



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 (≤ 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.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular (IM) use only.

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

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

Local Adverse Reactions ^d	Percentage (%) ^b of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event											
	Subjects 18 through 64 years			Subjects ≥ 65 years			Subjects 5 through 8 years			Subjects 9 through 17 years		
	AFLURIA Quadrivalent N=854 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=867 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=430 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=436 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=790-793 ^c		Comparator N=261 ^c	
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3
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 signs/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 ≥ 20 mm diameter, Grade 3 = ≥ 30 mm diameter.

^e Systemic adverse events: Fever: any $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (Oral), Grade 3 = $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$ (Oral); Grade 3 for all other adverse events is that which prevents daily activity or requires significant medical intervention.

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.

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

Local Adverse Reactions ^d	Percentage (%) ^b of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event											
	Subjects 6 through 35 months			Subjects 36 through 59 months			Subjects 5 through 8 years			Subjects 9 through 17 years		
	AFLURIA Quadrivalent N=668-669 ^c		Comparator N=273-274 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=790-793 ^c		Comparator N=261 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=947-949 ^c		Comparator N=317-318 ^c	
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3
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								
Loss of Appetite	20.0	0.3	19.4	0.4								
Malaise and Fatigue	-	-	14.3	0.5								
Myalgia	-	-	9.9	0.1								
Nausea and/or vomiting	9.4	0.7	11.0	0								
Headache	-	-	6.2	0.4								
Fever ^f	7.2	2.5	11.9	2.6								
Vomiting	4.4	0	1.8	0								
Headache	18.8	0.4	14.6	0.4								
Myalgia	9.8	0.1	11.3	0.4								
Malaise and Fatigue	8.8	0.4	5.8	0								
Nausea	7.1	0.1	8.4	0								
Diarrhea	5.2	0	3.6	0								
Fever	4.5	1.2	3.6	0.7								
Vomiting	2.4	0.2	4.4	0								

Abbreviations: Gr 3, Grade 3 (severe); Comparator, Comparator quadrivalent influenza vaccine [Fluzone[®] Quadrivalent (Sanofi Pasteur)]

^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 ≥ 20 mm diameter, Grade 3 = ≥ 30 mm diameter.

^e Systemic adverse events: Fever: any $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (Oral), Grade 3 = $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$ (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

Local Adverse Reactions ^d	Percentage (%) ^b of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event											
	Subjects 6 through 35 months			Subjects 36 through 59 months			Subjects 5 through 8 years			Subjects 9 through 17 years		
	AFLURIA Quadrivalent N=668-669 ^c		Comparator N=273-274 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=790-793 ^c		Comparator N=261 ^c		AFLURIA Quadrivalent N=947-949 ^c		Comparator N=317-318 ^c	
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3
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								
Loss of Appetite	20.0	0.3	19.4	0.4								
Malaise and Fatigue	-	-	14.3	0.5								
Myalgia	-	-	9.9	0.1								
Nausea and/or vomiting	9.4	0.7	11.0	0								
Headache	-	-	6.2	0.4								
Fever ^f	7.2	2.5	11.9	2.6								
Vomiting	4.4	0	1.8	0								

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 ≥ 20 mm diameter, Grade 3 = ≥ 30 mm diameter.

^e Systemic adverse events: Fever: any $\geq 99.5^{\circ}\text{F}$ (Axillary), Grade 3 = $\geq 101.3^{\circ}\text{F}$ (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 ibuprofen-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%), crop 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%), oropharyngeal 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 gest



afluria™ Cuadrivalente 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 tauradesoxicolato sódico para producir un "virus 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 tauradesoxicolato sódico (\leq 10 ppm), ovalbúmina ($<$ 1 mcg), sacarosa (\leq 10 mcg), sulfato de neomicina (\leq 81,8 nanogramos [ng]), polimixina B (\leq 14 ng), beta-propiolactona (\leq 1,5 ng) e hidroclorotisona (\leq 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.

POSOLÓGIA 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 deltoideo 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 deltoideo en la parte superior del brazo en personas \geq 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.: anafilaxia) 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)*

Cohorte de porcentaje (%) ^b de sujetos de cada edad que informa un evento	Sujetos de 18 a 64 años			Sujetos \geq 65 años									
	AFLURIA Cuadrivalente N= 854 ^c	Gr 3	C	AFLURIA Cuadrivalente N= 867 ^c	Gr 3	C	TIV-1 N= 436 ^c	TIV-2 N= 434 ^c	Gr 3	C			
Reacciones adversas locales ^d	Dolor	47,9	0,7	43,7	1,4	50,7	1,2	24,6	0,1	22,7	0	21,0	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	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 imposibilita la actividad diaria.

^e Inflamación/hinchazón y enrojecimiento: cualquiera = \geq 20mm de diámetro, Grade 3 = \geq 100mm de diámetro.

^f Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = \geq 100,4°F (Oral), Grado 3 = \geq 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 \geq 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 \geq 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)*

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			Sujetos de 6 a 35 meses			Sujetos de 36 a 59 meses			
	AFLURIA Cuadrivalente N= 828/829 ^c	Gr 3	C	AFLURIA Cuadrivalente N= 790/792 ^c	Gr 3	C	AFLURIA Cuadrivalente N= 226-227 ^c	Gr 3	C	AFLURIA Cuadrivalente N= 947-949 ^c	Gr 3	C	Comparador N= 317-318 ^c
Reacciones adversas locales ^d	Dolor	51,3	0,8	49,6	0,7	51,5	0,3	45,2	0,4	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	17,6	1,8	22,4	2,3
	Inflamación/hinchazón	15,3	3,4	12,4	2,2	12,2	2,0	10,7	1,49	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	12,3	0,1	10,6	0,4
	Mialgia	9,8	0,1	11,3	0,4	16,7	0,3	11,1	0,4	9,8	0,1	11,3	0,4
	Malestar general y fatiga	8,8	0,4	5,8	0	10,0	0,4	7,7	0	8,8	0,4	5,8	0
	Náusea	7,1	0,1	8,4	0	7,7	0	8,0	0	7,1	0,1	8,4	0
	Diarrea	5,2	0	3,6	0	5,4	0	4,2	0	5,2	0	3,6	0
	Fiebre	4,5	1,2	3,6	0,7	2,1	0,5	0,8	0	4,5	1,2	3,6	0,7
Vómitos	2,4	0,2	4,4	0	1,8	0	2,3	0	2,4	0,2	4,4	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 etaria, 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 aquel que imposibilita la actividad diaria; inflamación/hinchazón y enrojecimiento: cualquiera = \geq 0mm de diámetro, Grado 3 = \geq 30mm de diámetro.

^e Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = \geq 100,4°F (Oral), Grado 3 = \geq 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 oro-faríngeo (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.

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 \geq 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.

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)*

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			Eventos adversos sistémicos ^e										
	AFLURIA Cuadrivalente N= 668-669 ^c	Gr 3	C	AFLURIA Cuadrivalente N= 226-227 ^c	Gr 3	C	Irritabilidad	Diarrea	Pérdida de apetito	Malestar general y fatiga	Mialgia	Náusea y/o vómito	Dolor de cabeza	Fiebre ^f			
Reacciones adversas locales ^d	Dolor	20,8	0,1	25,6	0,4	35,5	0	31,4	0,6	24,2	0,1	25,6	0,4	12,1	0,1	8,8	0,6
	Enrojecimiento	20,8	0,6	17,6	1,8	22,4	2,3	20,8	5,3	20,0	0,3	19,4	0,4	-	-	-	-
	Inflamación/hinchazón	6,1	0,4	6,2	0,9	10,1	1,7	12,9	2,5	6,1	0,4	6,2	0,9	14,3	0,5	13,2	0,3
Eventos adversos sistémicos ^e	Irritabilidad	32,9	0,7	28,2	0,4	-	-	-	-	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	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	-	-	-	-	20,0	0,3	19,4	0,4	-	-	-	-
	Malestar general y fatiga	-	-	-	-	14,3	0,5	13,2	0,3	-	-	-	-	14,3	0,5	13,2	0,3
	Mialgia	-	-	-	-	9,9	0,1	9,4	0	-	-	-	-	9,9	0,1	9,4	0
	Náusea y/o vómito	9,4	0,7	11,0	0	9,2	0,4	6,6	0,3	9,4	0,7	11,0	0	9,2	0,4	6,6	0,3
Dolor de cabeza	-	-	-	-	6,2	0,4	5,0	0	-	-	-	-	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	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 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 etaria, grupo de tratamiento y cada parámetro solicitado.

^b 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.

^c 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 dolor espontáneamente (sujetos de 6 a 35 meses); Hinchazón/bulto y enrojecimiento: cualquiera = \geq 0mm de diámetro, Grado 3 = \geq 30mm de diámetro.

^d Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = \geq 99,5 °f (Axilar), Grado 3 = \geq 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.

^e No se permitieron los antipiréticos profarmacológicos (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%).

^f Fiebre: cualquiera = \geq 99,5 °f (Axilar), Grado 3 = \geq 101,3 °f (Axilar); el Grado 3 para todos los demás eventos adversos es el que impide la actividad diaria.

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%), erupción 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 con las convulsiones febriles ocurrieron en dos receptores de AFLURIA CUADRIVALENTE (6 a 35 meses de edad) y 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 descritos 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.