Seqirus™

afluria™ Quadrivalent Influenza Vaccine

DESCRIPTION

AFLURIA QUADRIVALENT, Influenza Vaccine for intramuscular injection, is a sterile, clear, colorless to slightly opalescent suspension with some sediment that resuspends upon shaking to form a homogeneous suspension. AFLURIA QUADRIVALENT is prepared from influenza virus propagated in the allantoic fluid of embryonated chicken eggs. Following harvest, the virus is purified in a sucrose density gradient using continuous flow zonal centrifugation. The purified virus is inactivated with beta-propiolactone, and the virus particles are disrupted using sodium taurodeoxycholate to produce a "split virion". The disrupted virus is further purified and suspended in a phosphate buffered isotonic solution.

AFLURIA QUADRIVALENT is standardized according to USPHS requirements for the 2020-2021 influenza season and is formulated to contain 60 mcg hemagglutinin (HA) per 0.5 mL dose in the recommended ratio of 15 mcg HA for each of the four influenza strains recommended for the 2020-2021 Northern Hemisphere influenza season: A/Victoria/2454/2019 (IVR-207)
(an A/Guangdong-Maonan/ SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus), A/Hong Kong/2671/2019 (IVR-208)
(an A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus), B/Victoria/ 705/2018 (BVR-11)
(a B/Washington/02/2019-like virus) and B/Phuket/3073/2013 (BVR-1B)
(a B/Phuket/3073/2013-like virus). A 0.25 mL dose contains 7.5 mcg HA of each of the same four influenza strains.

The multi-dose presentation contains thimerosal added as a preservative; each 0.5 mL dose contains 24.5 mcg of mercury and each 0.25 mL dose contains 12.25 mcg of mercury.

A single 0.5 mL dose of AFLURIA QUADRIVALENT contains sodium chloride (4.1 mg), monobasic sodium phosphate (80 mcg), dibasic sodium phosphate (300 mcg), monobasic potassium phosphate (20 mcg), potassium chloride (20 mcg), and calcium chloride (0.5 mcg). From the manufacturing process, each 0.5 mL dose may also contain residual amounts of sodium taurodeoxycholate (≤ 10 ppm), ovalbumin (< 1 mcg), sucrose (< 10 mcg), neomycin sulfate (≤ 81.8 nanograms [ng]), polymyxin B (≤ 14 ng), beta-propiolactone (≤ 1.5 ng) and hydrocortisone (≤ 0.56 ng). A single 0.25 mL dose of AFLURIA QUADRIVALENT contains half of these quantities.

The rubber stoppers used for the multi-dose vial are not made with natural rubber latex.

INDICATIONS AND USAGE

AFLURIA QUADRIVALENT is an inactivated influenza vaccine indicated for active immunization against influenza disease caused by influenza A subtype viruses and type B viruses contained in the vaccine.

AFLURIA QUADRIVALENT is approved for use in persons 6 months of age and older.

DMC

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular (IM) use only.

The dose and schedule for AFLURIA QUADRIVALENT are presented in Table 1.

Table 1: AFLURIA QUADRIVALENT Dosage and Schedule

Age	Dose and Schedule
6 months through 35 months	Children previously vaccinated against influenza: One dose, 0.25 mL Children not previously vaccinated against influenza: Two doses, 0.25 mL, given at least 1 month apart
36 months through 8 years	Children previously vaccinated against influenza: One dose, 0.5 mL Children not previously vaccinated against influenza: Two doses, 0.5 mL, given at least 1 month apart
9 years and older	One dose, 0.5 mL

DMC

Immediately before use, shake thoroughly and inspect visually. Parenteral drug products should be inspected visually for foreign particulate matter and discoloration prior to administration, whenever suspension and container permit. If either of these conditions exists, the vaccine should not be administered.

When using the multi-dose vial, shake the vial thoroughly before withdrawing each dose, and administer the dose immediately. The number of needle punctures should not exceed 20 per multi-dose vial.

It is recommended that small syringes (0.5 mL or 1 mL) be used to minimize any product loss.

The preferred sites for intramuscular injection are the anterolateral aspect of the thigh in infants 6 months through 11 months of age, the anterolateral aspect of the thigh (or the deltoid muscle of the upper arm if muscle mass is adequate) in persons 12 months through 35 months of age, or the deltoid muscle of the upper arm in persons ≥ 36 months of age.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AFLURIA QUADRIVALENT is a sterile suspension for intramuscular injection (*see Description*).

AFLURIA QUADRIVALENT is supplied in a 5 mL multi-dose vial.

CONTRAINDICATIONS

AFLURIA QUADRIVALENT is contraindicated in individuals with known severe allergic reactions (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine including egg protein, or to a previous dose of any influenza vaccine (*see Description*).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Guillain-Barré Syndrome

If Guillain-Barré Syndrome (GBS) has occurred within 6 weeks of previous influenza vaccination, the decision to give AFLURIA QUADRIVALENT should be based on careful consideration of the potential benefits and risks.

The 1976 swine influenza vaccine was associated with an increased frequency of GBS. Evidence for a causal relation of GBS with subsequent vaccines prepared from other influenza viruses is unclear. If influenza vaccine does pose a risk, it is probably slightly more than one additional case per 1 million persons vaccinated.

Preventing and Managing Allergic Reactions

Appropriate medical treatment and supervision must be available to manage possible anaphylactic reactions following administration of the vaccine.

Altered Immunocompetence

If AFLURIA QUADRIVALENT is administered to immunocompromised persons, including those receiving immunosuppressive therapy, the immune response may be diminished.

Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with AFLURIA QUADRIVALENT may not protect all individuals.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another vaccine and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Adults 18 Years of Age and Older

Table 2: Proportion of Subjects Per Age Cohort with Any Solicited Local Adverse Reactions or Systemic Adverse Events within 7 Days after Administration of AFLURIA QUADRIVALENT or Trivalent Influenza Vaccine (Study 1)[a]

	Percentage (%) [b] of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event																							
	Subjects 18 through 64 years												Subjects ≥ 65 years											
	AFLURIA Quadrivalent N= 854 [c]		TIV-1 N= 428 [c]		TIV-2 N= 430 [c]		AFLURIA Quadrivalent N= 867 [c]		TIV-1 N= 436 [c]		TIV-2 N= 434 [c]		AFLURIA Quadrivalent N= 867 [c]		TIV-1 N= 436 [c]		TIV-2 N= 434 [c]							
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3						
Local Adverse Reactions [d]																								
Pain	47.9	0.7	43.7	1.4	50.7	1.2	24.6	0.1	22.7	0	21.0	0.2												
Swelling/Lump	3.7	0.1	2.3	0	3.5	0.2	3.2	0.5	1.8	0	1.6	0												
Redness	2.9	0	2.8	0	2.8	0	4.2	0.3	2.1	0	2.5	0.2												
Systemic Adverse Events [e]																								
Myalgia (muscle ache)	25.5	1.9	23.4	1.4	24.2	1.2	12.7	0.3	14.0	0.7	12.2	0.5												
Headache	21.7	1.7	15.2	0.9	19.1	1.2	8.4	0	7.1	0.2	7.8	0.7												
Malaise	8.9	0.7	9.1	0	9.3	0.7	4.4	0.5	5.0	0.2	5.1	0.2												
Nausea	6.9	0.6	7.7	0.5	6.3	1.2	1.6	0	1.8	0	2.1	0.2												
Chills	4.8	0.6	4.4	0.2	4.7	0.5	2.0	0	2.1	0.5	1.4	0.2												
Vomiting	1.5	0.4	0.9	0	2.3	0.7	0.5	0.1	0	0	0.7	0.2												
Fever	1.1	0.4	0.9	0	0.5	0	0.2	0	0.9	0	0.5	0.2												

Abbreviations: Gr 3, Grade 3.
[a] NCT02214225
[b] Proportion of subjects reporting each solicited local adverse reaction or systemic adverse event by study vaccine group based on the number of subjects contributing any follow up safety information for at least one data value of an individual sign/symptom.
[c] N = number of subjects in the Safety Population for each study vaccine group.
[d] Local adverse reactions: Grade 3 pain is that which prevents daily activity; Swelling/Lump and redness: any = ≥ 20mm diameter, Grade 3 = ≥ 100mm diameter.
[e] Systemic adverse events: Fever: any = ≥ 100.4°F (Oral), Grade 3 = ≥ 102.2°F (Oral); Grade 3 for all other adverse events is that which prevents daily activity.

In the 28 days following vaccination, no subject experienced cellulitis or a cellulitis-like reaction. All Grade 3 swelling/lump reactions began within 7 days of vaccination and are included in Table 2.

In the 28 days following vaccination, 20.5%, 20.1%, and 20.7% of adults 18 through 64 years and 20.3%, 24.1%, and 20.0% of adults ≥ 65 years who received AFLURIA QUADRIVALENT, TIV-1, and TIV-2, respectively, reported unsolicited adverse events. Rates of individual events were similar between treatment groups, and most events were mild to moderate in severity.
In the 180 days following vaccination, 2.3%, 1.6%, and 1.5% of all subjects who received AFLURIA QUADRIVALENT, TIV-1, and TIV-2, respectively, experienced SAEs, including six deaths, five in the AFLURIA QUADRIVALENT group and one in the TIV-2 group. The majority of SAEs occurred after Study Day 28 and in subjects ≥ 65 years of age who had co-morbid illnesses. No SAEs or deaths appeared related to the study vaccines.

Children 5 Years Through 17 Years of Age

Table 3: Proportion of Subjects Per Age Cohort with Any Solicited Local Adverse Reactions or Systemic Adverse Events within 7 Days after Administration of AFLURIA QUADRIVALENT or Comparator (Study 2)[a]

	Percentage (%) [b] of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event					
	Subjects 5 through 8 years				Subjects 9 through 17 years					
	AFLURIA Quadrivalent N= 828-829 [c]		Comparator N= 273-274 [c]		AFLURIA Quadrivalent N= 790-792 [c]		Comparator N= 261 [c]	
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3
Local Adverse Reactions [d]								
Pain	51.3	0.8	49.6	0.7	51.5	0.3	45.2	0.4
Redness	19.4	3.5	18.6	1.8	14.8	1.9	16.1	1.9
Swelling/Lump	15.3	3.4	12.4	2.2	12.2	2.0	10.7	1.9
Systemic Adverse Events [e]								
Headache	12.3	0.1	10.6	0.4	18.8	0.4	14.6	0.4
Myalgia	9.8	0.1	11.3	0.4	16.7	0.3	11.1	0.4
Malaise and Fatigue	8.8	0.4	5.8	0	10.0	0.4	7.7	0
Nausea	7.1	0.1	8.4	0	7.7	0	8.0	0
Diarrhea	5.2	0	3.6	0	5.4	0	4.2	0
Fever	4.5	1.2	3.6	0.7	2.1	0.5	0.8	0
Vomiting	2.4	0.2	4.4	0	1.8	0	2.3	0

Abbreviations: Gr 3, Grade 3 (severe); Comparator, Comparator quadrivalent influenza vaccine [Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline Biologicals)]
[a] NCT02545543
[b] Percent (%) is derived from the number of subjects that reported the event divided by the number of subjects in the Solicited Safety Population with non-missing data for each age cohort, treatment group, and each solicited parameter.
[c] N = number of subjects in the Solicited Safety Population (subjects who were vaccinated and provided any solicited safety data) for each study vaccine group.
[d] Local adverse reactions: Grade 3 pain is that which prevents daily activity; swelling/lump and redness: any = > 0mm diameter, Grade 3 = > 30mm diameter.
[e] Systemic adverse events: Fever: any = ≥ 100.4°F (Oral), Grade 3 = ≥ 102.2°F (Oral); Grade 3 for all other adverse events is that which prevents daily activity or requires significant medical intervention.

In subjects 5 through 8 years of age, all solicited local adverse reactions and systemic adverse events were reported at lower frequencies after the second vaccination than after the first vaccination with AFLURIA QUADRIVALENT with the exception of vomiting (which occurred at the same rate of 2.2% after each vaccination). One subject, 8 years of age, experienced a cellulitis-like reaction at the injection site after vaccination with AFLURIA QUADRIVALENT.

The most commonly reported unsolicited adverse events in the 28 days following the first or second dose of AFLURIA QUADRIVALENT in subjects 5 through 8 years of age were cough (2.4%), pyrexia (1.8%), rhinorrhea (1.2%), and headache (1.0%), and were similar to the comparator.

For subjects ages 9 through 17 years who received AFLURIA QUADRIVALENT, the most commonly reported unsolicited adverse events in the 28 days following vaccination were oropharyngeal pain (1.6%), cough (1.3%), and upper respiratory tract infection (1.0%), and were similar to the comparator.

No deaths were reported in Study 2. In the 180 days following vaccinations, AFLURIA QUADRIVALENT and comparator vaccine recipients experienced similar rates of serious adverse events (SAEs). None of the SAEs appeared related to the study vaccines except for one case of influenza B infection (considered a vaccine failure) in an AFLURIA QUADRIVALENT recipient.

Children 6 Months Through 59 Months of Age

Table 4: Proportion of Subjects Per Age Cohort with Any Solicited Local Adverse Reactions or Systemic Adverse Events within 7 Days after Administration of AFLURIA QUADRIVALENT or Comparator QIV (Study 3) [a]

	Percentage (%) [b] of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event											
	6 through 35 months						36 through 59 months					
	AFLURIA Quadrivalent N= 668-669 [c]		Comparator N= 226-227 [c]		AFLURIA Quadrivalent N= 947-949 [c]		Comparator N= 317-318 [c]					
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3				
Local Adverse Reactions [d]												
Pain	20.8	0.1	25.6	0.4	35.5	0	31.4	0.6				
Redness	20.8	0.6	17.6	1.8	22.4	2.3	20.8	5.3				
Swelling/Lump	6.1	0.4	6.2	0.9	10.1	1.7	12.9	2.5				
Systemic Adverse Events [e]												
Irritability	32.9	0.7	28.2	0.4	-	-	-	-				
Diarrhea	24.2	0.1	25.6	0.4	12.1	0.1	8.8	0.6				
Loss of Appetite	20.0	0.3	19.4	0.4	-	-	-	-				
Malaise and Fatigue	-	-	-	-	14.3	0.5	13.2	0.3				
Myalgia	-	-	-	-	9.9	0.1	9.4	0				
Nausea and/or vomiting	9.4	0.7	11.0	0	9.2	0.4	6.6	0.3				
Headache	-	-	-	-	6.2	0.4	5.0	0				
Fever [f]	7.2	2.5	11.9	2.6	4.8	1.2	6.0	0.9				

Abbreviations: Gr 3, Grade 3 (severe); Comparator, Comparator quadrivalent influenza vaccine [Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)]
[a] NCT02914275
[b] Percent (%) is derived from the number of subjects that reported the event divided by the number of subjects in the Solicited Safety Population with non-missing data for each age cohort, treatment group, and each solicited parameter.
[c] N = number of subjects in the Solicited Safety Population (subjects who were vaccinated and provided any solicited safety data) for each study vaccine group.
[d] Local adverse reactions: Grade 3 pain is that which prevents daily activity (36 through 59 month subjects); or cried when limb was moved or spontaneously painful (6 through 35 month subjects); Swelling/Lump and redness: any = ≥ 0mm diameter, Grade 3 = ≥ 30mm diameter.
[e] Systemic adverse events: Fever: any = ≥ 99.5°F (Axillary), Grade 3 = ≥ 101.3°F (Axillary); Grade 3 for all other adverse events is that which prevents daily activity; Irritability, Loss of Appetite, Malaise and Fatigue, Myalgia and Headache are age specific systemic adverse events, where "-" denotes event was not applicable to that age cohort.
[f] Prophylactic antipyretics (acetaminophen or ibuprophen-containing medications) were not permitted. Antipyretics used to treat fever were permitted and rates of use were as follows: 6 through 35 months (Afluria QIV 5.9%, Comparator QIV 9.0%); 36 through 59 months (Afluria QIV 3.7%, Comparator QIV 2.5%).

In subjects 6 through 35 months of age, all solicited local adverse reactions and systemic adverse events were reported at lower frequencies after the second vaccination than after the first vaccination with AFLURIA QUADRIVALENT.

In subjects 36 through 59 months of age, all solicited local adverse reactions and systemic adverse events were reported at lower frequencies after the second vaccination than after the first vaccination with AFLURIA QUADRIVALENT.

The most commonly reported unsolicited adverse events in the 28 days following the first or second dose of AFLURIA QUADRIVALENT in subjects 6 through 35 months of age were rhinorrhea (11.2%), cough (10.4%), pyrexia (6.3%), upper respiratory tract infection (4.8%), diarrhea (3.7%), otitis media (2.4%), vomiting (2.4%), nasal congestion (2.4%), nasopharyngitis (1.9%), irritability (1.7%), ear infection (1.6%), croup infectious (1.4%), teething (1.3%), rash (1.2%), influenza like illness (1.0%) and fatigue (1.0%), and were similar to comparator.

The most commonly reported unsolicited adverse events in the 28 days following the first or second dose of AFLURIA QUADRIVALENT in subjects 36 through 59 months of age were cough (7.7%), rhinorrhea (4.9%), pyrexia (3.7%), upper respiratory tract infection (2.5%), vomiting (2.1%), nasal congestion (1.6%), nasopharyngitis (1.7%), ororpharyngeal pain (1.2%), diarrhea (1.1%) and fatigue (1.1%), and were similar to the comparator.

No deaths were reported in Study 3. In the 180 days following vaccinations, AFLURIA QUADRIVALENT and comparator vaccine recipients experienced similar rates of serious adverse events (SAEs), none of which were related to study vaccines. No vaccine-related febrile seizures occurred in Study 3. Unrelated SAEs of febrile seizures occurred in two AFLURIA QUADRIVALENT recipients (6 through 35 months age group) at 43 and 104 days post-vaccinations.

Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse events is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure. The adverse events described have been included in this section because they: 1) represent reactions that are known to occur following immunizations generally or influenza immunizations specifically; 2) are potentially serious; or 3) have been reported frequently. The adverse events listed below reflect experience in both children and adults and include those identified during post-approval use of AFLURIA (trivalent formulation) and AFLURIA QUADRIVALENT.

The post-marketing experience with AFLURIA (trivalent formulation) and AFLURIA QUADRIVALENT included the following:

Blood and lymphatic system disorders
Thrombocytopenia

Immune system disorders
Allergic or immediate hypersensitivity reactions including anaphylactic shock and serum sickness

Nervous system disorders
Neuralgia, paresthesia, convulsions (including febrile seizures), dizziness, encephalomyelitis, encephalopathy, neuritis or neuropathy, transverse myelitis, and GBS

Vascular disorders
Vasculitis which may be associated with renal involvement

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
Musculoskeletal pain and pain in the extremity

Skin and subcutaneous tissue disorders
Pruritus, urticaria, and rash

General disorders and administration site conditions
Cellulitis and large injection site swelling
Influenza-like illness, injected limb mobility decreased, pyrexia, injection site erythema and injection site reaction

DRUG INTERACTIONS

No interaction studies have been performed on interaction between influenza vaccines in general and other vaccines or medications.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Risk summary
All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data for AFLURIA (trivalent formulation) administered to pregnant women are relevant to AFLURIA QUADRIVALENT because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions (see *Description*). There are limited data for AFLURIA QUADRIVALENT administered to pregnant women, and available data for AFLURIA (trivalent formulation) administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

There were no developmental toxicity studies of AFLURIA QUADRIVALENT performed in animals. A developmental toxicity study of AFLURIA (trivalent formulation) has been performed in female rats administered a single human dose [0.5 mL (divided)] of AFLURIA (trivalent formulation) prior to mating and during gestation. This study revealed no evidence of harm to the fetus due to AFLURIA (trivalent formulation) (*see Data*).

Clinical Considerations
Disease-associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk
Pregnant women are at increased risk for severe illness due to influenza compared to non-pregnant women. Pregnant women with influenza may be at increased risk for adverse pregnancy outcomes, including preterm labor and delivery.

Data
Animal Data
In a developmental toxicity study, female rats were administered a single human dose [0.5 mL (divided)] of AFLURIA (trivalent formulation) by intramuscular injection 21 days and 7 days prior to mating, and on gestation day 6. Some rats were administered an additional dose on gestation day 20. No vaccine-related fetal malformations or variations and no adverse effects on pre-weaning development were observed in the study.

Lactation

Risk Summary
It is not known whether AFLURIA QUADRIVALENT is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of AFLURIA QUADRIVALENT on the breastfed infant or on milk production/excretion.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AFLURIA QUADRIVALENT and any potential adverse effects on the breastfed child from AFLURIA QUADRIVALENT or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of AFLURIA QUADRIVALENT in persons less than 6 months of age have not been established.

Geriatric Use

In clinical studies, AFLURIA QUADRIVALENT has been administered to, and safety information collected for, 867 subjects aged 65 years and older (*see Adverse Reactions*). The 65 years and older age group included 539 subjects 65 through 74 years and 328 subjects 75 years and older. After administration of AFLURIA QUADRIVALENT, hemagglutination-inhibiting antibody responses were non-inferior to comparator trivalent influenza (TIV-1 and TIV-2) in persons 65 years of age and older, but were lower than younger adult subjects.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Influenza illness and its complications follow infection with influenza viruses. Global surveillance of influenza identifies yearly antigenic variants. For example, since 1977 antigenic variants of influenza A (H1N1 and H3N2) and influenza B viruses have been in global circulation. Since 2001, two distinct lineages of influenza B (Victoria and Yamagata lineages) have co-circulated worldwide. Specific levels of hemagglutination inhibition (HI) antibody titers post-vaccination with inactivated influenza vaccine have not been correlated with protection from influenza virus. In some human studies, antibody titers of 1:40 or greater have been associated with protection from influenza illness in up to 50% of subjects.

Antibody against one influenza virus type or subtype confers limited or no protection against another. Furthermore, antibody to one antigenic variant of influenza virus might not protect against a new antigenic variant of the same type or subtype. Frequent development of antigenic variants through antigenic drift is the virologic basis for seasonal epidemics and the reason for the usual change to one or more new strains in each year's influenza vaccine. Therefore, inactivated influenza vaccines are standardized to contain the HA of four strains (i.e., typically two type A and two type B) representing the influenza viruses likely to be circulating during the upcoming winter.

Annual revaccination with the current vaccine is recommended because immunity declines during the year after vaccination and circulating strains of influenza virus change from year to year.

NONCLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

AFLURIA QUADRIVALENT has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or male infertility in animals. A developmental toxicity study conducted in rats vaccinated with AFLURIA (trivalent formulation) revealed no impact on female fertility (see *Pregnancy*).

HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

One 5 mL multi-dose vial.

Storage and Handling

- Store refrigerated at 2–8°C (36–46°F).
- Do not freeze. Discard if product has been frozen.
- Protect from light.
- Do not use AFLURIA QUADRIVALENT beyond the expiration date printed on the label.
- Between uses, return the multi-dose vial to the recommended storage conditions.
- Once the stopper of the multi-dose vial has been pierced the vial must be discarded within 28 days.
- The number of needle punctures should not exceed 20 per multi-dose vial.

PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Inform the vaccine recipient or guardian of the potential benefits and risks of immunization with AFLURIA QUADRIVALENT.
- Inform the vaccine recipient or guardian that AFLURIA QUADRIVALENT is an inactivated vaccine that cannot cause influenza but stimulates the immune system to produce antibodies that protect against influenza, and that the full effect of the vaccine is generally achieved approximately 3 weeks after vaccination.
- Instruct the vaccine recipient or guardian to report any severe or unusual adverse reactions to their healthcare provider.
- Instruct the vaccine recipient that annual revaccination is recommended.

Manufactured by:
Seqirus Pty Ltd
Parkville, Victoria, 3052, Australia

Seqirus™

afluria™ Quadrivalente Vacuna anti influenza

DESCRIPCIÓN

La vacuna anti influenza AFLURIA CUADRIVALENTE para inyección intramuscular es una suspensión estéril, transparente, incolora a levemente opalescente con algunos sedimentos que quedan resuspendidos al ser agitada para formar una suspensión homogénea. AFLURIA CUADRIVALENTE se prepara a partir del virus de la influenza propagado en el fluido alantoideo de huevos embrionados de pollo. Después de la cosecha, el virus es purificado en un gradiente de densidad de sacarosa mediante centrifugado zonal de flujo continuo. El virus purificado es inactivado con beta-propiolactona, y las partículas virales son alteradas con taurodesoxicolato sódico para producir un "virión fraccionado". El virus alterado es purificado y suspendido en una solución amortiguadora isotónica de fosfato.

AFLURIA CUADRIVALENTE está estandarizada de acuerdo con los requisitos USPHS para la estación 2020-2021 y está formulada para contener 60 mcg de hemaglutinina (HA) por cada dosis de 0,5 mL en una relación recomendada de 15 mcg de HA para cada una de las cuatro cepas gripales recomendadas para la influenza estacional 2020-2021 del Hemisferio Norte:
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-cepa análoga (A/Victoria/2454/2019, IVR-207), A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208), B/Washington/02/2019-cepa análoga (B/Victoria/705/2018, BVR-11) y B/Phuket/3073/2013-cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, BVR-1B). Una dosis de 0,25 mL contiene 7,5 mcg de HA de cada una de las cepas de influenza.

La presentación multidosis contiene timerosal agregado como conservante; cada dosis de 0,5 mL contiene 24,5 mcg de mercurio y cada dosis de 0,25 mL contiene 12,25 mcg de mercurio.

Una dosis única de 0,5 ml de AFLURIA CUADRIVALENTE contiene cloruro de sodio (4,1 mg), fosfato sódico monobásico (80 mcg), fosfato sódico dibásico (300 mcg), fosfato de potasio monobásico (20 mcg), cloruro de potasio (20 mcg) y cloruro de calcio (0,5 mcg). A partir del proceso de fabricación, cada dosis de 0,5 ml también puede contener cantidades residuales de taurodesoxicolato sódico (≤ 10 ppm), ovoalbúmina (< 1 mcg), sacarosa (< 10 mcg), sulfato de neomicina (≤ 81,8 nanogramos [ng]), polimixina B (≤ 14 ng), beta-propiolactona (≤ 1,5 ng) e hidrocortisona (≤ 0,56 ng). Una dosis única de 0,25 mL de AFLURIA CUADRIVALENTE contiene la mitad de las cantidades.

Los tapones de goma utilizados para el vial multidosis no son fabricados con látex de goma natural.

INDICACIONES Y USO

AFLURIA CUADRIVALENTE es una vacuna anti influenza inactivada, indicada para la inmunización activa contra la influenza causada por los virus de influenza subtipo A y subtipo B contenidos en la vacuna.

AFLURIA CUADRIVALENTE está aprobada para su uso en personas a partir de los 6 meses de edad.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intramuscular (IM).

La dosis y el cronograma para AFLURIA CUADRIVALENTE se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Cronograma y dosis de AFLURIA CUADRIVALENTE

Edad	Dosis y Cronograma
Desde los 6 meses a 35 meses	Niños que han sido previamente vacunados: Una dosis 0,25 mL. Niños que no han sido previamente vacunados: Dos dosis 0,25 mL administradas con al menos un mes entre cada aplicación
Desde los 36 meses a los 8 años	Niños que han sido previamente vacunados: Una dosis 0,5 mL Niños que no han sido previamente vacunados: Dos dosis 0,5 mL administradas con al menos un mes entre cada aplicación
9 años en adelante	Una dosis 0,5 mL

Inmediatamente antes del uso, agitar vigorosamente y realizar una inspección visual. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración previa a la administración, en la medida que la suspensión y el contenedor así lo permitan. No aplicar la vacuna si se observan alguna de estas condiciones.

Si utiliza un vial multidosis, agitar el vial vigorosamente antes de extraer cada dosis y administrar inmediatamente. El número de punciones con aguja no debe exceder de 20 por vial multidosis.

Se recomienda usar jeringas pequeñas (0,5 mL o 1 mL) para minimizar la pérdida de producto.

Los sitios de preferencia para la inyección intramuscular son la cara antero lateral del muslo en lactantes de 6 meses a 11 meses de edad, la cara antero lateral del muslo (o músculo deltoides de la parte superior del brazo si la masa muscular es adecuada) en niños de 12 meses a 35 meses de edad, o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en personas ≥ a 36 meses de edad.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

AFLURIA CUADRIVALENTE es una suspensión estéril para inyección intramuscular (*ver Descripción*).

AFLURIA CUADRIVALENTE está disponible en un vial multidosis de 5 mL.

CONTRAINDICACIONES

AFLURIA CUADRIVALENTE está contraindicada en individuos con antecedentes de reacciones alérgicas severas (Ej.: anafilaxis) a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluida la proteína de huevo, o a una dosis anterior de vacuna anti influenza (*ver Descripción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré

En caso de manifestaciones del Síndrome de Guillain-Barré (GBS) dentro de las 6 semanas previas a la vacunación anti influenza, la decisión de aplicar AFLURIA CUADRIVALENTE debe tomarse con base en los potenciales riesgos y beneficios.

La vacuna anti influenza en cerdos en 1976 estuvo asociada con una mayor frecuencia de GBS. No existen evidencias claras acerca de una relación causal entre GBS y las vacunas posteriores preparadas a partir de otros virus de la influenza. Si la vacuna anti influenza presenta algún riesgo, éste probablemente será menor a un caso cada 1 millón de personas vacunadas.

Prevención y tratamiento de reacciones alérgicas

Se debe contar con el tratamiento y la supervisión médica apropiada para manejar cualquier posible reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Inmunocapacidad alterada

Cuando se administra AFLURIA CUADRIVALENTE en pacientes inmunodeprimidos, incluso aquellos que reciben terapias inmunodepresoras, la respuesta inmune puede verse afectada.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

La vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE puede no proteger a todos los individuos.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los estudios clínicos de otra vacuna y no reflejan los índices observados en la práctica clínica.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Tabla 2: Cohorte de proporción de sujetos por edad con cualquier reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado dentro de los 7 días posteriores a la administración de AFLURIA CUADRIVALENTE o Vacuna Anti Influenza Trivalente (Estudio 1)[a]

Cohorte de porcentaje (%)[b] de sujetos de cada edad que informa un evento	Sujetos de 18 a 64 años						Sujetos ≥ 65 años					
	AFLURIA Cuadrivalente N= 654[c]		TIV-1 N= 428[c]		TIV-2 N= 430[c]		AFLURIA Cuadrivalente N= 867[c]		TIV-1 N= 436[c]		TIV-2 N= 434[c]	
	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3
Reacciones adversas locales[d]	47,9	0,7	43,7	1,4	50,7	1,2	24,6	0,1	22,7	0	21,0	0,2
Dolor	47,3	0,7	43,1	1,4	50,2	1,2	24,2	0,1	22,5	0	20,8	0,2
Inflamación/hinchazón	3,7	0,1	2,3	0	3,5	0,2	3,2	0,5	1,8	0	1,6	0
Enrojecimiento	2,9	0	2,8	0	2,8	0	4,2	0,3	2,1	0	2,5	0,2
Eventos adversos sistémicos[e]	25,5	1,9	23,4	1,4	24,2	1,2	12,7	0,3	14,0	0,7	12,2	0,5
Mialgia (dolor muscular)	25,5	1,9	23,4	1,4	24,2	1,2	12,7	0,3	14,0	0,7	12,2	0,5
Dolor de cabeza	21,7	1,7	15,2	0,9	19,1	1,2	8,4	0	7,1	0,2	7,8	0,7
Malestar general	8,9	0,7	9,1	0	9,3	0,7	4,4	0,5	5,0	0,2	5,1	0,2
Náusea	6,9	0,6	7,7	0,5	6,3	1,2	1,6	0	1,8	0	2,1	0,2
Escalofríos	4,8	0,6	4,4	0,2	4,7	0,5	2,0	0	2,1	0,5	1,4	0,2
Vómitos	1,5	0,4	0,9	0	2,3	0,7	0,5	0,1	0	0	0,7	0,2
Fiebre	1,1	0,4	0,9	0	0,5	0	0,2	0	0,9	0	0,5	0,2

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3; C= cualquiera
[a] NCT02214225
[b] Proporción de sujetos que informó cada reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado por grupo de vacuna en estudio con base en el número de sujetos que proporcionaron cualquier información de seguridad de seguimiento para al menos un valor de datos de un signo/síntoma individual.
[c] N = número de sujetos en la Población de Seguridad de cada grupo de vacuna en estudio.
[d] Reacciones adversas locales: Dolor Grado 3 que impediría la actividad diaria;
Inflamación/hinchazón y enrojecimiento: cualquiera = ≥ 20mm de diámetro, Grade 3 = ≥ 100mm de diámetro.
[e] Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = ≥ 100,4°F (Oral), Grado 3 = ≥ 102,2°F (Oral); el Grado 3 para todos los demás eventos adversos es aquel que imposibilita la actividad diaria.

En los 28 días posteriores a la vacunación, ningún sujeto presentó celulitis o una reacción tipo celulitis. Todas las reacciones de inflamación/hinchazón de Grado 3 comenzaron dentro de los 7 días de la vacunación y se incluyen en la Tabla 2.

A los 28 días posteriores a la vacunación, el 20,5%, 20,1% y 20,7% de los adultos entre 18 y 64 años y el 20,3%, 24,1% y 20,0% de los adultos ≥ 65 años que recibieron AFLURIA CUADRIVALENTE, TIV-1 y TIV-2, respectivamente, informaron eventos adversos no solicitados. Los índices de los eventos individuales fueron similares entre los grupos de tratamiento y la mayoría de los eventos fueron de leves a moderados.

A los 180 días posteriores a la vacunación, el 2,3%, 1,6% y 1,5% de todos los sujetos que recibieron AFLURIA CUADRIVALENTE, TIV-1 y TIV-2, respectivamente, presentaron EAS, incluidas seis muertes, cinco en el grupo de AFLURIA CUADRIVALENTE y una en el grupo TIV-2. La mayoría de los EAS ocurrieron después del día 28 del Estudio y en sujetos ≥ 65 años que presentaban enfermedades comórbidas. No se produjo ninguna muerte ni EAS relacionados con las vacunas en estudio.

Niños de 5 años de edad a 17 años de edad

Tabla 3: Cohorte de proporción de sujetos por edad con cualquier reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado dentro de los 7 días posteriores a la administración de AFLURIA CUADRIVALENTE o Comparador (Estudio 2)[a]

Cohorte de porcentaje (%)[b] de sujetos de cualquier edad que informa un evento	Sujetos de 5 a 8 años						Sujetos de 9 a 17 años					
	AFLURIA Cuadrivalente N= 828-829[c]		Comparador N= 273-274[c]		Comparador N= 261[c]		AFLURIA Cuadrivalente N= 790-792[c]		Comparador N= 261[c]			
	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3		
Reacciones adversas locales[d]												
Dolor	51,3	0,8	49,6	0,7	51,5	0,3	45,2	0,4				
Enrojecimiento	19,4	3,5	18,6	1,8	14,8	1,9	16,1	1,9				
Inflamación/hinchazón	15,3	3,4	12,4	2,2	12,2	2,0	10,7	1,49				
Eventos adversos sistémicos[e]												
Dolor de cabeza	12,3	0,1	10,6	0,4	18,8	0,4	14,6	0,4				
Mialgia	9,8	0,1	11,3	0,4	16,7	0,3	11,1	0,4				
Malestar general y fatiga	8,8	0,4	5,8	0	10,0	0,4	7,7	0				
Náusea	7,1	0,1	8,4	0	7,7	0	8,0	0				
Diarrea	5,2	0	3,6	0	5,4	0	4,2	0				
Fiebre	4,5	1,2	3,6	0,7	2,1	0,5	0,8	0				
Vómitos	2,4	0,2	4,4	0	1,8	0	2,3	0				

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3 (severo); Comparador, Comparador vacuna anti influenza cuadrivalente [Fluzone® Cuadrivalente (GlaxoSmithKline Biologicals)]; C, Cualquiera
[a] NCT02545543
[b] El porcentaje (%) deriva del número de sujetos que informaron el evento dividido por el número de sujetos en la Población de Seguridad Solicitada con datos completos para cada cohorte etario, grupo de tratamiento y cada parámetro solicitado.
[c] N = número de sujetos en la Población de Seguridad Solicitada (sujetos que fueron vacunados y proporcionaron datos de seguridad solicitados) para cada grupo de vacuna en estudio.
[d] Reacciones adversas locales: Dolor de Grado 3 es que impediría la actividad diaria;
inflamación/hinchazón y enrojecimiento: cualquiera = > 0mm de diámetro, Grado 3 = > 30mm de diámetro.
[e] Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = ≥ 100,4°F (Oral), Grado 3 = ≥ 102,2°F (Oral); el Grado 3 para todos los demás eventos adversos es aquel que imposibilita la actividad diaria o requiere una intervención médica significativa.

En los sujetos de 5 a 8 años de edad, todas las reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos se informaron con menor frecuencia después de la segunda vacunación que de la primera vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE, excepto por los vómitos (que ocurrieron con el mismo índice de 2,2% después de la vacunación).

Un sujeto de 8 años de edad presentó una reacción de tipo celulitis en el sitio de inyección después de la vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en los 28 días posteriores a la primera o segunda dosis de AFLURIA CUADRIVALENTE en sujetos de 5 a 8 años de edad fueron tos (2,4%), pirexia (1,8%), rinorrea (1,2%) y dolor de cabeza (1,0%), y fueron similares al comparador.

Para los sujetos de 9 a 17 años que recibieron AFLURIA CUADRIVALENTE, los eventos adversos informados con mayor frecuencia durante los 28 días posteriores a la vacunación fueron dolor orofaríngeo (1,6%), tos (1,3%) e infección del tracto respiratorio superior (1,0%), y éstos fueron similares al comparador.

No se informaron muertes en el Estudio 2. En los 180 días posteriores a la vacunación, quienes recibieron AFLURIA CUADRIVALENTE y la vacuna utilizada como comparador presentaron índices similares de eventos adversos serios (EAS). Ninguno de los EAS pareció estar relacionado con las vacunas en estudio, excepto por un caso de infección por influenza B (considerado una falla de la vacuna) en un sujeto que recibió AFLURIA CUADRIVALENTE.

Niños de 6 meses a 59 meses de edad

Tabla 4: Cohorte de proporción de sujetos por edad con cualquier reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado dentro de los 7 días posteriores a la administración de AFLURIA CUADRIVALENTE o Comparador (Estudio 3)[a]

Cohorte de porcentaje (%)[b] de sujetos de cualquier edad que informa un evento	Sujetos de 6 a 35 meses				Sujetos de 36 a 59 meses			
	AFLURIA Cuadrivalente N= 668-669[c]		Comparador N= 226-227[c]		AFLURIA Cuadrivalente N= 947-949[c]		Comparador N= 317-318[c]	
	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3	C	Gr 3
Reacciones adversas locales[d]	20,8	0,1	25,6	0,4	35,5	0	31,4	0,6
Dolor	20,8	0,1	25,6	0,4	35,5	0	31,4	0,6
Enrojecimiento	20,8	0,6	17,6	1,8	22,4	2,3	20,8	5,3
Inflamación/hinchazón	6,1	0,4	6,2	0,9	10,1	1,7	12,9	2,5
Eventos adversos sistémicos[e]								
Irritabilidad	32,9	0,7	28,2	0,4	-	-	-	-
Diarrea	24,2	0,1	25,6	0,4	12,1	0,1	8,8	0,6
Pérdida de apetito	20,0	0,3	19,4	0,4	-	-	-	-
Malestar general y fatiga	-	-	-	-	14,3	0,5	13,2	0,3
Mialgia	9,4	0,7	11,0	0	9,9	0,1	9,4	0
Náuseas y/o vómito	-	-	-	-	9,2	0,4	6,6	0,3
Dolor de cabeza	-	-	-	-	6,2	0,4	5,0	0
Fiebre[f]	7,2	2,5	11,9	2,6	4,8	1,2	6,0	0,9

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3 (severo); Comparador, Comparador vacuna anti influenza cuadrivalente [Fluzone® Cuadrivalente (Sanofi Pasteur)]; C, Cualquiera
[a] NCT02914275
[b] El porcentaje (%) deriva del número de sujetos que informaron el evento dividido por el número de sujetos en la Población de Seguridad Solicitada con datos completos para cada cohorte etario, grupo de tratamiento y cada parámetro solicitado.
[c] N = número de sujetos en la Población de Seguridad Solicitada (sujetos que fueron vacunados y proporcionaron datos de seguridad solicitados) para cada grupo de vacuna en estudio.
[d] Reacciones adversas locales: el dolor de Grado 3 es el que impide la actividad diaria (sujetos de 36 a 59 meses); o lloraron cuando la extremidad se movió o dolió espontáneamente (sujetos de 6 a 35 meses); Hinchazón/bulto y enrojecimiento: cualquier = ≥ 0mm de diámetro, Grado 3 = ≥ 30mm de diámetro.
[e] Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = ≥ 99.5 ° f (Axilar), Grado 3 = ≥ 101.3 ° f (Axilar); El Grado 3 para todos los demás eventos adversos es el que impide la actividad diaria; Irritabilidad, pérdida de apetito, malestar general y fatiga, mialgia y dolor de cabeza son eventos adversos sistémicos específicos de la edad, donde "-" denota que el evento no era aplicable a esa cohorte de edad.
[f] No se permitieron los antipiréticos profilácticos (acetaminofén o medicamentos que contienen ibuprofeno). Se permitieron los antipiréticos utilizados para tratar la fiebre y las tasas de uso fueron las siguientes: 6 a 35 meses (Afluria QIV 5,9%, Comparador QIV 9,0%); 36 a 59 meses (Afluria QIV 3,7%, Comparador QIV 2,5%).

En sujetos de 6 a 35 meses de edad, todas las reacciones adversas locales solicitadas y los acontecimientos adversos sistémicos se notificaron a frecuencias más bajas después de la segunda vacunación que luego de la primera vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE.

En sujetos de 36 a 59 meses de edad, todas las reacciones adversas locales solicitadas y los acontecimientos adversos sistémicos se notificaron a frecuencias más bajas después de la segunda vacunación que luego de la primera vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE.

Los acontecimientos adversos no solicitados notificados con mayor frecuencia en los 28 días siguientes a la primera o segunda dosis de AFLURIA CUADRIVALENTE en sujetos de 6 a 35 meses de edad fueron rinorrea (11,2%), tos (10,4%), pirexia (6,3%), infección del tracto respiratorio superior (4,8%), diarrea (3,7%), otitis media (2,4%), vómitos (2,4%), congestión nasal (2,4%), nasofaringitis (1,9%), irritabilidad (1,7%), infección del oído (1,6%), crup infecciosa (1,4%), dentición (1,3%), erupción (1,2%), enfermedad como la influenza (1,0%) y fatiga (1,0%), y fueron similares al comparador.

Los acontecimientos adversos no solicitados notificados con mayor frecuencia en los 28 días siguientes a la primera o segunda dosis de AFLURIA CUADRIVALENTE en sujetos de 36 a 59 meses de edad fueron tos (7,7%), rinorrea (4,9%), pirexia (3,7%), infección del tracto respiratorio superior (2,5%), vómitos (2,1%), congestión nasal (1,6%), nasofaringitis (1,7%), dolor orofaríngeo (1,2%) diarrea (1,1%) y fatiga (1,1%), y fueron similares al comparador.

No se notificaron muertes en el Estudio 3. En los 180 días siguientes a la vacunación, los receptores de la vacuna AFLURIA CUADRIVALENTE y del comparador experimentaron tasas similares de acontecimientos adversos graves (EAS), ninguno relacionado con las vacunas del estudio. No se produjeron convulsiones febriles relacionadas con la vacuna en el Estudio 3. Los EAS no relacionados de las convulsiones febriles ocurrieron en dos receptores de AFLURIA CUADRIVALENTE (6 a 35 meses de edad) a los 43 y 104 días después de la vacunación.

Experiencia pos-comercialización

Debido a que los informes pos-comercialización de eventos adversos son voluntarios y en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de estos eventos adversos ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos descriptos han sido incluidos en esta sección porque: 1) representan reacciones cuya ocurrencia es conocida después de inmunizaciones en general o de inmunizaciones específicas contra la influenza; 2) son potencialmente serios; o 3) han sido frecuentemente informados. Los eventos adversos mencionados a continuación reflejan la experiencia tanto en niños como en adultos e incluyen aquellos identificados durante el uso pos-aprobación de AFLURIA (formulación trivalente) y AFLURIA CUADRIVALENTE.

La experiencia pos-comercialización con AFLURIA (formulación trivalente) y AFLURIA CUADRIVALENTE incluyó lo siguiente:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata incluyen shock anafiláctico y enfermedad del suero

Trastornos del sistema nervioso
Neuralgia, parestesia, convulsiones (incluso convulsiones febriles), mareos, encefalomielitis, encefalopatía, neuritis o neuropatía, mielitis transversa y GBS

Trastornos vasculares
Vasculitis que puede estar asociada con compromiso renal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito, urticaria y erupción

Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación
Celulitis e inflamación considerable del sitio de inyección.
Enfermedad similar a la gripe, disminución de la movilidad en las extremidades inyectadas, pirexia, eritema y reacción en el sitio de inyección.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios acerca de la interacción entre las vacunas anti influenza en general y otras vacunas o medicamentos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos
Todos los embarazos poseen un riesgo de defectos fetales, aborto espontáneo o algún otro desenlace adverso. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos fetales mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Los datos acerca de la administración de AFLURIA (formulación trivalente) en mujeres embarazadas son relevantes para AFLURIA CUADRIVALENTE debido a que ambas vacunas se fabrican usando el mismo proceso y poseen composiciones similares (*ver Descripción*). Existen datos limitados para la administración de AFLURIA CUADRIVALENTE en mujeres embarazadas, y los datos disponibles para la administración de AFLURIA (formulación trivalente) en mujeres embarazadas no son suficientes para informar los riesgos asociados a la vacuna durante el embarazo.

No se realizaron estudios de toxicidad con AFLURIA CUADRIVALENTE en animales. Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad de AFLURIA (formulación trivalente) en ratas hembras que recibieron una única dosis humana de [0,5 ml (dividido)] de AFLURIA (formulación trivalente) previa al apareamiento y durante la gestación. Este estudio no evidenció ningún daño fetal ocasionado por AFLURIA (formulación trivalente) (*ver Datos*).

Consideraciones Clínicas
Riesgo materno o embrio-fetal asociado a una enfermedad
Las mujeres embarazadas poseen un mayor riesgo de sufrir enfermedades severas ocasionadas por la influenza en comparación con las mujeres no embarazadas. Las mujeres embarazadas con influenza pueden presentar un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluso un parto prematuro.

Datos
Datos en animales
En un estudio de toxicidad, se administró una única dosis humana [0,5 ml (dividido)] de AFLURIA (formulación trivalente) en ratas hembras mediante una inyección intramuscular a los 21 y 7 días antes del apareamiento, y al sexto día de la gestación. Algunas ratas recibieron una dosis adicional al día 20 de la gestación. En este estudio no se observaron malformaciones o variaciones fetales relacionadas con la vacuna ni eventos adversos en el desarrollo previo al destete.

Lactancia

Resumen de riesgos
Se desconoce si AFLURIA CUADRIVALENTE se excreta en la leche materna. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de AFLURIA CUADRIVALENTE en los lactantes o en la producción/excreción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de los lactantes deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre para AFLURIA CUADRIVALENTE y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante ocasionado por AFLURIA CUADRIVALENTE o por cualquier condición subyacente de la madre. Para las vacunas preventivas, la condición maternal subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AFLURIA CUADRIVALENTE en niños menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones geriátricas

En estudios clínicos se ha administrado AFLURIA CUADRIVALENTE y se ha recolectado información de 867 sujetos de 65 años de edad o mayores (*ver Reacciones Adversas*). El grupo de 65 años o mayores incluyó 539 sujetos entre 65 y 74 años y 328 sujetos de 75 años o mayores. Después de la administración de AFLURIA CUADRIVALENTE, las respuestas de los anticuerpos inhibidores de hemaglutinación no fueron inferiores a la vacuna trivalente utilizada como comparador (TIV-1 y TIV-2) en personas de 65 años o mayores, pero fueron inferiores a los de los sujetos adultos más jóvenes.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La enfermedad de la influenza y sus complicaciones son posteriores a la infección con los virus de la influenza. La vigilancia global de la influenza identifica variantes antigénicas anuales. Por ejemplo, desde 1977 las variantes antigénicas de los virus de influenza A (H1N1 y H3N2) e influenza B han circulado a nivel mundial. Desde 2001, dos linajes distintos de influenza B (linajes Victoria y Yamagata) han circulado conjuntamente en todo el mundo. Los niveles específicos de titulaciones de anticuerpos de inhibición de hemaglutinación (HI) pos-vacunación con vacuna anti influenza inactivada no han estado correlacionados con la protección del virus de influenza. En algunos estudios realizados en humanos, las titulaciones de anticuerpos de 1:40 o más han sido asociadas con la protección anti influenza en hasta el 50% de los sujetos.

El anticuerpo contra un tipo o subtipo de virus de la influenza confiere protección limitada o nula contra otro. Además, el anticuerpo para una variante antigénica del virus de la influenza puede no proteger 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 para las epidemias estacionales y el motivo para el cambio habitual de una o más nuevas cepas en la vacuna anti influenza de cada año. Por lo tanto, las vacunas anti influenzas inactivadas están estandarizadas para contener la HA de cuatro cepas (es decir, normalmente dos tipo A y dos tipo B) que representan los virus de la influenza que posiblemente circularán el invierno siguiente.

Se recomienda la revacunación anual con la vacuna actual debido a que la inmunidad declina durante el año posterior a la vacunación y las cepas en circulación del virus de la influenza cambian año tras año.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

No se ha realizado una evaluación de AFLURIA CUADRIVALENTE en cuanto a su potencial carcinogénico o mutagénico, o de infertilidad de los animales machos. El estudio de toxicidad realizado en ratas vacunadas con AFLURIA (formulación trivalente) no reveló ningún impacto sobre la fertilidad de las hembras (*ver Embarazo*).

PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Presentación

Un vial multidosis de 5 mL.

Conservación y manipulación

- Conservar refrigerado a 2–8°C (36–46°F).
- No congelar. Descartar si el producto ha sido congelado.
- Proteger de la luz.
- No utilizar AFLURIA CUADRIVALENTE después de la fecha de vencimiento impresa en el rótulo.
- Entre los distintos usos, regrese el vial multidosis a las condiciones de conservación recomendadas.
- Una vez que el tapón del vial multidosis ha sido perforado, el vial debe descartarse dentro de un periodo de 28 días.
- El número de punciones con aguja no debe exceder de 20 por vial multidosis.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Informe al receptor de la vacuna o su tutor acerca de los posibles beneficios y riesgos de inmunización con AFLURIA CUADRIVALENTE.
- Informar al receptor de la vacuna o a su tutor que AFLURIA CUADRIVALENTE es una vacuna inactivada que no puede ocasionar la influenza pero que estimula el sistema inmune para producir anticuerpos como protección contra la influenza, y que el efecto completo de la vacuna generalmente se alcanza a las 3 semanas posteriores a la vacunación.
- Indicar al receptor de la vacuna o a su tutor que debe informar cualquier reacción adversa severa o rara a su médico.
- Recomendar al receptor de la vacuna la revacunación anual.

Fabricado por:
Seqirus Pty Ltd
Parkville, Victoria, 3052, Australia