectable**

**Vacuna Antiinfluenza Tetravalente de Virus fraccionados tipos A y B**

**Fórmula 2022**

## 1 INDICACIONES Y USO

FluQuadri™ 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 tipo B contenidos en la vacuna.

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

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

**Solo para uso intramuscular**

### 2.1 Dosis y Esquema de vacunación

La dosis y el programa para FluQuadri™ se presentan en la [Tabla 1](#).

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

**Tabla 1: Dosis y Esquema de vacunación para FluQuadri™**

Edad	Estado de vacunación	Dosis	Programa
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 <sup>a</sup>	Administrar con al menos 4 semanas de diferencia.
	Previamente vacunado con vacuna contra la gripe	Una o dos dosis <sup>b</sup> , ya sea 0.25 mL o 0.5 mL <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	Si son dos dosis, administrar con al menos 4 semanas de diferencia
9 años y mayores		Una dosis de 0.5 mL	-

<sup>a</sup> El programa puede completarse como dos dosis de 0.25 mL  $\geq$  4 semanas de diferencia, dos dosis de 0.5 mL  $\geq$  4 semanas de diferencia o cualquier combinación de 2 dosis (0.25 ml o 0.5 mL) administradas con  $\geq$  4 semanas de diferencia.

<sup>b</sup> Para determinar si se requieren 1 o 2 dosis, consulte las recomendaciones anuales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización sobre 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 prellenada.

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

No administrar este producto de forma intravenosa, intradérmica o subcutánea.

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

## **3 FORMAS DE DOSIS Y PRESENTACIÓN**

FluQuadri™ es una suspensión inyectable.

FluQuadri™ es provista en la siguiente presentación:

- 1) Jeringa monodosis prellenada, 0,5 mL, para personas de 6 meses de edad y mayores.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

No administrar FluQuadri™ a ninguna persona con antecedente de una reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna [véase *Descripción (8)*], incluida la proteína del 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 del SGB con otras vacunas contra la influenza no es concluyente; si existe un riesgo de exceso, 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, la decisión de administrar FluQuadri™ debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales.

### **5.2 Prevención y Manejo de las Reacciones Alérgicas**

Debe estar disponibles 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 terapia inmunosupresora, es posible que no se obtenga la respuesta inmunológica esperada.

#### 5.4 Límites de la efectividad 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.

### 1 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, véase <http://clinicaltrials.gov>), las reacciones más comunes ( $\geq 10\%$ ) en el sitio de inyección fueron dolor (57%)<sup>a</sup> o sensibilidad (54%)<sup>b</sup>, eritema (37%), e inflamación (22%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron la irritabilidad (54%)<sup>b</sup>, llanto anormal (41%)<sup>b</sup>, malestar general (38%)<sup>a</sup>, somnolencia (38%)<sup>b</sup>, pérdida del apetito (32%)<sup>b</sup>, mialgia (27%)<sup>a</sup>, vómito (15%)<sup>b</sup>, y fiebre (14%). En niños de 3 a 8 años de edad, las reacciones en el sitio de inyección más comunes ( $\geq 10\%$ ) fueron dolor (67%), eritema (34%), e inflamación (25%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron la mialgia (39%), malestar general (32%), y dolor de cabeza (23%). En adultos de 18 años y mayores, la reacción más común ( $\geq 10\%$ ) en el sitio de la inyección fue el dolor (47%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron la mialgia (24%), dolor de cabeza (16%), y malestar general (11%). En adultos de 65 años de edad y mayores, la reacción más común ( $\geq 10\%$ ) en el sitio de inyección fue el dolor (33%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron la mialgia (18%), dolor de cabeza (13%), y malestar (11%).

---

<sup>a</sup> Evaluado en niños de 24 a 35 meses de edad

<sup>b</sup> Evaluado en niños de 6 a 23 meses de edad

#### 1.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no se pueden ser comparadas directamente con las tasas del ensayo(s) clínico 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, véase <http://clinicaltrials.gov>) fue un estudio multicéntrico 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 FluQuadri™ o una de las dos formulaciones de una vacuna contra la influenza trivalente comparativa (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 FluQuadri™, TIV-1, o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenían un virus tipo B de la influenza 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). 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 años a 8 años de edad. Entre los participantes de 6 meses a 8 años de edad en los tres grupos de vacuna combinados, 49.3% eran mujeres (FluQuadri™, 49.2%; TIV-1, 49.8%; TIV-2, 49.4%), 58.4% Caucásicos (FluQuadri™, 58.4%; TIV-1, 58.9%; TIV-2, 57.8%), 20.2% Negros (FluQuadri™, 20.5%; TIV-1, 19.9%; TIV-2, 19.1%), 14.1% Hispánicos (FluQuadri™, 14.3%; TIV-1, 13.2%; TIV-2, 14.7%), y 7.3% eran de otros grupos

## FICHA TÉCNICA

raciales/étnicos (FluQuadri™, 6.8%; TIV-1, 8.0%; TIV-2, 8.5%). La [Tabla 2](#) y la [Tabla 3](#) resumen las reacciones adversas sistémicas y el sitio de inyección solicitados dentro de los días posteriores a la vacunación a través de la ficha diaria del paciente. Los participantes fueron monitoreados en busca de eventos adversos no solicitados por 28 días después de cada dosis y los eventos adversos graves (SAEs, por sus siglas en inglés) durante los 6 meses después de la última dosis.

**Tabla 2: Estudio 1<sup>a</sup>: Porcentaje de Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitados dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 6 meses a 35 meses de edad (Conjunto de análisis de la seguridad)<sup>b</sup>**

	FluQuadri™ c,d (N <sup>o</sup> =1223)			TIV-1 <sup>d,e</sup> (B Victoria) (N <sup>o</sup> =310)			TIV-2 <sup>d,f</sup> (B Yamagata) (N <sup>o</sup> =308)		
	Ningún (%)	Grado 2 <sup>h</sup> (%)	Grado 3 <sup>l</sup> (%)	Ningún (%)	Grado 2 <sup>h</sup> (%)	Grado 3 <sup>l</sup> (%)	Ningún (%)	Grado 2 <sup>h</sup> (%)	Grado 3 <sup>l</sup> (%)
<b>Reacciones adversas del sitio de inyección</b>									
- Dolor <sup>j</sup>	57.0	10.2	1.0	52.3	11.5	0.8	50.3	5.4	2.7
- Sensibilidad <sup>k</sup>	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
- Inflamación	21.6	0.8	0.2	19.7	1.0	0.0	17.3	0.0	0.0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>									
- Fiebre (≥100.4°F) <sup>l</sup>	14.3	5.5	2.1	16.0	6.6	1.7	13.0	4.1	2.0
- Malestar <sup>j</sup>	38.1	14.5	4.6	35.2	14.8	4.7	32.4	12.8	6.8
- Mialgia <sup>j</sup>	26.7	6.6	1.9	26.6	9.4	1.6	25.0	6.8	2.7
- Dolor de cabeza <sup>i</sup>	8.9	2.5	0.6	9.4	3.9	0.0	12.2	4.7	0.0
- Irritabilidad <sup>k</sup>	54.0	26.4	3.2	52.8	20.1	3.1	53.5	22.9	2.8
- Llanto anormal <sup>k</sup>	41.2	12.3	3.3	36.5	8.2	1.9	29.9	10.4	2.1
- Somnolencia <sup>k</sup>	37.7	8.4	1.3	32.1	3.8	0.6	31.9	5.6	0.7
- Pérdida de apetito <sup>k</sup>	32.3	9.1	1.8	33.3	5.7	1.9	25.0	8.3	0.7
- Vómito <sup>k</sup>	14.8	6.2	1.0	11.3	4.4	0.6	13.9	6.3	0.0

<sup>a</sup> NCT01240746

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

<sup>c</sup> FluQuadri™ (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)

<sup>d</sup> Los Participantes recibieron 1 o 2 dosis según las recomendaciones del ACIP.

<sup>e</sup> 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

<sup>f</sup> TIV 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.

<sup>g</sup> N es el número de pacientes en el conjunto de análisis de seguridad

## FICHA TÉCNICA

<sup>h</sup> Grado 2 – Dolor en el sitio de inyección: lo suficientemente incómodo para interferir con las actividades o el comportamiento normal; sensibilidad en el sitio de inyección: llantos y quejas cuando se toca el sitio de inyección; eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección:  $\geq 2.5$  cm a  $< 5$  cm; Fiebre:  $> 101.3^{\circ}\text{F}$  a  $\leq 103.1^{\circ}\text{F}$  (6 meses a 23 meses);  $\geq 101.2^{\circ}\text{F}$  a  $\leq 102.0^{\circ}\text{F}$  (24 meses a 35 meses); Malestar, mialgia y dolor de cabeza: algo de interferencia con la actividad; Irritabilidad: que requiere mayor atención; llanto anormal: 1 a 3 horas; Somnolencia: sin interés en los alrededores o no se levanta por alimento/ comida; Pérdida del apetito: sin 1 o 2 alimentaciones/ comidas por completo; Vómito: 2 a 5 episodios cada 24 horas

<sup>i</sup> Grado 3 – Dolor en el sitio de inyección: incapacidad, incompetente de realizar actividades usuales; sensibilidad en el sitio de inyección: llanto al mover el miembro inyectado; o el movimiento del miembro inyectado es menor; eritema en el sitio de inyección; Inflamación en el sitio de inyección:  $\geq 5$  cm; Fiebre:  $> 103.1^{\circ}\text{F}$  (6 meses a 23 meses);  $\geq 102.1^{\circ}\text{F}$  (24 meses a 35 meses); malestar, Mialgia, y dolor de cabeza: Significativo; evita la actividad diaria; Irritabilidad: inconsolable; Llanto anormal:  $> 3$  hrs; somnolencia: se duermela mayor parte del tiempo o hay dificultad para despertarse; Pérdida del apetito: rechaza  $\geq 3$  alimentaciones/ comidas o rechaza la mayoría de los alimentos/ comidas; Vómito:  $\geq 6$  episodios cada 24 horas o requiere hidratación parenteral.

<sup>j</sup> Evaluado en niños de 24 meses a 35 meses de edad<sup>k</sup>

Evaluado en niños de 6 meses a 23 meses de edad<sup>l</sup> Fiebre medida por cualquier vía.

**Tabla 3: Estudio 1<sup>a</sup>: Porcentaje de las reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitado dentro de los 7 días después de la Vacunación en niños de 3 años a 8 años de edad (Conjunto del análisis de la seguridad)<sup>b</sup>**

	FluQuadri™ <sup>c</sup> (N <sup>f</sup> =1669)			TIV-1 <sup>d</sup> (B Victoria) (N <sup>f</sup> =424)			TIV-2 <sup>e</sup> (B Yamagata) (N <sup>f</sup> =413)		
	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)
<b>Reacciones adversas del sitio de inyección</b>									
- 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
- Inflamación	24.8	2.8	1.4	25.4	1.5	1.2	25.9	2.5	1.8
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>									
- Fiebre ( $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ) <sup>i</sup>	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

<sup>a</sup> NCT01240746

<sup>b</sup> El conjunto del análisis de la seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> 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

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

<sup>f</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis de la seguridad

<sup>g</sup> Grado 2 – Dolor en el sitio de inyección: lo suficientemente incómodo para interferir con las actividades o el comportamiento normal; eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección:  $\geq 2.5$  cm a  $< 5$  cm; Fiebre:  $\geq 101.2^{\circ}\text{F}$  a  $\leq 102.0^{\circ}\text{F}$ ; dolor de cabeza, malestar y mialgia: algo de interferencia con la actividad

<sup>h</sup> Grado 3 – Dolor en el sitio de inyección: incapacidad, incompetente para realizar las actividades usuales; eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección:  $\geq 5$  cm; Fiebre:  $\geq 102.1^{\circ}\text{F}$ ; Dolor de cabeza, Malestar y Mialgia: Significativo; evita la actividad diaria.

<sup>i</sup> Fiebre medida por cualquier vía

## FICHA TÉCNICA

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 de FluQuadri™, 352 (48.0%) receptores en el grupo de TIV-1, y 346 (48.0%) receptores en el grupo de TIV-2. Los eventos adversos no solicitados informados con mayor frecuencia fueron tos, vómito, y piroxia. Durante los 28 días después de la vacunación, un total de 16 (0.6%) receptores en el grupo de FluQuadri™, 4 (0.5%) receptores del grupo TIV-1, y 4 (0.6%) receptores en el grupo de TIV-2, experimentaron al menos un SAE. A lo largo del periodo de estudio, un total de 41 (1.4%) receptores en el grupo de FluQuadri™, 7 (1.0%) receptores en el grupo de TIV-1, y 14 (1.9%) receptores en el grupo de TIV-2, experimentaron al menos un SAE. Tres SAEs se consideraron que estaban posiblemente relacionados con la vacunación: crup en un receptor de FluQuadri™ y 2 episodios de convulsión febril, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2.

### Dosis de 0.5 mL de FluQuadri™ en niños de 6 meses a 35 meses de edad

El estudio 2 (NCT02915302, ver <http://clinicaltrials.gov>) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de 2 grupos, multicéntrico, de seguridad e inmunogenicidad realizado en los EE.UU. En este estudio, 1950 niños de 6 meses a 35 meses de edad fueron asignados aleatoriamente 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, la misma dosis se administró 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 personas de color, el 6.5% pertenecían a otros grupos raciales y el 22.0% eran hispanos / latinos.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas sistémicas y en el sitio de la inyección solicitadas, informadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación a través de la ficha diaria 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 2ª: Porcentaje de reacciones en el sitio de inyección y eventos adversos sistemáticos, dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños 6 meses durante a través de 35 meses de edad (Conjunto de análisis de seguridad)<sup>b</sup>**

	FluQuadri™ 0.25 mL <sup>c</sup> (N <sup>d</sup> =949)		FluQuadri™ 0.5 mL <sup>c</sup> (N <sup>d</sup> =992)	
	Ningún (%)	Grado 3 <sup>e</sup> (%)	Ningún (%)	Grado 3 <sup>e</sup> (%)
<b>Reacciones adversas en el sitio de inyección</b>				
<b>Sensibilidad</b>	47.3	1.7	50.4	1.2
<b>Enrojecimiento</b>	23.1	0.0	24.3	0.2
<b>Hinchazón</b>	12.9	0.1	14.7	0.0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
<b>Irritabilidad</b>	47.4	3.6	48.6	4.0
<b>Llanto anormal</b>	33.3	3.1	34.1	2.6
<b>Somnolencia</b>	31.9	2.1	31.3	1.6
<b>Pérdida de apetito</b>	27.3	1.4	28.3	2.2
<b>Fiebre (≥100.4°F)<sup>f</sup></b>	11.3	0.6	12.2	1.2
<b>Vómitos</b>	10.0	0.4	10.2	0.5

## FICHA TÉCNICA

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 de acuerdo con las recomendaciones de ACIP. 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 sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección:

≥ 50 mm; 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; Fiebre: > 103.1°F;

Vómitos: ≥ 6 episodios por 24 horas o que requieren hidratación parenteral<sup>f</sup> Fiebre medida por cualquier ruta

La diferencia en la tasa de fiebre (Grupo 2 menos el Grupo 1) fue del 0.84% (CI del 95%: -2.13%; 3.80%), cumpliendo el criterio de no inferioridad preespecificado (CI del 95% del límite superior bilateral de la diferencia en tasas de fiebre <5%). Los participantes fueron monitoreados por eventos adversos imprevistos y SAE durante los 28 días posteriores a la vacunación. Los eventos adversos no graves imprevistos se informaron en 417 (44%) participantes en el Grupo 1 y 394 (40%) participantes en el Grupo

2. Los eventos adversos imprevistos no graves más frecuentes en ambos grupos fueron tos y rinorrea. Se informaron diez SAE 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, véase <http://clinicaltrials.gov>), un ensayo abierto, aleatorizado, multicentro, 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 comparativa (TIV-1 o TIV-2). Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus tipo B de la influenza 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 del análisis de la seguridad incluyó 570 receptores, la mitad de 18 a 60 años de edad, y la otra mitad de 61 años o mayores. Entre los participantes en los tres grupos de la vacuna 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% Hispánicos (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 del sitio de inyección solicitados registrados dentro de los 3 días después de la vacunación mediante las fichas diarias del paciente. Los participantes fueron monitoreados por eventos adversos no solicitados y los SAE durante los 21 días después de la vacunación.

**Tabla 5: Estudio 3<sup>a</sup>: Porcentaje de las reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección dentro de los 3 días después de la vacunación en adultos de 18 años de edad y mayores (Conjunto del análisis de la seguridad)<sup>b</sup>**

	FluQuadri™ <sup>c</sup> (N <sup>f</sup> =190)			TIV-1 <sup>d</sup> (B Victoria) (N <sup>f</sup> =190)			TIV-2 <sup>e</sup> (B Yamagata) (N <sup>f</sup> =190)		
	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)
<b>Reacciones en el sitio de inyección</b>									
<b>Dolor</b>	47.4	6.8	0.5	52.1	7.9	0.5	43.2	6.3	0.0
<b>Eritema</b>	1.1	0.0	0.0	1.6	0.5	0.0	1.6	0.5	0.0

## FICHA TÉCNICA

<b>Inflamación</b>	0.5	0.0	0.0	3.2	0.5	0.0	1.1	0.0	0.0
<b>Endurecimiento</b>	0.5	0.0	0.0	1.6	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0
<b>Equimosis</b>	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>									
<b>Mialgia</b>	23.7	5.8	0.0	25.3	5.8	0.0	16.8	5.8	0.0
<b>Dolor de cabeza</b>	15.8	3.2	0.5	18.4	6.3	0.5	18.0	4.2	0.0
<b>Malestar</b>	10.5	1.6	1.1	14.7	3.2	1.1	12.1	4.7	0.5
<b>Escalofríos</b>	2.6	0.5	0.0	5.3	1.1	0.0	3.2	0.5	0.0
<b>Fiebre (≥100.4°F)<sup>i</sup></b>	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.5	0.5	0.0

<sup>a</sup> NCT00988143

<sup>b</sup> El conjunto del análisis de la seguridad incluye a todas las personas que recibieron la vacuna del estudio

<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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

<sup>f</sup> N es el número de participantes en el conjunto del análisis de la seguridad.

<sup>g</sup> Grado 2 – Dolor en el sitio de inyección: Algo de interferencia con la actividad; eritema en el sitio de inyección inflamación del sitio de inyección, endurecimiento del sitio de inyección y equimosis en el sitio de inyección: ≥5.1 a ≤10 cm; Fiebre: ≥101.2°F a ≤102.0°F; Mialgia, dolor de cabeza, malestar y escalofríos: algo de interferencia con la actividad

<sup>h</sup> Grado 3 – Dolor en el sitio de inyección: Significativo; evita la actividad diaria; eritema en el sitio de inyección, inflamación del sitio de inyección, endurecimiento del sitio de inyección, y equimosis en el sitio de inyección: >10 cm; Fiebre: ≥102.1°F; Mialgia, Dolor de cabeza, Malestar, y Escalofríos: Significativo; evita la actividad diaria

<sup>i</sup> Fiebre medida por cualquier vía

Se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 33 (17.4%) receptores en el grupo de FluQuadri™, 45 (23.7%) receptores en el grupo de TIV-1 y 45 (23.7%) receptores en el grupo de TIV-2. Los eventos adversos no graves no solicitados informados con mayor frecuencia fueron el dolor de cabeza, tos y dolor orofaríngeo. En el periodo del seguimiento, hubo dos SAE, 1 (0.5%) en el grupo de FluQuadri™ y 1 (0.5%) en el grupo de TIV-2.

### Adultos geriátricos

En el estudio 4 (NCT01218646, véase <http://clinicaltrials.gov>), un ensayo doble ciego, aleatorizado, multicentro, realizado en los EE.UU. adultos de 65 años de edad y mayores recibieron una dosis de FluQuadri™, o una de las dos formulaciones de la vacuna contra la influenza trivalente comparativa (TIV-1 o TIV-2). Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus tipo B de la influenza 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 del análisis de la seguridad incluyó 675 receptores. Entre los participantes en los tres grupos de vacuna combinados, 55.7% fueron 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% Hispánicos (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 del sitio de inyección solicitados informados dentro de los 7 días después de la vacunación a través de las fichas diarias del paciente. Los participantes fueron monitoreados para los eventos adversos no solicitados y los SAE durante los 21 días después de la vacunación.



## FICHA TÉCNICA

**Tabla 6: Estudio 4<sup>a</sup>: Porcentaje de las reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitadas dentro de los 7 días después de la vacunación en adultos de 65 años de edad y mayores (Conjunto del análisis de la seguridad)<sup>b</sup>**

	FluQuadri™ <sup>c</sup> (N <sup>f</sup> =225)			TIV-1 <sup>d</sup> (B Victoria) (N <sup>f</sup> =225)			TIV-2 <sup>e</sup> (B Yamagata) (N <sup>f</sup> =225)		
	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)	Ningún(%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)	Ningún (%)	Grado 2 <sup>g</sup> (%)	Grado 3 <sup>h</sup> (%)
<b>Reacciones adversas en el sitio de inyección</b>									
<b>Dolor</b>	32.6	1.3	0.9	28.6	2.7	0.0	23.1	0.9	0.0
<b>Eritema</b>	2.7	0.9	0.0	1.3	0.0	0.0	1.3	0.4	0.0
<b>Hinchazón</b>	1.8	0.4	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>									
<b>Mialgia</b>	18.3	4.0	0.4	18.3	4.0	0.0	14.2	2.7	0.4
<b>Dolor de cabeza</b>	13.4	1.3	0.4	11.6	1.3	0.0	11.6	1.8	0.4
<b>Malestar</b>	10.7	4.5	0.4	6.3	0.4	0.0	11.6	2.7	0.9
<b>Fiebre (≥100.4°F)<sup>i</sup></b>	1.3	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.9	0.4	0.4

<sup>a</sup> NCT01218646

<sup>b</sup> El conjunto de análisis de la seguridad incluye a todas las personas que recibieron la vacuna del estudio

<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> 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

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

<sup>f</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis de la seguridad

<sup>g</sup> Grado 2 – Dolor en el sitio de inyección: algo de interferencia con la actividad; eritema en el sitio de inyección e inflamación en el sitio de inyección: ≥5.1 a ≤10 cm; Fiebre: ≥101.2°F a ≤102.0°F; Mialgia, Dolor de cabeza, y Malestar; algo de interferencia con la actividad

<sup>h</sup> Grado 3 – Dolor en el sitio de inyección: Significativo; evita la actividad diaria; eritema en el sitio de inyección e inflamación en el sitio de inyección: >10 cm; Fiebre: ≥102.1°F; Mialgia, Dolor de cabeza, y Malestar: Significativo; evita la actividad diaria

<sup>i</sup> Fiebre medida por cualquier vía

Se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 28 (12.4%) receptores en el grupo de FluQuadri™, 22 (9.8%) receptores en el grupo de TIV-1, y 22 (9.8%) receptores en el grupo de TIV-2. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron el dolor orofaríngeo, rinorrea, endurecimiento del sitio de inyección, y el dolor de cabeza. Tres SAEs fueron registrados durante el periodo de seguimiento, 2 (0.9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0.4%) en el grupo de TIV-2.

### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos se informaron espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de FluQuadri™. Debido a que estos eventos son informados voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de 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 FluQuadri™.

	<b>FICHA TÉCNICA</b>
--	----------------------

- *Trastornos del Sistema linfático y sanguíneo:* Trombocitopenia, linfadenopatía
- *Trastornos del Sistema inmunológico:* Anafilaxis, otras reacciones alérgicas/ hipersensibilidad (que incluye urticaria, angioedema)
- *Trastornos oculares:* hiperemia ocular
- *Trastornos del Sistema nervioso:* Síndrome de Guillain-Barré (GBS), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (que incluye encefalomiелitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica /neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareo, parestesia
- *Trastornos vasculares:* Vasculitis, vasodilatación/ enrojecimiento
- *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:* Disnea, tos, sibilancias, opresión en la garganta, dolororofaríngeo, rinorrea.
- *Trastornos del tejido subcutáneo y la piel:* Erupción, prurito y Síndrome de Stevens-Johnson
- *Trastornos generales y Condiciones del Sitio de Administración:* Astenia / fatiga, dolor en las extremidades, dolor en el pecho
- *Trastornos gastrointestinales:* Vómito

## **7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

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

### **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 fomenta a los proveedores de atención médica a inscribir a las mujeres que reciben FluQuadri™ durante el embarazo en el registro de vacunación de embarazo de Sanofi Pasteur Inc. llamando a Sanofi-aventis del Perú S.A.

#### Resumen de riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos 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 conejos hembra que recibieron una dosis de 0.5 mL/dosis de FluQuadri™ antes del apareamiento y durante la gestación (una dosis humana única es de 0.5 mL). Este estudio no reveló efectos adversos para el feto o el desarrollo previo al destete debido a FluQuadri™ [ver Datos de animales (7.1)].

## Datos

*Datos de animales:* en un estudio de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, a los conejos hembras se les administró una dosis de 0.5 mL/dosis de FluQuadri™ mediante inyección intramuscular 24 y 10 días antes de la inseminación y en los días 6, 12 y 27 de gestación (una dosis humana única es 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 parto prematuro y el parto.

### **7.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No se sabe si FluQuadri™ se excreta en la leche humana. No hay datos disponibles para evaluar los efectos de FluQuadri™ en el lactante o en la producción/excreción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse 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 la eficacia de FluQuadri™ en niños menores de 6 meses.

### **7.4 Uso geriátrico**

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de FluQuadri™ en adultos de 65 años de edad y mayores. [Véase [Estudios clínicos \(11.6\)](#).] Las respuestas de anticuerpos a FluQuadri™ son inferiores en personas  $\geq$  65 años de edad que en los adultos más jóvenes.

## 8 DESCRIPCIÓN

FluQuadri™ (Vacuna contra la influenza) para inyección intramuscular es una vacuna inactiva contra la influenza, preparada a partir de virus de la influenza propagados en huevos de gallina embrionados. El líquido alantoideo que contiene el virus es recolectado e inactivado con formaldehído.

El virus de la influenza es concentrado y purificado en una solución gradiente de densidad sacarosa lineal usando una centrifuga de flujo continuo. El virus luego es químicamente fraccionado usando un surfactante no iónico, etoxilato de octilfenol (Triton® X-100), produciendo un “split virus” (virus fraccionado). El virus fraccionado es purificado aún más y luego suspendido en la solución de cloruro de sodio isotónico tamponado con fosfato de sodio. El proceso 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 separadamente y luego son combinadas para hacer la formulación cuadrivalente.

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

No se utilizan antibióticos en la fabricación de FluQuadri™.

La jeringa prellenada de FluQuadri™ no está hecha de látex de caucho natural.

FluQuadri™ es estandarizado de acuerdo con los requerimientos del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y está formulado para que contenga HA de cada una de las siguientes cuatro cepas de la influenza recomendadas para la estación de la influenza en el Hemisferio Sur de 2022: A/Victoria/2570/2019 IVR-215 (H1N1), A/Darwin/9/2021 SAN-010 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (B linaje Yamagata), y B/Michigan/01/2021 (un virus similar a B/Austria/1359417/2021, B linaje Victoria). Las cantidades de HA y otros componentes por dosis de vacuna se mencionan en la [Tabla 7](#). La jeringa prellenada de dosis única (0.5 mL) está formulada sin Timerosal o cualquier otro conservante.

**Tabla 7: Componentes de FluQuadri™**

Componente	Cantidad (por dosis)
	FluQuadri™ Dosis de 0.5 mL
<b>Sustancia Activa virus de la influenza fraccionado, cepas inactivadas<sup>a</sup>:</b>	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
<b>Otros componentes:</b>	
Solución isotónica de cloruro de sodio tamponada con fosfato de sodio	QS <sup>b</sup> al volumen apropiado
Etoxilato de octilfenol (Triton® X-100)	≤250 mcg
Formaldehído	≤100 mcg

<sup>a</sup> Según las recomendaciones del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos

<sup>b</sup> Cantidad suficiente

## 9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 9.1 Mecanismo de acción

La enfermedad gripal y sus complicaciones siguen a la infección por los virus de la gripe. La vigilancia global de la influenza identifica variantes antigénicas anuales. Desde 1977, las variantes antigénicas de los virus A de la influenza (H1N1 y H3N2) y los virus B de la influenza han estado en circulación mundial. Desde el 2001, dos linajes distintos de la influenza B (linajes Victoria y Yamagata) han sido circulado conjuntamente a nivel mundial. La protección contra la infección por el virus de la influenza no se ha correlacionado con un nivel específico de títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la vacunación. Sin embargo, en algunos estudios con 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 la influenza confieren protección limitada o no protección frente a otro. Además, es posible que los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la influenza no protejan frente a una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. El desarrollo frecuente de variantes antigénicas a través del cambio de antígeno es en base virológica para las epidemias estacionales y la razón para el cambio usual de una o más cepas nuevas en la vacuna contra la influenza de cada año. Por lo tanto, las vacunas contra la influenza son estandarizadas para contener las Hemaglutininas de las cepas del virus de la influenza que representan los virus de la influenza que probablemente circulen durante la estación de la influenza en el hemisferio para la cual la vacuna está destinada.

Se recomienda la vacunación anual con la vacuna de la influenza porque la inmunidad durante el año después de la vacunación reduce y porque las cepas circulantes del virus de la influenza cambian año a año.

## 10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 10.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deficiencia 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 [véase [Embarazo \(7.1\)](#)].

## 11 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se demostró la eficacia de FluQuadri™ en base a los datos clínicos de la eficacia del criterio de valoración para Fluzone (vacuna trivalente contra la influenza) y en una evaluación de respuestas de anticuerpos HI séricos a FluQuadri™.

FluQuadri™, una vacuna inactivada contra la influenza que contiene las Hemaglutininas de dos virus de subtipo A de la influenza y dos virus de tipo B de la influenza, es fabricada de acuerdo con el mismo proceso que Fluzone.

Los datos en esta sección fueron obtenidos de estudios con FluQuadri™.

### 11.1 Eficacia de Fluzone (Vacuna trivalente contra la influenza) en niños de 6 a 24 meses de edad

Se realizó un estudio controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado en un solo centro de los Estados Unidos durante las estaciones de la influenza de 1999-2000 (Año 1) y 2000-2001 (Año 2).

El conjunto de análisis por intención de tratar incluyó un total de 786 niños de 6 a 24 meses de edad. Los participantes recibieron dos dosis de 0.25 mL de Fluzone (N = 525) o un placebo (N = 261). Entre todos los participantes aleatorizados en ambos años, la edad promedio fue de 13.8 meses; el 52.5% fueron masculinos, 50.8% fueron caucásicos, 42.0% fueron negros, y 7.2% fueron de otros grupos raciales. Se identificaron los

## FICHA TÉCNICA

casos de influenza a través la vigilancia activa y pasiva para la enfermedad similar a la influenza u otitis media aguda y fueron confirmados mediante cultivo.

La enfermedad similar a la influenza se definió como la fiebre con signos o síntomas de una infección respiratoria superior. La eficacia de la vacuna frente a todos los tipos y subtipos virales de la influenza fue un criterio de valoración secundario y se presenta en la [Tabla 8](#).

**Tabla 8: Eficacia estimada de Fluzone (Vacuna trivalente contra la influenza) frente a la influenza confirmada por cultivo en niños de 6 a 24 meses de edad durante las estaciones de la influenza de 1999-2000 y 2000-2001 – Conjunto del análisis con intención de tratar <sup>a</sup>**

Año	Fluzone <sup>b</sup>				Placebo <sup>c</sup>				Fluzone vs. Placebo	
	n <sup>d</sup>	N <sup>e</sup>	Índice (n/N) <sup>f</sup>	(95% CI)	n <sup>d</sup>	N <sup>e</sup>	Índice (n/N) <sup>f</sup>	(95% CI)	Riesgo relativo (95% CI)	Porcentaje relativo Reducción <sup>g</sup> (95% CI)
Año 1 <sup>h</sup> (1999-2000)	15	273	5.5	(3.1; 8.9)	22	138	15.9	(10.3; 23.1)	0.34 (0.18; 0.64)	66 (36; 82)
Año 2 <sup>i</sup> (2000-2001)	9	252	3.6	(1.6; 6.7)	4	123	3.3	(0.9; 8.1)	1.10 (0.34; 3.50)	-10 (-250; 66)

<sup>a</sup>El conjunto de análisis con intención de tratar incluye a todos los participantes que fueron aleatoriamente asignados para que recibieran Fluzone o placebo y que fueron vacunados

<sup>b</sup>Fluzone (0.25mL): formulación de 1999-2000 que contiene A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/15/97 (H3N2), y B/Yamanashi/166/98 (Linaje Yamagata) y la formulación 2000-2001 que contiene A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), y B/Yamanashi/166/98 (linaje Yamagata)

<sup>c</sup>Placebo: 0.4% NaCl

<sup>d</sup>n es el número de participantes con influenza confirmada por cultivo para el año dado del estudio según se mencionada en la primera columna

<sup>e</sup>N es el número de participantes asignados aleatoriamente para que recibieran Fluzone o placebo para el año dado del estudio según se menciona en los títulos de la columna (conjunto de análisis con intención de tratar)

<sup>f</sup>Índice (%) = (n/N) \* 100

<sup>g</sup>La reducción relativa en la eficacia de la vacuna se definió como (1 riesgo relativo) x 100

<sup>h</sup>Incluye a todos los casos de la influenza confirmados por cultivo durante todo el periodo del estudio para el Año 1 (12 meses de seguimiento)

<sup>i</sup>Incluye a todos los casos de influenza confirmados por cultivo durante todo el periodo del estudio para el Año 2 (6 meses de seguimiento)

### 11.2 Eficacia de Fluzone (Vacuna trivalente contra la influenza) en Adultos

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en un único centro de los EE.UU. durante la estación de la influenza de 2007-2008. Los participantes recibieron una dosis de la vacuna Fluzone (N = 813), un comparador activo (N = 814), o placebo (N = 325). El conjunto de análisis con intención de tratar incluyó 1138 adultos saludables quienes recibieron Fluzone o placebo. Los participantes tenían 18 a 49 años de edad (la edad promedio fue 23.3 años); el 63.3% eran mujeres, el 83.1% eran caucásicos, y 16.9% eran de otros grupos raciales/ étnicos. Los casos de influenza fueron identificados mediante la vigilancia pasiva y activa y fueron confirmados por cultivo celular y/o reacción de cadena polimerasa en tiempo real (PCR).

La enfermedad similar a la influenza se definió como una enfermedad con al menos un síntoma respiratorio (tos o congestión nasal) y al menos 1 síntoma constitucional (fiebre o agitado, escalofríos, o dolores del cuerpo). La eficacia de la vacuna de Fluzone frente a todos los tipos y subtipos virales de la influenza se presenta en la [Tabla 9](#).

**FICHA TÉCNICA**

**Tabla 9: Eficacia estimada de Fluzone (Vacuna Trivalente contra la Influenza) frente a la Influenza en adultos de 18 a 49 años de edad durante la estación de la Influenza de 2007-2008 – Conjunto de Análisis con intención de tratar <sup>a,b</sup>**

Influenza sintomática confirmada por el laboratorio	Fluzone <sup>c</sup> (N=813) <sup>e</sup>			Placebo <sup>d</sup> (N=325) <sup>e</sup>			Fluzone vs. Placebo	
	n <sup>f</sup>	Índice (%) <sup>g</sup>	(95% CI)	n <sup>f</sup>	índice (%) <sup>g</sup>	(95% CI)	Riesgo relativo (95% CI)	Porcentaje relativo Reducción <sup>h</sup> (95% CI)
<b>Cultivo positivo</b>	21	2.6	(1.6; 3.9)	31	9.5	(6.6; 13.3)	0.27 (0.16; 0.46)	73 (54; 84)
<b>PCR positivo</b>	28	3.4	(2.3; 4.9)	35	10.8	(7.6; 14.7)	0.32 (0.20; 0.52)	68 (48; 80)
<b>Cultivo positivo, PCR positivo, o ambos</b>	28	3.4	(2.3; 4.9)	35	10.8	(7.6; 14.7)	0.32 (0.20; 0.52)	68 (48; 80)

<sup>a</sup> NCT00538512

<sup>b</sup> El conjunto de análisis con intención de tratar incluye a todos los participantes que fueron aleatoriamente asignados para que reciban Fluzone o placebo y fueron vacunados

<sup>c</sup> Fluzone: formulación de 2007-2008 que contiene A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), y B/Malaysia/2506/2004 (linaje Victoria)

<sup>d</sup> Placebo: 0.9% NaCl

<sup>e</sup> N es el número de participantes aleatoriamente asignados para que reciban Fluzone o placebo<sup>f</sup> n es el número de participantes que cumplen los criterios mencionados en la primera columna <sup>g</sup> Índice (%) = (n/N) \* 100

<sup>h</sup> La reducción relativa en la eficacia de la vacuna se definió como (1 – riesgo relativo) x 100

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

En el estudio 1 (NCT01240746) [véase *Reacciones adversas* (6.1)], 1419 niños de 6 meses a 35 meses de edad y 2101 niños de 3 años a 8 años de edad fueron incluidos en el análisis de Inmunogenicidad por protocolo. Los participantes de 6 meses a 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0.25 mL y participantes de 3 años a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0.5mL de FluQuadri™, TIV-1, o TIV-2. Para los receptores que recibieron dos dosis, las dosis fueron administradas aproximadamente 4 semanas de diferencia. La distribución de las características demográficas fue similar al del análisis de la seguridad [véase *Reacciones adversas* (6.1)].

Los títulos de la media geométrica (GMTs) del anticuerpo de HI y los índices de seroconversión 28 días después de la vacunación con FluQuadri™ no fueron inferiores a aquellos después de cada TIV para las cuatro cepas, según los criterios especificado previamente (véanse la [Tabla 10](#) y la [Tabla 11](#)).

**FICHA TÉCNICA**

**Tabla 10: Estudio 1<sup>a</sup>: No inferioridad de FluQuadri™ con relación a la TIV para cada cepa mediante GMTs de anticuerpo HI en los 28 días después de la vacunación, personas de 6 meses a 8 años de edad<sup>b</sup> (Conjunto de análisis por protocolo)<sup>c</sup>**

Cepa de antígeno	FluQuadri™ <sup>d</sup>	TIV <sup>f</sup> agrupados		Relación GMT (95% CI) <sup>g</sup>
	N <sup>d</sup> =2339	N <sup>e</sup> =1181		
	GMT	GMT		
<b>A (H1N1)</b>	1124	1096		1.03 (0.93; 1.14)
<b>A (H3N2)</b>	822	828		0.99 (0.91; 1.08)
	FluQuadri™ <sup>d</sup>	TIV-1 <sup>h</sup> (B Victoria)	TIV-2 <sup>i</sup> (B Yamagata)	Relación GMT (95% CI) <sup>g</sup>
	N <sup>e</sup> =2339	N <sup>e</sup> =582	N <sup>e</sup> =599	
	GMT	GMT	GMT	
<b>B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)</b>	86.1	64.3	(19.5) <sup>j</sup>	1.34 (1.20; 1.50)
<b>B/Florida/04/2006 (B Yamagata)</b>	61.5	(16.3) <sup>k</sup>	58.3	1.06 (0.94; 1.18)

<sup>a</sup> NCT01240746

<sup>b</sup> Los 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

<sup>c</sup> El conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tenían desviaciones del protocolo del estudio

<sup>d</sup> 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)

<sup>e</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis según protocolo

<sup>f</sup> El grupo TIV incluye los participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

<sup>g</sup> Se demostró no inferioridad si el límite mínimo del 95% CI de ambos lados de la relación de GMTs (FluQuadri™ dividido por el grupo TIV para las cepas A, o TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >0.66

<sup>h</sup> 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

<sup>i</sup> TIV de investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

<sup>j</sup> TIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

<sup>k</sup> TIV-1 no contenía B/Florida/04/2006



## FICHA TÉCNICA

**Tabla 11: Estudio 1<sup>a</sup>: No inferioridad de FluQuadri™ con relación a TIV para cada cepa mediante índices de seroconversión en los 28 días después de la vacunación, personas de 6 meses a 8 años de edad<sup>b</sup> (Conjunto de Análisis por protocolo)<sup>c</sup>**

Cepa de antígeno	FluQuadri™ <sup>d</sup>	Grupo		Diferencia de los índices de Seroconversión (95% CI) <sup>h</sup>
	N <sup>d</sup> =2339	TIV <sup>f</sup> N <sup>e</sup> =1181		
Seroconversión <sup>f</sup> (%)				
A (H1N1)	92.4	91.4		0.9 (-0.9; 3.0)
A (H3N2)	88.0	84.2		3.8 (1.4; 6.3)
	FluQuadri™ <sup>d</sup>	TIV-1 <sup>i</sup> (B Victoria) N <sup>d</sup> =582	TIV-2 <sup>j</sup> (B Yamagata) N <sup>d</sup> =599	Diferencia de los índices de Seroconversión (95% CI) <sup>h</sup>
	Seroconversión <sup>g</sup> (%)			
B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)	71.8	61.1	(20.0) <sup>k</sup>	10.7 (6.4; 15.1)
B/Florida/04/2006 (B Yamagata)	66.1	(17.9) <sup>l</sup>	64.0	2.0 (-2.2; 6.4)

<sup>a</sup> NCT01240746

<sup>b</sup> Los 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

<sup>c</sup> El análisis por protocolo incluyó todas las personas que no tenían desviaciones del protocolo del estudio

<sup>d</sup> 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)

<sup>e</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

<sup>f</sup> El grupo TIV incluye a los participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

<sup>g</sup> Seroconversión: muestras pares con el título HI previo a la vacunación <1:10 y título después de la vacunación ≥1:40 o un incremento de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación de ≥1:10

<sup>h</sup> Se demostró no inferioridad si el límite mínimo del CI 95% bilateral de la diferencia en los índices de la seroconversión (FluQuadri™ menos el grupo TIV para las cepas A, o TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >-10%

<sup>i</sup> 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

<sup>j</sup> TIV de investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

<sup>k</sup> TIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

<sup>l</sup> TIV-1 no contenía B/Florida/04/2006

Los criterios de Inmunogenicidad de no inferioridad según los GMTs de anticuerpo HI y los índices de seroconversión también se cumplieron cuando se examinaron los subgrupos de edad (6 meses a < 36 meses y 3 años a < 9 años). Además, los GMTs del anticuerpo HI y los índices de seroconversión después de FluQuadri™ fueron más altos que aquellos después de TIV para la cepa B no contenidos en cada TIV respectivo con base en los criterios previamente especificados (el límite mínimo de CI 95% bilateral de la relación de GMTs [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 mínimo de los dos CI 95% bilaterales de la diferencia de los índices de seroconversión [FluQuadri™ menos TIV] >10% para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV).

## FICHA TÉCNICA

### 11.4 Inmunogenicidad de la dosis de 0.5 mL de FluQuadri™ en niños de 6 meses a 35 meses de edad

En el Estudio 2 (NCT02915302) [ver *Reacciones adversas* (6.1)], 1027 niños, de 6 a 35 meses de edad, fueron incluidos en el análisis de inmunogenicidad por protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar a la del conjunto de análisis de seguridad [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

En este estudio, los niños de 6 meses a 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0.25 mL o 0.5 mL de FluQuadri™. La no inferioridad de las dosis de 0.5 mL con respecto a las dosis de 0.25 mL de FluQuadri™ se demostró para las cuatro cepas en función de criterios preespecificados (límite inferior del CI del 95% de una prueba bilateral de la proporción de GMTs entre grupos > 0.667; límite inferior del CI del 95% de una prueba bilateral de la diferencia en las tasas de seroconversión > -10%). Las relaciones de GMT (GMT<sub>dosis 0.5 mL</sub> dividida por GMT<sub>dosis 0.25 mL</sub>) para las cepas A/H1N1, A/H3N2, linaje B Victoria y linaje B Yamagata fueron 1,42 (CI del 95%: 1.16; 1.74), 1,48 (CI del 95%: 1.21; 1.82), 1.33 (CI de 95%: 1.09; 1.62) y 1.41 (CI del 95%: 1.17; 1.70), respectivamente. Las diferencias de la tasa de seroconversión (SCR) (SCR<sub>dosis 0.5 mL</sub> menos SCR<sub>dosis 0.25 mL</sub>) para las cepas de linaje A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata fueron 4.6% (IC 95%: -0.4 %; 9.6%), 5.1% (IC 95%: 0.4%; 9.8%), 1.3% (IC 95%: -2.9%; 5.6%) y 2.6% (IC 95%: -1.4%; 6.5%) .

### 11.5 Inmunogenicidad de FluQuadri™ en Adultos ≥18 años de edad

En el estudio 3 (NCT00988143) [véase *Reacciones adversas* (6.1)], 565 adultos de 18 años de edad y mayores que habían recibido una dosis de FluQuadri™, TIV-1, o TIV-2 fueron incluidos en el análisis de Inmunogenicidad por protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar al del análisis de la seguridad [véase *Reacciones adversas* (6.1)].

Los GMTs de anticuerpo HI 21 días después de la vacunación con FluQuadri™ no fueron inferiores a aquellos después de cada TIV para las cuatro cepas, con base en los criterios previamente especificados (véase la [Tabla 12](#)).

**Tabla 12: Estudio 3<sup>a</sup>: No inferioridad de FluQuadri™ relacionado con TIV para cada cepa por GMTs de anticuerpo HI en 21 días después de la vacunación, adultos de 18 años de edad y mayores (Conjunto de análisis por protocolo)<sup>b</sup>**

Cepa antígeno	FluQuadri™ <sup>c</sup>	Grup		Relación GMT (95% CI) <sup>f</sup>
	N <sup>d</sup> =190	TIV <sup>e</sup> N <sup>d</sup> =375		
	GMT	GMT		
A (H1N1)	161	151		1.06 (0.87; 1.31)
A (H3N2)	304	339		0.90 (0.70; 1.15)
	FluQuadri™ <sup>c</sup>	TIV-1 <sup>g</sup> (B Victoria)	TIV-2 <sup>h</sup> (B Yamagata)	Relación GMT (95% CI) <sup>f</sup>
	N <sup>d</sup> =190	N <sup>d</sup> =187	N <sup>d</sup> =188	
	GMT	GMT	GMT	
B/Brisbane/60/2008 (B Victoria)	101	114	(44.0) <sup>i</sup>	0.89 (0.70; 1.12)
B/Florida/04/2006 (B Yamagata)	155	(78.1) <sup>j</sup>	135	1.15 (0.93; 1.42)

## FICHA TÉCNICA

<sup>a</sup> NCT00988143

<sup>b</sup> El conjunto de análisis por protocolo incluyó todas las personas que no tenían desviaciones del protocolo de estudio

<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

<sup>e</sup> El grupo TIV incluye a los participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

<sup>f</sup> Se demostró no inferioridad si el límite mínimo del CI 95% Bilateral de la relación de GMTs (FluQuadri™ dividido por el grupo TIV para las cepas A, o el TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >2/3

<sup>g</sup> 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

<sup>h</sup> 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

<sup>i</sup> TIV-2 no contenían B/Brisbane/60/2008

<sup>j</sup> TIV-1 no contenían B/Florida/04/2006

### 11.6 Inmunogenicidad de FluQuadri™ en adultos geriátricos ≥ 65 años de edad

En el Estudio 4 (NCT01218646) [véase [Reacciones adversas \(6.1\)](#)], 660 adultos de 65 años de edad y mayores fueron incluidas en el análisis de Inmunogenicidad por protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar al del análisis de la seguridad [véase [Reacciones Adversas \(6.1\)](#)]. GMTs de anticuerpo HI 21 días después de la vacunación con FluQuadri™ no fueron inferiores a aquellos después de TIV para las cuatro cepas, con base en los criterios especificados previamente (véase la [Tabla 13](#)).

Los índices de seroconversión 21 días después de FluQuadri™ no fueron inferiores a aquellos después de TIV para H3N2, B/Brisbane, y B/Florida, pero no para H1N1 (véase la [Tabla 14](#)). El GMT anticuerpo HI después de FluQuadri™ fue más alto que aquel después de TIV-1 para B/Florida pero no más alto que el posterior de TIV-2 para B/Brisbane, con base en los criterios especificados previamente (el límite mínimo del CI 95% Bilateral de la relación de los GMTs [FluQuadri™ dividido por TIV] >1.5 para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV). Los índices de la seroconversión después de FluQuadri™ fueron más altos que aquellos después de TIV para la cepa B no contenida en cada TIV respectivo, con base en los criterios especificados previamente (el límite mínimo de los dos CI 95% bilaterales de la diferencia de los índices de la seroconversión [FluQuadri™ menos TIV] >10% para cada cepa B en FluQuadri™ en comparación con la cepa B correspondiente no contenida en cada TIV).

**Tabla 13: Estudio 4<sup>a</sup>: No inferioridad de FluQuadri™ relacionado a TIV para cada cepa por los GMTs de anticuerpo de HI en los 21 días después de la vacunación, adultos de 65 años de edad y mayores (Conjunto de análisis por protocolo)<sup>b</sup>**

Cepa antígeno	FluQuadri™ <sup>c</sup>	Grupo		Relación GMT (95% CI) <sup>f</sup>
	N <sup>d</sup> =220	TIV <sup>e</sup> N <sup>d</sup> =440		
	GMT	GMT		
A (H1N1)	231	270		0.85 (0.67; 1.09)
A (H3N2)	501	324		1.55 (1.25; 1.92)
	FluQuadri™ <sup>c</sup>	TIV-1 <sup>g</sup> (B Victoria)	TIV-2 <sup>h</sup> (B Yamagata)	Relación GMT (95% CI) <sup>f</sup>
	N <sup>d</sup> =220	N <sup>d</sup> =219	N <sup>d</sup> =221	
	GMT	GMT	GMT	

## FICHA TÉCNICA

<b>B/Brisbane/60/2008</b> <b>(B Victoria)</b>	73.8	57.9	(42.2) <sup>i</sup>	1.27 (1.05; 1.55)
<b>B/Florida/04/2006</b> <b>(B Yamagata)</b>	61.1	(28.5) <sup>j</sup>	54.8	1.11 (0.90; 1.37)

<sup>a</sup> NCT01218646

<sup>b</sup> El conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tuvieron desviaciones del protocolo de estudio

<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

<sup>e</sup> El grupo de TIV incluye los participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

<sup>f</sup> Se demostró no inferioridad si el límite mínimo del CI 95% bilateral de la relación de GMTs (FluQuadri™ dividido por el grupo de TIV para las cepas A, o la TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >0.66

<sup>g</sup> 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

<sup>h</sup> TIV de investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

<sup>i</sup> TIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

<sup>j</sup> TIV-1 no contenía B/Florida/04/2006

**Tabla 14: Estudio 4<sup>a</sup>: No inferioridad de FluQuadri™ Relacionado a la TIV para cada cepa mediante los índices de seroconversión en los 21 días después de la vacunación, adultos de 65 años de edad y mayores (Conjunto de análisis por protocolo)<sup>b</sup>**

Cepa antigéno	FluQuadri™ <sup>c</sup>	Grupo TIV <sup>e</sup>		Diferencia del índice de seroconversión (95% CI) <sup>f</sup>
	N <sup>d</sup> =220	N <sup>d</sup> =440		
	Seroconversión <sup>g</sup> (%)			
<b>A (H1N1)</b>	65.91	69.77		-3.86 (-11.50; 3.56)
<b>A (H3N2)</b>	69.09	59.32		9.77 (1.96; 17.20)
	FluQuadri™ <sup>c</sup>	TIV-1 <sup>h</sup> (B Victoria)	TIV-2 <sup>i</sup> (B Yamagata)	Diferencia del índice de seroconversión (95% CI) <sup>f</sup>
	N <sup>d</sup> =220	N <sup>d</sup> =219	N <sup>d</sup> =221	
	Seroconversión <sup>g</sup> (%)			
<b>B/Brisbane/60/2008</b> <b>(B Victoria)</b>	28.64	18.72	(8.60) <sup>j</sup>	9.91 (1.96; 17.70)
<b>B/Florida/04/2006</b> <b>(B Yamagata)</b>	33.18	(9.13) <sup>k</sup>	31.22	1.96 (-6.73; 10.60)

NCT01218646

<sup>b</sup> El conjunto de análisis por protocolo incluyó a todas las personas que no tenían desviaciones del protocolo del estudio

<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> N es el número de participantes en el conjunto de análisis por protocolo

<sup>e</sup> El grupo de TIV incluye a los participantes vacunados con TIV-1 o TIV-2

<sup>f</sup> Se demostró no inferioridad si el límite mínimo de CI 95% bilateral de la diferencia en los índices de seroconversión (FluQuadri™ menos la TIV agrupada para las cepas A, o la TIV que contiene la cepa B correspondiente) era >-10%

<sup>g</sup> Seroconversión: Muestras pares con título de HI previo a la vacunación de <1:10 y título posterior a la vacunación de ≥1:40 o un incremento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación de ≥1:10

<sup>h</sup> 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

<sup>i</sup> TIV de investigación que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia

<sup>j</sup>TIV-2 no contenía B/Brisbane/60/2008

<sup>k</sup>TIV-1 no contenía B/Florida/04/2006

## 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 PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 13.1 Presentación

1) FluQuadri™ Suspensión inyectable (Unidosis)

Caja conteniendo- Jeringa prellenada monodosis, sin aguja, 0,5 mL, envase de 1, 5 y 10.

### 13.2. Almacenamiento y Manipulación

Almacenar todas las presentaciones de FluQuadri™ refrigeradas en 2° a 8°C (35° a 46°F). NO CONGELAR. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta.

## 14 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN DEL PACIENTE

Véase la información declarada para el paciente aprobado por la FDA (Información del Paciente).

Informar al receptor de la vacuna o custodio:

- FluQuadri™ contiene virus muertos y no puede causar influenza.
- FluQuadri™ estimula el Sistema inmune para proteger frente a la influenza, pero no previene otras infecciones respiratorias.
- La Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación anual contra la influenza.
- Informe las reacciones adversas a los profesionales de la salud y/o Sanofi-Aventis del Perú S.A.
- Sanofi Pasteur Inc. mantiene un registro prospectivo de exposición del embarazo para recolectar los datos sobre los resultados del embarazo y el estado de la salud del recién nacido después de la vacunación con FluQuadri™ durante el embarazo. Se alienta a las mujeres que reciben FluQuadri™ durante el embarazo a contactar a Sanofi Pasteur Inc. directamente o que su profesional de la salud contacte a Sanofi-Aventis del Perú S.A.

FluQuadri™ es una marca comercial registrada de Sanofi Pasteur Inc.

Fabricado por:

**Sanofi Pasteur Inc.**

Swiftwater PA 18370 Estados Unidos

**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 pretende reemplazar la 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 frente la enfermedad de la influenza (gripe) causada por cepas que circulan en el hemisferio sur.

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

La vacunación con FluQuadri™ no protege 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 productos de 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 profesional médico 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 en el músculo del brazo.

Para los bebés, FluQuadri™ es una inyección que se aplica en 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](mailto: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 etoxilato.

#### **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