

**FLUPREVLÍ®**
**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA**

FLUPREVLÍ®

Suspensión inyectable

Vacuna antigripal trivalente

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Fluprevli (vacuna antigripal) para uso intramuscular, es una vacuna antigripal de virus inactivados, preparada a partir de virus de la gripe propagados en huevos de gallina embrionados. El líquido alantoideo que contiene virus se recolecta e inactiva con formaldehído. El virus gripal se concentra y purifica en una solución de sacarosa con gradiente de densidad lineal usando una centrífuga de flujo continuo. Posteriormente, el virus se fracciona químicamente usando un tensioactivo no iónico, octilfenol etoxilado (Triton® X-100), para producir un "virus fraccionado". El virus fraccionado que contiene antígeno de hemaglutinina (HA) se purifica y después se suspende en solución de cloruro de sodio isotónica tamponada con fosfato de sodio. El virus fraccionado purificado de las tres cepas incluidas en la vacuna se produce por separado y después se combina para elaborar la formulación del trivalente.

Fluprevli es una suspensión inyectable y es transparente y de coloración ligeramente opalescente.

No se utilizan antibióticos en la elaboración de Fluprevli.

Ninguna presentación de Fluprevli está elaborada con goma de látex natural.

Fluprevli se ha estandarizado conforme a los requisitos del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos y está formulada para contener HA de cada una de las siguientes tres cepas de gripe recomendadas para la estación de gripe 2025: A/Victoria/4897/2022 IVR-238 (H1N1), A/Croatia/10136RV/2023 X-425A (H3N2) y B/Michigan/01/2021 (virus análogo a B/Austria/1359417/2021, linaje B/Victoria). Las cantidades de HA y de otros ingredientes por dosis de vacuna se enumeran en la tabla 1. La presentación en jeringa precargada, con una monodosis de 0.5 mL se elabora y se formula sin tiomersal ni ningún otro conservante.

**Tabla 1.** Composición de FLUPREVLÍ

Componentes	Cantidad (por dosis)	
	FLUPREVLÍ Dosis 0,25 mL	FLUPREVLÍ Dosis 0,5 mL
<b>Sustancia activa: virus de la gripe dividido, cepas inactivadas*:</b>	22.5 mcg HA total	45 mcg HA total
A (H1N1)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
A (H3N2)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
B	7.5 mcg HA	15 mcg HA
<b>Otros</b>		
Solución salina tamponada con fosfato	csp <sup>†</sup> el volumen apropiado	cs <sup>†</sup> el volumen apropiado
Etoxilato de octilfenol	≤75 mcg	≤150 mcg
Componentes	Cantidad (por dosis)	
	FLUPREVLÍ Dosis 0,25 mL	FLUPREVLÍ Dosis 0,5 mL
<b>Conservador</b>		
Presentación unidosis	-	-

\* según el requisito del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS)

† Cantidad suficiente

"-" Indica que la información no es aplicable

### 3. DATOS CLÍNICOS

#### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FLUPREVLII es una vacuna indicada para la inmunización activa para prevenir la gripe causada por virus de gripe de los subtipos A y del tipo B que contiene la vacuna.

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

#### 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

FLUPREVLII es una suspensión inyectable.

Para las personas de 6 a 35 meses de edad, una dosis única es de 0,25 mL o 0,5 mL.

Para personas de 36 meses de edad o más, una dosis única es de 0,5 mL.

#### Dosis y esquema de vacunación

La dosis y el esquema de vacunación de FLUPREVLII se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Dosis y esquema de vacunación de FLUPREVLII

Edad	Estado de vacunación	Dosis	Calendario
6 meses a 35 meses	No vacunados previamente con una vacuna antigripal o historial de vacunación desconocido.	Dos dosis, ya sea de 0.25 mL o de 0.5 mL*	Administrarlas al menos con 4 semanas de diferencia
	Previamente vacunados con una vacuna antigripal	Una o dos dosis <sup>†</sup> , de 0.25 mL o de 0.5 mL*	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con 4 semanas de diferencia.
36 meses a 8 años	No vacunados previamente con una vacuna antigripal o historial de vacunación desconocido.	Dos dosis de 0.5 mL	Administrarlas al menos con 4 semanas de diferencia
	Previamente vacunados con una vacuna antigripal	Una o dos dosis de 0.5 mL <sup>†</sup>	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con 4 semanas de diferencia.
9 años o más	-	Una dosis de 0.5 mL	-

\* El calendario se puede completar con dos dosis de 0.25 mL con  $\geq 4$  semanas de diferencia, dos dosis de 0.5 mL con  $\geq 4$  semanas de diferencia o cualquier combinación de 2 dosis (ya sea de 0.25 mL o de 0.5 mL) administradas con  $\geq 4$  semanas de diferencia.

† Para determinar si se requieren 1 o 2 dosis, consulte las recomendaciones anuales sobre la prevención y el control de la gripe con vacunas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización.

"-" indica que la información no procede.

#### Forma de administración

Fluprevli es transparente y de coloración ligeramente opalescente. Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para corroborar que no existan partículas extrañas ni cambios en la coloración antes de la administración, cuando lo permitan la solución y el envase. Si se observa cualquiera de estas condiciones, no se debe aplicar la vacuna.

Antes de administrar una dosis de vacuna, agitar la jeringa precargada.

Administre cada dosis por vía intramuscular.

### **Uso en poblaciones especiales**

Fluprevli se elabora siguiendo el mismo proceso. Los datos de esta sección se obtuvieron en estudios con Fluprevli.

### **Embarazo**

#### Registro de la exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Fluprevli. Se les pide a los proveedores de atención médica que incluyan a las mujeres que reciban Fluprevli durante el embarazo en el registro de vacunación durante el embarazo de Sanofi Pasteur Inc. en [sanofipasteurpregnancyregistry.com](http://sanofipasteurpregnancyregistry.com).

#### Resumen de riesgos

Todos los embarazos tiene riesgo de anomalía congénita, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., la tasa estimada de incidencia histórica de riesgo de anomalía congénita y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

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

No se realizaron estudios de desarrollo de Fluprevli en animales. Los efectos de Fluprevli tetravalente en el desarrollo son relevantes para Fluprevli porque ambas vacunas se elaboran siguiendo el mismo proceso y tienen composiciones que se superponen. Se llevó a cabo un estudio de toxicidad durante el desarrollo en conejos hembra a los que se les administró Fluprevli tetravalente antes del apareamiento y durante la gestación. La dosis fue de 0.5 mL en cinco ocasiones (una monodosis humana es de 0.5 mL). Este estudio reveló que no hay efectos adversos para el feto o el desarrollo antes del destete, ni evidencias de fertilidad alterada de las hembras debido a Fluprevli tetravalente (consulte los datos).

#### Datos

Datos en animales: Se llevó a cabo un estudio de toxicidad durante el desarrollo en conejos hembra a los que se les administró Fluprevli tetravalente mediante inyección intramuscular 24 y 10 días antes de la inseminación, y en los días 6, 12 y 27 de gestación. La dosis era de 0.5 mL en cada ocasión (una monodosis humana es de 0.5 mL). Este estudio no reveló malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni efectos adversos en el desarrollo previo al destete ni en la fertilidad de la hembra.

#### Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado con la enfermedad.

Las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de complicaciones relacionadas con una infección por gripe en comparación con las mujeres que no están embarazadas. Las mujeres embarazadas que contraen gripe pueden tener un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, como trabajo de parto y parto prematuros.

#### Lactancia

No se sabe si Fluprevli se excreta en la leche humana. No se dispone de datos para evaluar los efectos de Fluprevli en el lactante o en la producción/excreción de leche. Los beneficios de la lactancia en la salud y el desarrollo se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Fluprevli y cualquier posible efecto adverso de Fluprevli o de la condición materna

subyacente sobre el lactante. Para las vacunas preventivas, la condición materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenible mediante la vacuna. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de FLUPREVLII en niños menores de 6 meses. La seguridad y efectividad de FLUPREVLII en niños de 9 a 17 años de edad se basa en la seguridad y efectividad en niños de 6 meses a 8 años de edad y adultos de 18 años de edad en adelante.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Fluprevli en niños menores de 6 meses. La seguridad y efectividad de Fluprevli en niños de 9 a 17 años se basa en la seguridad y efectividad en niños de 6 meses a 8 años y adultos de 18 años o más.

#### Uso geriátrico

Se evaluó la seguridad y la inmunogenia de Fluprevli en adultos mayores de 65 años en adelante. [Consulte Reacciones adversas y estudios clínicos] las respuestas de anticuerpos a Fluprevli son menores en personas de  $\geq 65$  años que en adultos más jóvenes. [Consulte Estudios clínicos]

### **3.3 CONTRAINDICACIONES**

No administrar FLUPREVLII a ninguna persona con antecedentes de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a ningún componente de la vacuna (ver COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA), incluida la proteína del huevo, o a una dosis previa de cualquier vacuna contra la gripe.

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

#### **Síndrome de Guillain-Barré**

Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré (SGB) en las 6 semanas posteriores a la vacunación anterior contra la gripe, la decisión de administrar FLUPREVLII debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles beneficios y riesgos.

La vacuna contra la gripe porcina de 1976 se asoció con un riesgo elevado de SGB. La evidencia de una relación causal del SGB con otras vacunas contra la gripe no es concluyente; si existe un exceso de riesgo, probablemente sea ligeramente más de 1 caso adicional por cada millón de personas vacunadas.

#### **Prevención y gestión de reacciones alérgicas**

Debe disponerse inmediatamente de un tratamiento médico adecuado para tratar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de FLUPREVLII.

#### **Inmunocompetencia alterada**

Si se administra FLUPREVLII a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

#### **Limitaciones de la eficacia de la vacuna**

La vacunación con Fluprevli podría no proteger a todos los receptores.

#### **Síncope**

Se han informado casos de síncope (desmayos) después de la vacunación con Fluprevli. Los procedimientos se deben establecer para evitar lesiones causadas por los desmayos.

### **3.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No hay datos.

### **3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **Embarazo**

### Resumen de riesgos

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

Los datos disponibles sobre el uso de FLUPREVLII en mujeres embarazadas son insuficientes para informar del riesgo asociado a la vacuna de resultados adversos del desarrollo.

No hubo estudios de desarrollo de FLUPREVLII realizados en animales. Los efectos en el desarrollo de FLUPREVLII QUADRIVALENT son relevantes para FLUPREVLII porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas. Se realizó un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos hembra a los que se administró FLUPREVLII QUADRIVALENT antes del apareamiento y durante la gestación. La dosis fue de 0,5 mL en cada una de las cinco ocasiones (una única dosis en humanos es de 0,5 mL). Este estudio no reveló efectos adversos para el feto ni para el desarrollo previo al destete y no hubo evidencia de alteración de la fertilidad femenina debido a FLUPREVLII QUADRIVALENT (ver Datos).

### Datos

#### *Datos en animales*

Se realizó un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos hembra a los que se administró FLUPREVLII QUADRIVALENT mediante inyección intramuscular 24 y 10 días antes de la inseminación, y los días 6, 12 y 27 de gestación. La dosis fue de 0,5 mL en cada ocasión (una única dosis en humanos es de 0,5 mL). Este estudio no reveló malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni efectos adversos sobre el desarrollo previo al destete o la fertilidad femenina.

### Consideraciones clínicas

#### *Riesgo materno y/o embrión/fetal asociado a la enfermedad*

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas con la infección por gripe en comparación con las mujeres no embarazadas. Las mujeres embarazadas que contraen gripe pueden tener un mayor riesgo de desenlaces adversos del embarazo, incluidos el parto prematuro y el parto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si FLUPREVLII se excreta en la leche materna. No se dispone de datos para evaluar los efectos de FLUPREVLII en el lactante o en la producción/excreción de leche. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de FLUPREVLII por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante debido a FLUPREVLII o a la afección materna subyacente. Para las vacunas preventivas, la afección materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

### **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No hay datos.

### **3.8 REACCIONES ADVERSAS**

En niños de 6 meses a 8 años de edad, las reacciones adversas en el lugar de la inyección más frecuentes fueron dolor o sensibilidad (>50 %) y enrojecimiento (>25 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad y somnolencia (>25 % de los niños de 6 meses a 35 meses) y mialgia (>20 % de los niños de 3 años a 8 años).

En adultos de 18 a 64 años de edad, la reacción adversa en el lugar de la inyección más frecuente

fue dolor (>50 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron cefalea y mialgia (>30 %).

En adultos >65 años de edad, la reacción adversa en el lugar de la inyección más frecuente fue dolor (>20 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron cefalea, mialgia y malestar general (>10 %).

### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de acontecimientos adversos observadas en el/los ensayo(s) clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en el/los ensayo(s) clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Niños de 6 meses a 8 años de edad

El estudio 1 (NCT00391391) fue un estudio multicéntrico realizado en EE. UU. En este estudio, los niños de 6 meses a 35 meses de edad recibieron dos dosis de 0,25 mL de FLUPREVLII, y los niños de 3 años a 8 años de edad recibieron dos dosis de 0,5 mL de FLUPREVLII, independientemente de los antecedentes de vacunación contra la gripe. Las dos dosis de la formulación (2006-2007) se administraron con 26 a 30 días de diferencia. El conjunto de análisis de la seguridad incluyó a 97 niños de 6 meses a 35 meses de edad y 163 niños de 3 años a 8 años de edad. La Tabla 3 y la Tabla 4 resumen las reacciones adversas en el lugar de la inyección solicitadas y las reacciones adversas sistémicas notificadas en los 7 días posteriores a la vacunación mediante tarjetas de diario.

**Tabla 3:** Frecuencia de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación con FLUPREVLII, niños de 6 a 35 meses de edad (estudio 1#)

	<b>Dosis 1 (N* = 90-92)</b>			<b>Dosis 2 (N* = 86-87)</b>		
	<b>Porcentaje</b>			<b>Porcentaje</b>		
	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada†</b>	<b>Grave‡</b>	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada†</b>	<b>Grave‡</b>
<b>Sensibilidad en el lugar de la inyección</b>	47,3	8,8	0,0	56,3	3,4	1,1
<b>Eritema en el lugar de la inyección</b>	29,3	0,0	0,0	32,2	1,1	0,0
<b>Hinchazón en el lugar de la inyección</b>	16,7	0,0	0,0	14,9	0,0	0,0
<b>Induración en el lugar de la inyección</b>	14,4	0,0	0,0	16,1	0,0	0,0
<b>Equimosis en el lugar de la inyección</b>	14,4	1,1	0,0	14,9	2,3	0,0
<b>Fiebre<sup>§</sup> (≥38 °C)</b>	11,0	4,4	0,0	10,3	3,4	1,1
<b>Vómitos</b>	6,6	1,1	0,0	8,1	5,8	0,0
<b>Llora anormal</b>	31,9	11,0	0,0	18,6	7,0	2,3
<b>Somnolencia</b>	26,4	1,1	0,0	26,7	4,7	0,0
<b>Apetito perdido</b>	23,1	8,8	0,0	19,8	5,8	1,2
	<b>Dosis 1 (N* = 90-92)</b>			<b>Dosis 2 (N* = 86-87)</b>		
	<b>Porcentaje</b>			<b>Porcentaje</b>		
	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada†</b>	<b>Grave‡</b>	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada†</b>	<b>Grave‡</b>
<b>Irritabilidad</b>	42,9	19,8	1,1	34,9	17,4	4,7

# (NCT00391391)

\* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para las reacciones adversas enumeradas.

† Moderado: sensibilidad en el lugar de la inyección: llora y protesta cuando se toca el lugar de la inyección; 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:  $\geq 2,5$  cm a  $< 5$  cm; fiebre:  $> 38,5$  °C a  $\leq 39,5$  °C; vómitos: de 2 a 5 episodios por 24 horas; llanto anómalo: de 1 a 3 horas; somnolencia: no está interesado en el entorno o no se despertó para una comida; apetito perdido: se saltó 1 o 2 tomas por completo; irritabilidad: requiere mayor atención.

‡ Grave: 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, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección:  $\geq 5$  cm; fiebre:  $> 39,5$  °C; vómitos:  $\geq 6$  episodios por 24 horas o que requieren hidratación parenteral; lloro anómalo:  $> 3$  horas; somnolencia: dormir la mayor parte del tiempo o dificultad para despertarse; apetito perdido: rechaza  $\geq 3$  tomas o rechaza la mayoría de las tomas; irritabilidad: inconsolable.

§ Fiebre: el porcentaje de mediciones de temperatura tomadas por vía rectal, axilar u oral, o no registradas, fue del 69,2 %, 17,6 %, 13,2 % y 0,0 %, respectivamente, para la dosis 1; y del 69,0 %, 13,8 %, 16,1 % y 1,1 %, respectivamente, para la dosis 2.

**Tabla 4:** Frecuencia de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación con FLUPREVLII, niños de 3 a 8 años de edad (estudio 1#)

	<b>Dosis 1 (N* = 150-151)</b>			<b>Dosis 2 (N* = 144-145)</b>		
	<b>Porcentaje</b>			<b>Porcentaje</b>		
	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada<sup>†</sup></b>	<b>Grave<sup>‡</sup></b>	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada<sup>†</sup></b>	<b>Grave<sup>‡</sup></b>
<b>Dolor en el lugar de la inyección</b>	59,3	8,0	0,0	62,1	9,7	0,7
<b>Eritema en el lugar de la inyección</b>	27,8	3,3	0,7	27,6	2,1	0,7
<b>Hinchazón en el lugar de la inyección</b>	19,9	5,3	0,0	14,5	2,8	0,0
<b>Induración en el lugar de la inyección</b>	16,6	2,0	0,0	11,7	1,4	0,0
<b>Equimosis en el lugar de la inyección</b>	12,6	0,7	0,7	15,2	0,7	0,0
<b>Prurito en el lugar de la inyección</b>	7,3	-	-	13,2	-	-
<b>Fiebre<sup>§</sup> (<math>\geq 37,5</math> °C)</b>	11,9	2,6	2,0	9,7	1,4	1,4
<b>Dolor de cabeza</b>	16,7	2,0	0,7	11,8	1,4	1,4
<b>Malestar general</b>	20,0	2,7	1,3	14,6	4,2	0,7
<b>Mialgia</b>	28,0	5,3	0,0	17,4	4,2	0,0

# (NCT00391391)

\* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para las reacciones adversas enumeradas

† Moderado: 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, induración en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección:  $\geq 2,5$  cm a  $< 5$  cm; fiebre:  $> 38$  °C a  $\leq 39$  °C; dolor de cabeza, malestar general y mialgia: interfiere con las actividades diarias

‡ Intenso: dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales, puede requerir atención médica o absentismo; 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:  $\geq 5$  cm; fiebre:  $> 39$  °C; dolor de cabeza, malestar general y mialgia: evita las actividades diarias

§ Fiebre: el porcentaje de mediciones de temperatura tomadas por vía oral o axilar, o no registradas, fue del 93,4 %, 6,6 % y 0,0 %, respectivamente, para la dosis 1; y del 93,1 %, 6,2 % y 0,7 %, respectivamente, para la dosis 2

"-" Indica que no se recopiló información

Durante el periodo desde la primera vacunación hasta 6 meses después de la segunda vacunación, no se consideraron acontecimientos adversos graves causados por la vacunación y no se

notificaron muertes en este estudio.

El estudio 2 (NCT01240746) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento simple y controlado con principio activo de seguridad e inmunogenicidad realizado en EE. UU. En este estudio, los niños de 6 meses a 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FLUPREVLII QUADRIVALENT o una de dos formulaciones de una vacuna antigripal trivalente de comparación (TIV-1 o TIV-2), y los niños de 3 años a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FLUPREVLII QUADRIVALENT, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la gripe de tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B en FLUPREVLII QUADRIVALENT (un virus de tipo B del linaje Victoria o un virus de 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 la seguridad incluyó a 1841 niños de 6 meses 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 vacunas combinados, el 49,3 % eran mujeres (FLUPREVLII QUADRIVALENT, 49,2 %; TIV-1, 49,8 %; TIV-2, 49,4 %), 58,4 % caucásicas (FLUPREVLII QUADRIVALENT, 58,4 %; TIV-1, 58,9 %; TIV-2, 57,8 %), 20,2 % negras (FLUPREVLII QUADRIVALENT, 20,5 %; TIV-1, 19,9 %; TIV-2, 19,1 %), 14,1 % hispanos (FLUPREVLII QUADRIVALENT, 14,3 %; TIV-1, 13 TIV-2 TIV-1 TIV-2, La Tabla 5 y la Tabla 6 resumen las reacciones adversas en el lugar de la inyección solicitadas y sistémicas notificadas en los 7 días posteriores a la vacunación mediante tarjetas de diario.

Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos no solicitados durante 28 días después de cada dosis y acontecimientos adversos graves (AAG) durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

**Tabla 5:** Porcentaje de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 6 meses a 35 meses de edad (grupo de análisis de seguridad del estudio 2<sup>\*†</sup>)

	<b>FLUPREVLII QUADRIVALENT<sup>*§</sup></b> <b>(N<sup>p</sup>=1223)</b>			<b>TIV-1<sup>§</sup></b> <b>(B Victoria)</b> <b>(N<sup>p</sup>=310)</b>			<b>TIV-2<sup>§#</sup></b> <b>(B Yamagata) (N<sup>p</sup>=308)</b>		
	<b>Cualquiera</b> <b>(%)</b>	<b>Grado</b> <b>2<sup>β</sup></b> <b>(%)</b>	<b>Grado</b> <b>3<sup>α</sup></b> <b>(%)</b>	<b>Cualquiera</b> <b>(%)</b>	<b>Grado</b> <b>2<sup>β</sup></b> <b>(%)</b>	<b>Grado</b> <b>3<sup>α</sup></b> <b>(%)</b>	<b>Cualquiera</b> <b>(%)</b>	<b>Grado</b> <b>2<sup>β</sup></b> <b>(%)</b>	<b>Grado</b> <b>3<sup>α</sup></b> <b>(%)</b>
<b>Reacciones adversas en el lugar de la inyección</b>									
<b>Dolor<sup>é</sup></b>	57.0	10.2	1.0	52.3	11.5	0.8	50.3	5.4	2.7
<b>Sensibilidad<sup>ó</sup></b>	54.1	11.3	1.9	48.4	8.2	1.9	49.7	10.3	0.0
<b>Eritema</b>	37.3	1.5	0.2	32.9	1.0	0.0	33.3	1.0	0.0
<b>Hinchazón</b>	21.6	0.8	0.2	19.7	1.0	0.0	17.3	0.0	0.0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>									
<b>Fiebre (≥38 °C)<sup>ó</sup></b>	14.3	5.5	2.1	16.0	6.6	1.7	13.0	4.1	2.0
<b>Malestar general<sup>é</sup></b>	38.1	14.5	4.6	35.2	14.8	4.7	32.4	12.8	6.8
<b>Mialgia<sup>é</sup></b>	26.7	6.6	1.9	26.6	9.4	1.6	25.0	6.8	2.7

	<b>FLUPREVLII QUADRIVALENT*§</b> (N <sup>p</sup> =1223)			<b>TIV-1§</b> (B Victoria) (N <sup>p</sup> =310)			<b>TIV-2§#</b> (B Yamagata) (N <sup>p</sup> =308)		
	<b>Cualquiera</b> (%)	<b>Grado 2<sup>B</sup></b> (%)	<b>Grado 3<sup>A</sup></b> (%)	<b>Cualquiera</b> (%)	<b>Grado 2<sup>B</sup></b> (%)	<b>Grado 3<sup>A</sup></b> (%)	<b>Cualquiera</b> (%)	<b>Grado 2<sup>B</sup></b> (%)	<b>Grado 3<sup>A</sup></b> (%)
<b>Dolor de cabeza</b>	8.9	2.5	0.6	9.4	3.9	0.0	12.2	4.7	0.0
<b>Irritabilidad <sup>δ</sup></b>	54.0	26.4	3.2	52.8	20.1	3.1	53.5	22.9	2.8
<b>Llorar de forma anormal <sup>δ</sup></b>	41.2	12.3	3.3	36.5	8.2	1.9	29.9	10.4	2.1
<b>Somnolencia <sup>δ</sup></b>	37.7	8.4	1.3	32.1	3.8	0.6	31.9	5.6	0.7
<b>Pérdida de apetito <sup>δ</sup></b>	32.3	9.1	1.8	33.3	5.7	1.9	25.0	8.3	0.7
<b>Vómitos <sup>δ</sup></b>	14.8	6.2	1.0	11.3	4.4	0.6	13.9	6.3	0.0

\*NCT01240746

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

‡ FLUPREVLII 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)

§ Los participantes recibieron 1 o 2 dosis de acuerdo con las recomendaciones del ACIP 2010-2011 FLUPREVLII (0,25 mL) que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), con licencia

# 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

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

B Grado 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: llora y protesta al tocar 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: >38,5 °C a ≤39,5 °C (6 meses a 23 meses); ≥38,4 °C a ≤38,9 °C (24 meses a 35 meses); malestar general, mialgia y dolor de cabeza: alguna interferencia con la actividad; irritabilidad: requiere mayor atención; llanto anómalo: de 1 a 3 horas; somnolencia: no interesado en el entorno o no se despertó para comer/comer; pérdida de apetito: omitió 1 o 2 tomas/comidas por completo; vómitos: de 2 a 5 episodios por 24 horas

à Grado 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, Hinchazón en el lugar de la inyección: ≥5 cm; Fiebre: >39,5 °C (6 meses a 23 meses); ≥38,9 °C (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 ser difícil despertarse; Pérdida de apetito: rechaza ≥3 comidas/alimentación o rechaza la mayoría de las comidas/alimentación; Vómitos: ≥6 episodios cada 24 horas o que requieran hidratación parenteral

è Evaluado en niños de 24 meses a 35 meses de edad

δ Evaluado en niños de 6 meses a 23 meses de edad

ø Fiebre medida por cualquier vía

**Tabla 6:** Porcentaje de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 3 a 8 años de edad (grupo de análisis de seguridad del estudio 2<sup>\*†</sup>)

	<b>FLUPREVL QUADRIVALENT<sup>‡</sup></b> (N <sup>#</sup> =1669)			<b>TIV-1<sup>§</sup></b> (B Victoria) (N <sup>#</sup> =424)			<b>TIV-2</b> (B Yamagata) (N <sup>#</sup> =413)		
	<b>Cualquiera</b> (%)	<b>Grado 2<sup>¶</sup></b> (%)	<b>Grado 3<sup>β</sup></b> (%)	<b>Cualquiera</b> (%)	<b>Grado 2<sup>¶</sup></b> (%)	<b>Grado 3<sup>β</sup></b> (%)	<b>Cualquiera</b> (%)	<b>Grado 2<sup>¶</sup></b> (%)	<b>Grado 3<sup>β</sup></b> (%)
<b>Reacciones adversas en el lugar de la inyección</b>									
<b>Dolor</b>	66.6	15.8	2.1	64.6	9.5	2.0	63.8	11.6	2.8
<b>Eritema</b>	34.1	2.9	1.8	36.8	3.4	1.2	35.2	2.5	1.8
<b>Hinchazón</b>	24.8	2.8	1.4	25.4	1.5	1.2	25.9	2.5	1.8
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>									
<b>Fiebre (≥38 °C)<sup>à</sup></b>	7.0	2.1	2.1	7.1	2.2	1.2	7.6	2.8	0.8
<b>Dolor de cabeza</b>	23.1	6.8	2.2	21.2	5.1	2.7	24.4	7.5	2.0
<b>Malestar general</b>	31.9	11.2	5.5	32.8	11.4	5.6	33.4	10.8	5.0
<b>Mialgia</b>	38.6	12.2	3.3	34.1	9.0	2.7	38.4	11.1	2.8

\* NCT01240746

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

‡ FLUPREVL QUADRIVALENT 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).

§ 2010-2011 FLUPREVL que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), TIV en investigación con licencia que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), sin licencia.

# N es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad.

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: ≥38,4 °C a ≤38,9 °C; dolor de cabeza, malestar general y mialgia: cierta interferencia con la actividad.

β Grado 3: dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales; eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección: ≥5 cm; Fiebre: ≥38,9 °C; dolor de cabeza, malestar general y mialgia: significativa; previene la actividad diaria.

à Fiebre medida por cualquier vía.

Entre los niños de 6 meses a 8 años de edad, se notificaron acontecimientos adversos no graves no solicitados en 1360 (47,0 %) receptores del grupo de FLUPREVL QUADRIVALENT, 352 (48,0 %) receptores del grupo de TIV-1 y 346 (48,0 %) receptores del grupo de TIV-2. Los acontecimientos adversos no graves notificados de forma espontánea con más frecuencia fueron tos, vómitos y fiebre. Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6 %) receptores en el grupo de FLUPREVL QUADRIVALENT, 4 (0,5 %) receptores en el grupo de TIV-1 y 4 (0,6 %) receptores en el grupo de TIV-2 experimentaron al menos un AAG. A lo largo del periodo del estudio, un total de 41 (1,4 %) receptores en el grupo de FLUPREVL QUADRIVALENT, 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 AAG. Se consideró que tres AAG estaban posiblemente relacionados con la vacunación: crup en un receptor tetravalente de FLUPREVL y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y 1 en un receptor de TIV-2.

El estudio 3(NCT02915302) fue un estudio aleatorizado, ciego para el observador, multicéntrico, de 2 grupos, de seguridad e inmunogenicidad realizado en EE. UU. En este estudio, 1950 niños de 6 meses a 35 meses de edad fueron asignados aleatoriamente para recibir FLUPREVL

QUADRIVALENT administrado en un volumen de 0,25 mL (grupo 1) o 0,5 mL (grupo 2). En el caso de los participantes a los que se recomendó recibir dos dosis de la vacuna contra la gripe según las directrices del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, se administró la misma dosis 4 semanas después de la primera. El grupo de análisis de la 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. Los datos para FLUPREVLII QUADRIVALENT son relevantes para FLUPREVLII porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas.

En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas notificadas en los 7 días posteriores a la vacunación mediante tarjetas de diario para los volúmenes de 0,25 mL y 0,5 mL de FLUPREVLII QUADRIVALENT en niños de 6 meses a 35 meses de edad.

**Tabla 7:** Porcentaje de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 6 meses a 35 meses de edad (grupo de análisis de seguridad del estudio 3<sup>\*†</sup>)

	<b>FLUPREVLII QUADRIVALENT 0.25 mL<sup>‡</sup></b>		<b>FLUPREVLII QUADRIVALENT 0.5 mL<sup>‡</sup></b>	
	<b>(N<sup>§</sup>=949)</b>		<b>(N<sup>§</sup>=992)</b>	
	<b>Cualquiera (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>	<b>Cualquiera (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>
<b>Reacciones adversas en el lugar de la 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 del apetito</b>	27.3	1.4	28.3	2.2
<b>Fiebre (≥38 °C) #</b>	11.3	0.6	12.2	1.2
<b>Vómito</b>	10.0	0.4	10.2	0.5

\* NCT02915302

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

‡ Los participantes recibieron 1 o 2 dosis de acuerdo con las recomendaciones del ACIP.

§ N es el número de participantes en el grupo de análisis de seguridad de grado 3 - Sensibilidad en el lugar de la inyección: Lloro 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 ser difícil despertarse; Pérdida de apetito: rechaza ≥ 3 alimentaciones/comidas o rechaza la mayoría de alimentaciones/comidas; Fiebre: >39,5 °C; Vómito: ≥6 episodios cada 24 horas o que requieran hidratación parenteral.

# Fiebre medida por cualquier vía.

La diferencia en la tasa de fiebre (grupo 2 menos grupo 1) fue del 0,84 % (IC del 95 %: -2,13 %; 3,80 %), cumpliendo el criterio de no inferioridad preespecificado (límite superior del IC bilateral del 95 % de la diferencia en las tasas de fiebre <5 %). Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos no solicitados y AAG durante los 28 días posteriores a la

vacunación. Se notificaron acontecimientos adversos no graves no solicitados en 417 (44 %) participantes del grupo 1 y 394 (40 %) participantes del grupo 2. Los acontecimientos adversos no graves notificados de forma espontánea con más frecuencia en ambos grupos fueron tos y rinorrea. Se notificaron diez AAG durante el periodo de seguimiento de 28 días: 5 (0,5 %) en el grupo 1 y 5 (0,5 %) en el grupo 2.

#### Adultos

El estudio 4 (NCT00772109) fue un ensayo multicéntrico realizado en EE. UU. En este estudio, adultos de 18 a 64 años de edad recibieron la formulación FLUPREVLII (2008-2009). El conjunto de análisis de seguridad incluyó a 1421 receptores de FLUPREVLII. En la Tabla 8 se resumen las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y las reacciones adversas sistémicas notificadas en los 7 días posteriores a la vacunación mediante tarjetas de diario.

**Tabla 8:** Frecuencia de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación con FLUPREVLII, adultos de 18 a 64 años de edad (estudio 4#)

	<b>(N*=1392-1394)</b>		
	<b>Porcentaje</b>		
	<b>Cualquiera</b>	<b>Grado 2<sup>†</sup></b>	<b>Grado 3<sup>‡</sup></b>
<b>Eritema en el lugar de la inyección</b>	13,2	2,1	0,9
<b>Induración en el lugar de la inyección</b>	10,0	2,3	0,5
<b>Hinchazón en el lugar de la inyección</b>	8,4	2,1	0,9
<b>Dolor en el lugar de la inyección</b>	53,7	5,8	0,8
<b>Prurito en el lugar de la inyección</b>	9,3	0,4	0,0
<b>Equimosis en el lugar de la inyección</b>	6,2	1,1	0,4
<b>Dolor de cabeza</b>	30,3	6,5	1,6
<b>Mialgia</b>	30,8	5,5	1,4
<b>Malestar general</b>	22,2	5,5	1,8
<b>Escalofríos</b>	6,2	1,1	0,6
<b>Fiebre § (≥37,5 °C)</b>	2,6	0,4	0,2

# NCT00772109

\* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para las reacciones adversas enumeradas

† Grado 2: eritema en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección: de ≥2,5 cm a <5 cm; dolor en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección: lo suficientemente molesto como para interferir con el comportamiento o las actividades normales; fiebre: de >38 °C a ≤39 °C; dolor de cabeza, mialgia, malestar general y escalofríos: interfiere con las actividades diarias

‡ Grado 3 - Eritema en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección: ≥5 cm; dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales; prurito en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales, puede tener/o requerir atención médica o absentismo; fiebre: >39 °C; dolor de cabeza, mialgia, malestar general y escalofríos: evita las actividades diarias

§ Fiebre: el porcentaje de mediciones de temperatura tomadas por vía oral o axilar, o no registradas, fue del 99,6 %, 0,0 % y 0,4 %, respectivamente.

En los 28 días y 6 meses posteriores a la vacunación, se notificó un acontecimiento adverso grave en 5 (0,4 %) y 20 (1,4 %) receptores de FLUPREVLII, respectivamente. Ningún acontecimiento adverso grave se consideró causado por la vacunación. No se notificaron muertes durante los 6 meses posteriores a la vacunación.

En el estudio 5 (NCT00391053), adultos de 65 años de edad o más recibieron la formulación FLUPREVLII (2006-2007). El estudio fue un ensayo multicéntrico y doble ciego realizado en EE. UU. El conjunto de análisis de seguridad incluyó a 1260 receptores de FLUPREVLII.

En la Tabla 9 se resumen las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y las reacciones adversas sistémicas notificadas en los 7 días posteriores a la vacunación mediante tarjetas de diario. El inicio se produjo normalmente en los primeros 3 días después de la vacunación y la mayoría de las reacciones adversas se resolvieron en los 3 días siguientes.

**Tabla 9:** Frecuencia de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación con FLUPREVLII, adultos de 65 años de edad o más (estudio 5<sup>#</sup>)

	<b>N*=1258-1260</b>		
	<b>Porcentaje</b>		
	<b>Cualquiera</b>	<b>Moderada<sup>†</sup></b>	<b>Severa<sup>‡</sup></b>
<b>Dolor en el lugar de la inyección</b>	24.3	1.7	0.2
<b>Eritema en el lugar de la inyección</b>	10.8	0.8	0.6
<b>Hinchazón en el lugar de la inyección</b>	5.8	1.3	0.6
<b>Mialgia</b>	18.3	3.2	0.2
<b>Malestar general</b>	14.0	3.7	0.6
<b>Dolor de cabeza</b>	14.4	2.5	0.3
<b>Fiebre <sup>§</sup> (≥37,5 °C)</b>	2.3	0.2	0.1

# NCT00391053

\* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para las reacciones adversas enumeradas.

† Moderado: 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 e hinchazón en el lugar de la inyección: de ≥2,5 cm a <5 cm; fiebre: de >38 °C a ≤39 °C; mialgia, malestar general y dolor de cabeza: interfiere con las actividades cotidianas.

‡ Intenso: dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales; eritema en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥5 cm; fiebre: >39 °C; mialgia, malestar general y dolor de cabeza: impide las actividades diarias.

§ Fiebre: el porcentaje de mediciones de temperatura tomadas por vía oral o no registradas fue del 98,6 % y del 1,4 %, respectivamente.

En los 6 meses posteriores a la vacunación, 93 (7,4 %) receptores de FLUPREVLII experimentaron un acontecimiento adverso grave (N = 1260). No se notificaron muertes en los 28 días posteriores a la vacunación. Se notificaron un total de 7 muertes durante el periodo de los días 29-180 después de la vacunación: 7 (0,6 %) entre los receptores de FLUPREVLII (N = 1260). La mayoría de estos participantes tenían antecedentes médicos de enfermedades cardíacas, hepáticas, neoplásicas, renales y/o respiratorias. No se consideró que ninguna muerte estuviera causada por la vacunación.

### Experiencia posterior a la aprobación

Los siguientes acontecimientos adversos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de FLUPREVLII o FLUPREVLII QUADRIVALENT. Dado que estos acontecimientos se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los acontecimientos adversos se incluyeron en función de uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con FLUPREVLII o FLUPREVLII QUADRIVALENT.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía.
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/de hipersensibilidad (incluida urticaria, angioedema).
- Trastornos oculares: hiperemia ocular.

- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis 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/rubor.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, tos, sibilancias, opresión en la garganta.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor en las extremidades, dolor torácico.
- Trastornos gastrointestinales: vómito.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: [farmacovigilancia.peru@sanofi.com](mailto:farmacovigilancia.peru@sanofi.com) ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

### 3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de drogas, comuníquese con su establecimiento de salud más cercano.

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

#### Mecanismo de acción

Los niveles específicos de títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) después de la vacunación con vacunas inactivadas contra el virus de la gripe no se han correlacionado con la protección contra la infección por el virus de la gripe. En algunos estudios en humanos, los títulos de anticuerpos  $\geq 1:40$  se han asociado a la protección contra la gripe en hasta el 50 % de los participantes.

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la gripe confieren una protección limitada o nula contra otro. Además, es posible que los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la gripe 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 el motivo del cambio habitual de una o más cepas nuevas en la vacuna antigripal de cada año.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico o mutagénico de FLUPREVLII ni el deterioro de la fertilidad en varones.

#### Estudios clínicos

##### Eficacia de FLUPREVLII en niños de 6 a 24 meses de edad

El estudio 6 (593-04) fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en un único centro de EE. UU. durante las temporadas de gripe 1999-2000 (año 1) y 2000-2001 (año 2). El conjunto de análisis por intención de tratar incluyó a un total de 786 niños de 6 a 24 meses de edad. Los participantes recibieron dos dosis de 0,25 mL de FLUPREVLII (N = 525) o un placebo (N = 261) con 4 semanas de diferencia. Entre todos los participantes aleatorizados en ambos años, la media de edad fue de 13,8 meses; el 52,5 % eran hombres, el 50,8 % eran

caucásicos, el 42,0 % eran negros y el 7,2 % eran de otros grupos raciales. Los casos de gripe se identificaron mediante vigilancia activa y pasiva de enfermedades pseudogripales u otitis media aguda y se confirmaron mediante cultivo. La enfermedad pseudogripal se definió como fiebre con signos o síntomas de infección de las vías respiratorias superiores. La eficacia de la vacuna contra todos los tipos y subtipos de virus de la gripe fue un criterio de valoración secundario y se presenta en la Tabla 10.

**Tabla 10:** Eficacia estimada de FLUPREVLII contra la gripe confirmada por cultivo en niños de 6 a 24 meses de edad durante las temporadas de gripe 1999-2000 y 2000-2001 – Conjunto de análisis por intención de tratar\* (estudio 6)

Año	FLUPREVLII <sup>†</sup>				Placebo <sup>‡</sup>				FLUPREVLII vs. Placebo	
	n <sup>§</sup>	N	Tasa (n/N) <sup>#</sup>	(IC del 95%)	n <sup>§</sup>	N	Tasa (n/N) <sup>#</sup>	(IC del 95%)	Riesgo relativo (IC del 95%)	Porcentaje relativo de reducción <sup>‡</sup> (IC del 95%)
Año 1 <sup>β</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>γ</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)

\*El conjunto de análisis por intención de tratar incluye a todos los participantes inscritos que fueron asignados aleatoriamente para recibir FLUPREVLII o placebo y vacunados

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

<sup>‡</sup>Placebo: NaCl al 0,4 %

<sup>§</sup> n es el número de participantes con gripe confirmada por cultivo para el año determinado del estudio, como se indica en la primera columna

N es el número de participantes asignados aleatoriamente para recibir FLUPREVLII o placebo para el año de estudio dado, tal como se indica en los encabezados de las columnas (conjunto de análisis por intención de tratar)

<sup>#</sup>Tasa (%) = (n/N) \* 100

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

<sup>β</sup> Incluye todos los casos de gripe confirmados por cultivo durante todo el estudio durante el año 1 (12 meses de seguimiento)

<sup>γ</sup> Incluye todos los casos de gripe confirmados por cultivo a lo largo de todo el estudio durante el año 2 (6 meses de seguimiento)

### Eficacia de FLUPREVLII en adultos

El estudio 7 (GRC70) fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en un único centro de EE. UU. durante la temporada de gripe 2007-2008. Los participantes recibieron una dosis de la vacuna FLUPREVLII (N = 813), un comparador activo (N = 814) o placebo (N = 325). El conjunto de análisis por intención de tratar incluyó a 1138 adultos sanos que recibieron FLUPREVLII o placebo. Los participantes tenían entre 18 y 49 años de edad (la edad media era de 23,3 años); el 63,3 % eran mujeres, el 83,1 % eran caucásicos y el 16,9 % eran de otros grupos raciales/étnicos. Los casos de gripe se identificaron mediante vigilancia activa y pasiva y se confirmaron mediante cultivo celular y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. La enfermedad pseudogripal se definió como una enfermedad con al menos 1 síntoma respiratorio (tos o congestión nasal) y al menos 1 síntoma constitucional (fiebre o fiebre, escalofríos o dolores corporales). La eficacia de la vacuna FLUPREVLII frente a todos los tipos y subtipos de virus de la gripe se presenta en la Tabla 11.

**Tabla 11:** Eficacia estimada de la vacuna FLUPREVLII contra la gripe en adultos de 18 a 49 años de edad durante la temporada de gripe 2007-2008 – Conjunto de análisis por intención de tratar\* (estudio 6)

Gripe sintomática confirmada por laboratorio	FLUPREVLII <sup>†</sup> (N=813) <sup>§</sup>			Placebo <sup>‡</sup> (N=325) <sup>§</sup>			FLUPREVLII vs. Placebo	
	n	Tasa (%) <sup>#</sup>	(IC del 95%)	n	Tasa (%) <sup>#</sup>	(IC del 95%)	Riesgo relativo (IC del 95%)	Porcentaje relativo de reducción <sup>p</sup> (IC del 95%)
<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 positiva</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 positiva, o ambas</b>	28	3.4	(2.3; 4.9)	35	10.8	(7.6; 14.7)	0.32 (0.20; 0.52)	68 (48; 80)

\*El conjunto de análisis por intención de tratar incluye a todos los participantes inscritos que fueron asignados aleatoriamente para recibir FLUPREVLII o placebo y vacunados

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

<sup>‡</sup> Placebo: NaCl al 0,9 %

<sup>§</sup> N es el número de participantes asignados aleatoriamente para recibir FLUPREVLII o placebo

n es el número de participantes que cumplen los criterios enumerados en la primera columna

<sup>#</sup> Tasa (%) = (n/N) \* 100

La reducción relativa de la eficacia de la vacuna se definió como (1 - riesgo relativo) x 100

#### Inmunogenicidad de FLUPREVLII en niños de 6 meses a 8 años de edad

En el estudio 1, un estudio multicéntrico realizado en EE. UU., 68 niños de 6 meses a 35 meses de edad recibieron dos dosis de 0,25 mL de FLUPREVLII y 120 niños de 3 años a 8 años de edad recibieron dos dosis de 0,5 mL de FLUPREVLII se incluyeron en el conjunto de análisis por protocolo. Las dos dosis de la formulación (2006-2007) se administraron con 26 a 30 días de diferencia. Las mujeres representaron el 42,6 % de los participantes del grupo de edad de 6 meses a 35 meses y el 53,3 % de los participantes del grupo de edad de 3 años a 8 años. La mayoría de los participantes en los grupos de edad de 6 meses a 35 meses y de 3 años a 8 años, respectivamente, eran caucásicos (70,6 % y 79,2 %), seguidos de hispanos (19,1 % y 13,3 %) y negros (7,4 % y 4,2 %).

El porcentaje de participantes que recibieron la vacuna contra la gripe durante la temporada anterior de gripe fue del 54,4 % para el grupo de edad de 6 meses a 35 meses y del 27,5 % para el grupo de edad de 3 años a 8 años. La Tabla 12 muestra las tasas de seroconversión y el porcentaje de participantes con un título de HI  $\geq 1:40$  antes de la vacunación y un mes después de la segunda dosis de FLUPREVLII.

**Tabla 12:** Porcentaje (%) con títulos de HI antes y después de la vacunación  $\geq 1:40$  y seroconversión después de la segunda inyección de vacuna con FLUPREVLII\* en niños de 6 meses a 35 meses y de 3 años a 8 años de edad (estudio 1).

Antígeno	Edad del grupo	Título prevacunación $\geq 1:40$ % (IC del 95%)	Título post-vacunación <sup>†</sup> $\geq 1:40$ % (IC del 95%)	% de seroconversión <sup>†</sup> (IC del 95%)
		N = 68 (de 6 a 35 meses); N = 120 (de 3 a 8 años)		
<b>A (H1N1)</b>	6 a 35 meses	11.8 (5,2; 21.9)	92.6 (83.7; 97.6)	88.2 (78.1; 94.8)
	3 a 8 años	40.0 (31,2; 49.3)	99.2 (95.4; 100.0)	78.3 (69.9; 85.3)
<b>A</b>	6 a 35 meses	29.4 (19,0; 41.7)	100.0 (94.7; 100.0)	91.2 (81.8; 96.7)

Antígeno	Edad del grupo	Título prevacunación ≥1:40 % (IC del 95%)	Título post-vacunación <sup>†</sup> ≥1:40 % (IC del 95%)	% de seroconversión <sup>‡</sup> (IC del 95%)
		N = 68 (de 6 a 35 meses); N = 120 (de 3 a 8 años)		
(H3N2)	3 a 8 años	80.0 (71,7; 86.7)	100.0 (97.0; 100.0)	61.7 (52.4; 70.4)
B	6 a 35 meses	1.5 (0,0; 7,9)	20.6 (11.7; 32.1)	20.6 (11.7; 32.1)
	3 a 8 años	3.3 (0,9; 8,3)	58.3 (49.0; 67.3)	53.3 (44.0; 62.5)

\* Los niños recibieron dos dosis de FLUPREVLII administradas con 26 a 30 días de diferencia, independientemente de los antecedentes de vacunación contra la gripe.

† Títulos de HI después de la vacunación extraídos 28 días después de la dosis.

‡ Seroconversión: muestras emparejadas con título de HI previo a la vacunación <1:10 y título posterior a la vacunación (28 días después de la dosis 2) ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación ≥1:10.

#### Inmunogenicidad de una dosis de 0,5 mL de FLUPREVLII QUADRIVALENT en niños de 6 meses a 35 meses de edad

En el estudio 4 (NCT02915302) (ver REACCIONES ADVERSAS), se incluyó a 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 grupo de análisis de la seguridad (ver REACCIONES ADVERSAS).

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 FLUPREVLII QUADRIVALENT. Se demostró la no inferioridad de la(s) dosis de 0,5 mL en relación con la(s) dosis de 0,25 mL de FLUPREVLII QUADRIVALENT para las cuatro cepas basándose en criterios preespecificados (límite inferior del IC bilateral del 95 % del cociente de MGT entre grupos >0,667; límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia en las tasas de seroconversión >-10 %). Los cocientes de MGT (dosis de GMT0,5 mL dividida por la dosis de GMT0,25 mL) para las cepas de linaje A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y B Yamagata fueron de 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 0,5 mL menos dosis de SCR0) para las cepas de linaje A/H1N1, A/H3N2, B Victoria y 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 %). Los datos para FLUPREVLII QUADRIVALENT son relevantes para FLUPREVLII porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas.

#### Inmunogenicidad de FLUPREVLII en adultos

Los adultos de 18 a 64 años de edad recibieron la formulación FLUPREVLII (2008-2009) en el estudio 4, un ensayo multicéntrico realizado en EE. UU. Para los análisis de inmunogenicidad, hubo 1287 participantes que recibieron FLUPREVLII en el conjunto de análisis por protocolo. Hubo menos hombres (35,8 %) que mujeres. La edad media fue de 42,6 años (intervalo de 18,2 a 65,0 años). La mayoría de los participantes eran caucásicos (80,0 %), seguidos de hispanos (11,0 %) y negros (6,3 %). La Tabla 13 muestra las tasas de seroconversión 28 días después de la vacunación y el porcentaje de participantes con un título de HI ≥1:40 antes de la vacunación y 28 días después de la vacunación.

**Tabla 13:** Porcentaje (%) con títulos de HI antes y después de la vacunación ≥1:40 y seroconversión en receptores adultos de FLUPREVLII de 18 a 64 años de edad (estudio 4).

Antígeno	Título prevacunación ≥1:40 % (IC del 95%) N <sup>‡</sup> =1285-1286	Título post-vacunación* ≥1:40 % (IC del 95%) N <sup>‡</sup> =1283-1285	Seroconversión <sup>†</sup> % (IC del 95%) N <sup>‡</sup> =1283-1285
A (H1N1)	39.1 (36.4; 41.8)	91.7 (90.0; 93.1)	60.5 (57.7; 63.2)
A (H3N2)	33.6 (31.0; 36.2)	91.4 (89.8; 92.9)	74.8 (72.3; 77.1)

<b>Antígeno</b>	<b>Título prevacunación ≥1:40 % (IC del 95%) N<sup>‡</sup>=1285-1286</b>	<b>Título post-vacunación* ≥1:40 % (IC del 95%) N<sup>‡</sup>=1283-1285</b>	<b>Seroconversión<sup>†</sup> % (IC del 95%) N<sup>‡</sup>=1283-1285</b>
B	41.2 (38.5; 44.0)	89.3 (87.4; 90.9)	54.2 (51.4; 56.9)

\* Títulos de HI después de la vacunación extraídos 28 días después de la dosis

† Seroconversión: muestras emparejadas con título de HI previo a la vacunación <1:10 y título posterior a la vacunación (28 días después de la dosis) ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación ≥1:10

‡ N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunitario indicado

### Inmunogenicidad de FLUPREVLII en adultos geriátricos

Los adultos de 65 años de edad o más recibieron la formulación FLUPREVLII (2006-2007) en el estudio 5, un ensayo multicéntrico realizado en EE. UU. Para los análisis de inmunogenicidad, hubo 1275 participantes que recibieron FLUPREVLII en el conjunto de análisis de inmunogenicidad. Las mujeres representaron el 54,7 % de los participantes. La edad media fue de 72,9 años (intervalo de 65 a 94 años); el 36 % de los participantes tenían 75 años o más. La mayoría de los participantes eran caucásicos (92,9 %), seguidos de hispanos (3,7 %) y negros (2,7 %). La Tabla 14 muestra las tasas de seroconversión 28 días después de la vacunación y el porcentaje de participantes con un título de HI ≥1:40 antes de la vacunación y 28 días después de la vacunación.

**Tabla 14:** Porcentaje (%) con títulos de HI antes y después de la vacunación ≥1:40 y seroconversión en receptores adultos de FLUPREVLII de 65 años de edad o más (estudio 5).

<b>Antígeno</b>	<b>Título de HI Pre-Vacunación ≥1:40 % (IC del 95%) N<sup>‡</sup>=1267-1268</b>	<b>Título de HI Post-Vacunación* ≥1:40 % (IC del 95%) N<sup>‡</sup>=1252</b>	<b>Seroconversión<sup>†</sup> % (IC del 95%) N<sup>‡</sup>=1248-1249</b>
A (H1N1)	45.9 (43.2; 48.7)	76.8 (74.3; 79.1)	23.1 (20.8; 25.6)
A (H3N2)	68.6 (66.0; 71.2)	96.5 (95.3; 97.4)	50.7 (47.9; 53.5)
B	27.3 (24.9; 29.9)	67.6 (64.9; 70.2)	29.9 (27.4; 32.6)

\* Títulos de HI después de la vacunación extraídos 28 días después de la dosis

† Seroconversión: muestras emparejadas con título de HI previo a la vacunación <1:10 y título posterior a la vacunación (28 días después de la dosis) ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación ≥1:10

‡ N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunitario indicado

## **4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

No procede.

## **4.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

No se reporta.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

- Solución salina tamponada con fosfato (cloruro de sodio, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio anhidro, agua para inyección)
- Octoxinol-9 (Triton® X-100)

### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No hay datos.

**5.3 FECHA DE EXPIRA**

1 año.

**5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conserve FLUPREVLII refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C. NO CONGELAR. Deseche la vacuna si se ha congelado.

No lo utilice después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

**5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja de cartón con 5 o 10 jeringas precargadas de vidrio tipo I incoloro x 0,5 mL con un adaptador luer-lok, con tapón de émbolo de clorobutilo o bromobutilo gris y una tapa de punta.

**5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

No procede.

**REFERENCIA**

USPI

**REVISIÓN LOCAL**

Marzo 2025