

# Seqirus™ afluria™ Influenza Vaccine

**DESCRIPTION**  
AFLURIA, 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 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 is standardized according to USPHS requirements for the 2018-2019 influenza season and is formulated to contain 45 mcg hemagglutinin (HA) per 0.5 mL dose in the recommended ratio of 15 mcg HA for each of the three influenza strains recommended for the 2018-2019 Northern Hemisphere influenza season:  
A/Singapore/GP1908/2015 IVR-180A (H1N1) (an A/Michigan/45/2015 – like virus),  
A/Singapore/INF16M-16-0019/2016 IVR-186 (H3N2)  
(an A/Singapore/INF16M-16-0019/2016 – like virus) and B/Maryland/15/2016  
(an B/Colorado/06/2017 – like virus).

A 0.25 mL dose contains 7.5 mcg HA of each of the same three 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 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 (≤ 61.5 nanograms [ng]), polymyxin B (≤ 10.5 ng), and beta-propiolactone (≤ 2 ng). A single 0.25 mL dose of AFLURIA contains half of these quantities. The rubber stoppers used for the multi-dose vial were not made with natural rubber latex.

**INDICATIONS AND USAGE**  
AFLURIA is an inactivated influenza vaccine indicated for active immunization against influenza disease caused by influenza virus subtypes A and type B present in the vaccine. AFLURIA is approved for use in persons 6 months of age and older.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
**For intramuscular (IM) injection only.** The dose and schedule for AFLURIA are presented in Table 1.

**Table 1: AFLURIA 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 the vial thoroughly and inspect visually. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever suspension and container permit. If either of these conditions exists, the vaccine should not be administered. Shake the vial thoroughly before withdrawing each dose, and administer the dose immediately. Draw up the exact dose using a separate sterile needle and syringe for each individual patient. 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 children 12 months through 35 months of age, or the deltoid muscle of the upper arm in persons ≥ 36 months of age. Between uses, return the multi-dose vial to the recommended storage conditions between 2-8°C (36-46°F). **Do not freeze.** Discard if the vaccine has been frozen.

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**  
AFLURIA is a sterile suspension for intramuscular injection (see Description). AFLURIA is supplied in a 5 mL multi-dose vial.

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

**Limitations of Vaccine Effectiveness**  
Vaccination with AFLURIA 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.

**Table 2: Proportion of Subjects 5 through 17 Years of Age with Solicited Local Adverse Reactions or Systemic Adverse Events within 7 Days after Administration of First or Second Dose of AFLURIA, Irrespective of Causality (Study 1)**

	Percentage <sup>a</sup> of Subjects in each Age Group Reporting Event			
	Subjects 5 through 8 years		Subjects 9 through 17 years	
	AFLURIA N=161 <sup>b</sup>	Comparator N=165 <sup>b</sup>	AFLURIA N=254 <sup>b</sup>	Comparator N=250 <sup>b</sup>
<b>After the First Dose</b>				
<b>Local Adverse Reactions</b>				
Pain	63	60	66	60
Redness	23	27	17	17
Induration	17	17	15	16
<b>Systemic Adverse Events</b>				
Myalgia	34	30	40	37
Malaise	24	13	22	20
Headache	21	19	27	26
Any Fever Fever ≥ 102.2°F	16 5	8 1	6 3	4 1
Nausea/Vomiting	12	8	9	10
Diarrhea	7	7	8	10
<b>After the Second Dose</b>				
<b>Local Adverse Reactions</b>				
Pain	36	38	-	-
Redness	10	19	-	-
Induration	8	17	-	-
<b>Systemic Adverse Events</b>				
Diarrhea	13	6	-	-
Headache	13	13	-	-
Myalgia	13	17	-	-
Malaise	5	8	-	-
Nausea/Vomiting	3	8	-	-
Any Fever Fever ≥ 102.2°F	0	2	-	-

<sup>a</sup> Proportion of subjects reporting each solicited local adverse reaction or systemic adverse event by treatment group based on the number of subjects contributing at least one data value for an individual sign/symptom (individual event denominators).

<sup>b</sup> N = number of subjects in the Safety Population for each treatment group. Denominators for Dose 1 were: N=82 for Vomiting/Diarrhea, Irritability, Loss of appetite, N=513 for Malaise, Diarrhea, Nausea/Vomiting and N=593-595 for all other parameters. Denominators for Dose 2 were: N=82 for Vomiting/Diarrhea, Irritability, Loss of appetite, N=344 for Malaise, Diarrhea and Nausea/Vomiting and N=421-426 for all other parameters.

<sup>c</sup> These preferred terms were used to describe Solicited Adverse Events in Study 2.  
<sup>d</sup> These preferred terms were used to describe Solicited Adverse Events in Study 3.

**Table 3: Proportion of Subjects 5 through 17 Years of Age with Solicited Local Adverse Reactions or Systemic Adverse Events Within 7 Days after Administration of AFLURIA, Irrespective of Causality (Studies 2 and 3)**

	Percentage <sup>a</sup> of Subjects in each Age Group Reporting Event		
	Studies 2 and 3 Subjects 5 through 8 years		Study 2 Subjects 9 through 17 years
	Dose 1 N=82-595 <sup>b</sup>	Dose 2 N=82-426 <sup>b</sup>	Dose 1 N=397 <sup>b</sup>
<b>Local Adverse Reactions</b>			
Pain	61	56	68
Erythema	24	23	17
Swelling	17	17	13
<b>Systemic Adverse Events</b>			
Irritability <sup>c</sup>	18	16	-
Headache	16	10	27
Malaise or feeling generally unwell <sup>d</sup>	16	8	17
Any Fever Fever ≥ 102.2°F	13 3	6 2	5 1
General Muscle Ache (Myalgia)	12	8	20
Nausea/Vomiting <sup>e</sup>	7	3	5
Vomiting/Diarrhea <sup>d</sup>	5	6	-
Loss of appetite <sup>d</sup>	5	4	-
Diarrhea <sup>e</sup>	4	2	5

<sup>a</sup> Proportion of subjects reporting each solicited local adverse reaction or systemic adverse event by treatment group based on the number of subjects contributing at least one data value for an individual sign/symptom (individual event denominators).

<sup>b</sup> N = number of subjects in the Safety Population for each treatment group. Denominators for Dose 1 were: N=82 for Vomiting/Diarrhea, Irritability, Loss of appetite, N=513 for Malaise, Diarrhea, Nausea/Vomiting and N=593-595 for all other parameters. Denominators for Dose 2 were: N=82 for Vomiting/Diarrhea, Irritability, Loss of appetite, N=344 for Malaise, Diarrhea and Nausea/Vomiting and N=421-426 for all other parameters.

<sup>c</sup> These preferred terms were used to describe Solicited Adverse Events in Study 2.  
<sup>d</sup> These preferred terms were used to describe Solicited Adverse Events in Study 3.

In Study 1, unsolicited adverse events that occurred in ≥ 5% of subjects 5 through 8 years following the first or second dose of AFLURIA included cough (15%) and pyrexia (9%). Unsolicited adverse events that occurred in ≥ 5% of subjects 9 through 17 years following a single dose of AFLURIA included cough (7%), oropharyngeal pain (7%), headache (7%) and nasal congestion (6%).

In Studies 2 and 3, unsolicited adverse events that occurred in ≥ 5% of subjects ages 5 years through 8 years after the first or second dose of AFLURIA included the following: upper respiratory tract infection (13%), cough (10%), rhinorrhea (7%), headache (5%), nasopharyngitis (5%) and pyrexia (5%). Unsolicited adverse events that occurred in ≥ 5% of subjects 9 through 17 years following a single dose of AFLURIA included upper respiratory tract infection (9%) and headache (8%).

**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 4)<sup>a</sup>**

	Percentage <sup>(b)</sup> of Subjects in each Age Cohort Reporting an Event							
	6 through 35 months				36 through 59 months			
	AFLURIA Quadrivalent N= 668-669 <sup>c</sup>		Comparator N= 226-227 <sup>c</sup>		AFLURIA Quadrivalent N= 947-949 <sup>c</sup>		Comparator N= 317-318 <sup>c</sup>	
	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3	Any	Gr 3
<b>Local Adverse Reactions<sup>d</sup></b>								
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
<b>Systemic Adverse Events<sup>e</sup></b>								
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 <sup>f</sup>	7.2	2.5	11.9	2.6	4.8	1.2	6.0	0.9

<sup>a</sup> Proportion of subjects reporting each solicited local adverse reaction or systemic adverse event by treatment group based on the number of subjects contributing at least one data value for an individual sign/symptom (individual event denominators).

<sup>b</sup> N = number of subjects in the Safety Population for each treatment group.

Abbreviations: Gr 3, Grade 3 (severe); Comparator, Comparator quadrivalent influenza vaccine (Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur))  
<sup>a</sup> NCT02914275  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> N = number of subjects in the Solicited Safety Population (subjects who were vaccinated and provided any solicited safety data) for each study vaccine group.  
<sup>d</sup> 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.  
<sup>e</sup> 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.  
<sup>f</sup> Prophylactic antipyretics (acetaminophen or ibuprofen-containing medications) were not permitted. Antipyretics used to treat fever were permitted. The frequencies of antipyretic use in the seven days following any vaccination 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%), oropharyngeal pain (1.2%) diarrhea (1.1%) and fatigue (1.1%), and were similar to the comparator.

No deaths were reported in Study 4. 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 4. Unrelated SAEs of febrile seizures occurred in two AFLURIA QUADRIVALENT recipients (6 through 35 months age group) at 43 and 104 days post-vaccinations.

**Adults 18 Years of Age and Older – AFLURIA**

**Table 5: Proportion of Subjects 18 Years of Age and Older with Solicited Local Adverse Reactions or Systemic Adverse Events within 5 Days after Administration of AFLURIA or Placebo, Irrespective of Causality (Studies 5, 6 and 7)**

	Percentage <sup>a</sup> of Subjects in each Age Group Reporting Event					
	Study 5 Subjects 18 through 64 years		Study 6 Subjects 18 through 64 years		Study 7 Subjects ≥ 65 years	
	AFLURIA N=1087- 1088 <sup>b</sup>	Placebo N=266 <sup>b</sup>	AFLURIA N=10,015 <sup>b</sup>	Placebo N=5005 <sup>b</sup>	AFLURIA N=630 <sup>b</sup>	Comparator N=636 <sup>b</sup>
<b>Local Adverse Reactions</b>						
Tenderness (Pain on touching)	60	18	69	17	36	31
Pain (without touching)	40	9	48	11	15	14
Redness	16	8	4	<1	3	1
Swelling	9	1	4	<1	7	8
Pruritus	5	1	1	1	<1	1
<b>Systemic Adverse Events</b>						
Headache	26	26	25	23	9	11
Malaise	19	19	29	26	7	6
Muscle aches	13	9	21	12	9	8
Nausea	6	9	7	6	2	1
Chills/Shivering	3	2	5	4	2	2
Fever	1	1	1	3	2	<1

<sup>a</sup> Proportion of subjects reporting each solicited local adverse reaction or systemic adverse event by treatment group based on the number of subjects contributing at least one data value for an individual sign/symptom (individual event denominators).

<sup>b</sup> N = number of subjects in the Safety Population for each treatment group.

In Study 5, headache was the only unsolicited adverse event that occurred in ≥ 5% of subjects who received AFLURIA or placebo (8% versus 6%, respectively).

In Study 6, unsolicited adverse events that occurred in ≥ 5% of subjects who received AFLURIA or placebo included headache (AFLURIA 12%, placebo 11%) and oropharyngeal pain (AFLURIA 5%, placebo 5%).

In Study 7, headache was the only unsolicited adverse event that occurred in ≥ 5% of subjects who received AFLURIA (5%).

**Postmarketing Experience**  
Because postmarketing reporting of adverse reactions 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 reactions 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. These adverse reactions reflect experience in both children and adults and include those identified during post-approval use of AFLURIA outside the U.S. since 1985.

**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), encephalomyelitis, encephalopathy, neuritis or neuropathy, transverse myelitis, and GBS

**Vascular disorders**  
Vasculitis which may be associated with transient renal involvement

**Skin and subcutaneous tissue disorders**  
Pruritus, urticaria, and rash

**General disorders and administration site conditions**  
Cellulitis and large injection site swelling  
Influenza-like illness

**Adverse Reactions Associated With Influenza Vaccination**  
Anaphylaxis has been reported after administration of AFLURIA. Egg protein can induce immediate hypersensitivity reactions among persons who have severe egg allergy. Allergic reactions include hives, angioedema, asthma, and systemic anaphylaxis (see Contraindications).

Neurological disorders temporally associated with influenza vaccination, such as encephalopathy, optic neuritis/neuropathy, partial facial paralysis, and brachial plexus neuropathy, have been reported. Microscopic polyangiitis (vasculitis) has been reported temporally associated with influenza vaccination.

**DRUG INTERACTIONS**  
**Concurrent Use With Other Vaccines**

There are no data to assess the concomitant administration of AFLURIA with other vaccines. If AFLURIA is given at the same time as another injectable vaccine(s), the vaccine(s) should be administered in separate syringes and a separate arm should be used. AFLURIA should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.

**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. There are insufficient data for AFLURIA in pregnant women to inform vaccine-associated risks in pregnancy. A developmental toxicity study has been performed in female rats administered AFLURIA prior to mating and during gestation. A single human dose (0.5 mL, divided) was injected on each occasion. This study revealed no evidence of harm to the fetus due to AFLURIA (see Pregnancy -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 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 is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of AFLURIA 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 and any potential adverse effects on the breastfed child from AFLURIA 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 in persons less than 6 months of age have not been established.

**Geriatric Use**  
In clinical studies, AFLURIA has been administered to, and safety information collected for, 836 subjects ages 65 years and older (see Clinical Trials Experience). After administration of AFLURIA, hemagglutination-inhibiting antibody responses in persons 65 years of age and older were lower as compared to 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. 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 three strains (i.e., typically two type A and one 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 has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or male infertility in animals. A reproductive study of female rats vaccinated with AFLURIA revealed no impairment of fertility (see Pregnancy).

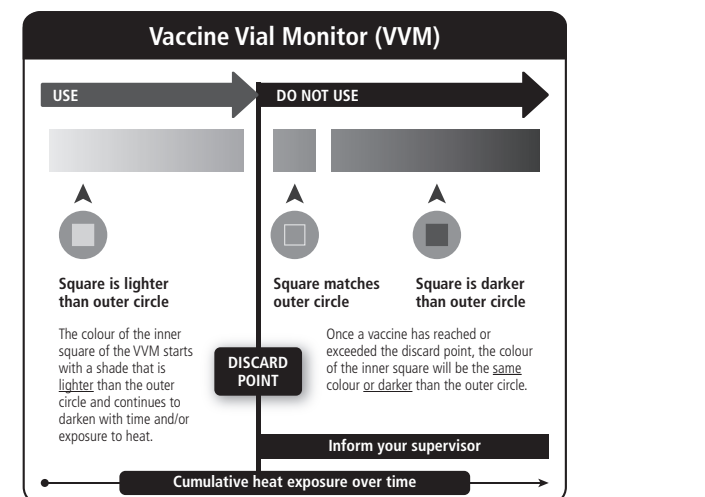
**HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**  
**How Supplied**  
5 mL multi-dose vial in box of one.

**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 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.

Vaccine Vial Monitors (VVMs) are part of the label on AFLURIA vials. The colour dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, the vial should be discarded.

FIG. The Vaccine Vial Monitor



**PATIENT COUNSELING INFORMATION**  
• Inform the vaccine recipient or guardian of the potential benefits and risks of immunization with AFLURIA.  
• Inform the vaccine recipient or guardian that AFLURIA 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 or guardian that annual revaccination is recommended.

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



DESCRIPCIÓN

La vacuna antigripal AFLURIA 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 se prepara a partir del virus de la gripe 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 agregadas con taurodesoxicolato sódico para producir un "virión dividido". El virus alterado es purificado y suspendido en una solución amortiguadora isotónica de fosfato.

AFLURIA está estandarizada de acuerdo con los requisitos USPHS para la estación 2018-2019 y está formulada para contener 45 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 tres cepas gripales recomendadas para la gripe estacional 2018-2019 del Hemisferio Norte: A/Singapore/GP1908/2015 IVR-180A (H1N1) – cepa análoga (A/Michigan/45/2015), A/Singapore/IN/16-0019/2016 IVR-186 (H3N2) – cepa análoga (A/Singapore/IN/16-0019/2016) y B/Maryland/15/2016 – cepa análoga (B/Colorado/06/2017). Una dosis de 0,25 mL contiene 7,5 mcg de HA de cada una de las tres cepas de influenza. La presentación multidosis contiene tetróxido de mercurio 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 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), ovoalbumina (< 1 mcg), sacarosa (< 10 mcg), sulfato de neomicina (≤ 61,5 nanogramos [ng]), polimixina B (≤ 10,5 ng) y beta-propiolactona (≤ 2 ng). Una dosis única de 0,25 mL de AFLURIA contiene la mitad de las cantidades. Los tapones de goma utilizados para el vial multidosis no fueron fabricados con látex de goma natural.

INDICACIONES Y USO

AFLURIA es una vacuna antigripal inactivada, indicada para la inmunización activa contra la gripe causada por los virus de influenza subtipo A y subtipo B contenidos en la vacuna. AFLURIA está aprobada para su uso en niños mayores de 6 meses y adultos mayores.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intramuscular (IM).

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

Tabla 1: Cronograma y dosis de AFLURIA

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 material particulado y descoloración previa a la administración, en la medida que la suspensión y el contenido así lo permitan. No aplicar la vacuna si se observan alguna de estas condiciones. Agitar el vial vigorosamente antes de extraer cada dosis y administrar inmediatamente. Prepare la dosis exacta utilizando una jeringa y aguja estéril por separado para cada paciente. 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 anterior lateral del muslo en lactantes de 6 meses a 11 meses de edad, la cara anterior 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.

Entre usos, regrese el vial multi dosis a las condiciones recomendadas de conservación entre 2°C-8°C (36-46°F). **No congelar.** Descarte la vacuna si se ha congelado.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

AFLURIA está disponible en un vial multidosis de 5 mL.

CONTRAINDICACIONES

AFLURIA está contraindicada en individuos con antecedentes de reacciones alérgicas severas (e.g., anafilaxis) a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluida la proteína de huevo, o a una dosis anterior de vacuna antigripal (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 antigripal, la decisión de aplicar AFLURIA debe tomarse con base en los potenciales riesgos y beneficios.

La vacuna antigripal 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 gripe. Si la vacuna antigripal presenta algún riesgo, éste probablemente será ligeramente más que un caso adicional por 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 en pacientes inmunodeprimidos, incluso aquellos que reciben terapias inmunopresoras, la respuesta inmune puede verse afectada.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

La vacunación con AFLURIA 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.

Niños de 5 años de edad a 17 años de edad - AFLURIA

Tabla 2: Proporción de sujetos de 5 años a 17 años de edad con reacción adversa local solicitada o evento adverso sistémico dentro de los 7 días luego de la administración de la primer o segunda dosis de AFLURIA, independiente de la causalidad (Estudio 1)

	Porcentaje* de sujetos de cualquier edad que informa un evento			
	Sujetos de 5 a 8 años		Sujetos de 9 a 17 años	
	AFLURIA N=161 <sup>b</sup>	Comparador N=165 <sup>b</sup>	AFLURIA N=254 <sup>b</sup>	Comparador N=250 <sup>b</sup>
<b>Luego de la primer dosis</b>				
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	63	60	66	60
Enrojecimiento	23	27	17	17
Inflamación/hinchazón	17	17	15	16
<b>Eventos adversos sistémicos</b>				
Mialgia	34	30	40	37
Malestar general	24	13	22	20
Cefalea	21	19	27	26
Fiebre	16	8	6	4
Fiebre ≥ 102,2°F	5	1	3	1
Nauseas/Vómitos	12	8	9	10
Diarrea	7	7	8	10
	AFLURIA N=39 <sup>b</sup>	Comparador N=53 <sup>b</sup>		
<b>Luego de la segunda dosis</b>				
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	36	38	-	-
Enrojecimiento	10	19	-	-
Inflamación/hinchazón	8	17	-	-
<b>Eventos adversos sistémicos</b>				
Diarrea	13	6	-	-
Cefalea	13	13	-	-
Mialgia	13	17	-	-
Malestar general	5	8	-	-
Nauseas/Vómitos	3	8	-	-
Fiebre	0	2	-	-
Fiebre ≥ 102,2°F	0	0	-	-

\* Porcentaje de sujetos que informaron cada reacción adversa local o evento adverso sistémico por grupo de tratamiento basado en el número de sujetos que contribuye con al menos un valor de dato para un síntoma/signo individual (denominadores evento individual).  
<sup>b</sup> N = número de sujetos en la población de seguridad para cada grupo de tratamiento.

Tabla 3: Proporción de sujetos de 5 años a 17 años de edad con reacción adversa local solicitada o evento adverso sistémico dentro de los 7 días luego de la administración de AFLURIA, independiente de la causalidad (Estudio 2 y 3)

	Porcentaje* de sujetos de cualquier edad que informa un evento		
	Estudio 2 y 3 Sujetos de 5 a 8 años de edad		Estudio 2 Sujetos de 9 a 17 años de edad
	Dosis 1 N=82-595 <sup>b</sup>	Dosis 2 N=82-426 <sup>b</sup>	Dosis 1 N=397 <sup>b</sup>
<b>Reacción adversa local</b>			
Dolor	61	56	68
Eritema	24	23	17
Hinchazón	17	17	13
<b>Evento adverso sistémico</b>			
Irritabilidad <sup>d</sup>	18	16	-
Cefalea	16	10	27
Malestar general o sentirse enfermo <sup>c</sup>	16	8	17
Fiebre	13	6	5
Fiebre ≥ 102,2°F	3	2	1
Dolor muscular general (mialgia)	12	8	20
Nauseas/Vómitos <sup>c</sup>	7	3	5
Vómitos/Diarrea <sup>d</sup>	5	6	-
Pérdida de apetito <sup>d</sup>	5	4	-
Diarrea <sup>c</sup>	4	2	5

\* Porcentaje de sujetos que informaron cada reacción adversa local o evento adverso sistémico por grupo de tratamiento basado en el número de sujetos que contribuye con al menos un valor de dato para un síntoma/signo individual (denominadores evento individual).

<sup>b</sup> N = número de sujetos en la población de seguridad para cada grupo de tratamiento. Denominadores para dosis 1 fueron: N=82 para vómitos/diarrea, irritabilidad, pérdida de apetito, N=513 para malestar general, diarrea, náuseas/vómitos y N=593-595 para los otros parámetros. Denominadores para dosis 2 fueron: N=82 para vómitos/diarrea, irritabilidad, pérdida de apetito, N=344 para malestar general, diarrea y náuseas/vómitos y N=421-426 para los otros parámetros.

<sup>c</sup> Este parámetro fue utilizado para describir evento adverso solicitado en el estudio 2.  
<sup>d</sup> Este parámetro fue utilizado para describir evento adverso no solicitado en el estudio 3.

En el Estudio 1, los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos de 5 a 8 años después de la primera o segunda dosis de AFLURIA incluyeron tos (15%) y fiebre (9%). Los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos de 9 a 17 años después de una dosis única de AFLURIA incluyeron tos (7%), dolor orofaríngeo (7%), cefalea (7%) y congestión nasal (6%).

En los estudios 2 y 3, los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos de 5 años a 8 años después de la primera o segunda dosis de AFLURIA incluyeron lo siguiente: infección del tracto respiratorio superior (13%), tos (10%), rinorrea (7%), cefalea (5%), nasofaringitis (5%) y fiebre (5%). Los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos de 9 a 17 años después de una dosis única de AFLURIA incluyeron infección del tracto respiratorio superior (9%) y cefalea (8%).

Niños de 6 meses a 59 meses de edad – AFLURIA CUADRIVALENTE

La experiencia de seguridad con AFLURIA CUADRIVALENTE (vacuna antigripal), una versión de cuatro cepas de AFLURIA, es relevante porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas.

Tabla 4: Proporción de sujetos por cohorte por edad con reacciones adversas locales solicitadas o eventos adversos sistémicos dentro de los 7 días posteriores a la administración de AFLURIA CUADRIVALENTE o comparador QIV (Estudio 4)<sup>a</sup>

	Proporción de sujetos por cohorte por edad que informa un evento							
	6 a 35 meses				36 a 59 meses			
	AFLURIA Cuadrivalente N= 668-669 <sup>c</sup>	Comparador N=226-227 <sup>c</sup>	AFLURIA Cuadrivalente N= 947-949 <sup>c</sup>	Comparador N=317-318 <sup>c</sup>	AFLURIA Cuadrivalente N= 947-949 <sup>c</sup>	Comparador N=317-318 <sup>c</sup>	AFLURIA Cuadrivalente N= 947-949 <sup>c</sup>	Comparador N=317-318 <sup>c</sup>
<b>Reacciones adversas locales<sup>d</sup></b>								
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
<b>Evento adverso sistémico<sup>e</sup></b>								
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	-	-	-	-	9,9	0,1	9,4	0
Nauseas y/o vómitos	9,4	0,7	11,0	0	9,2	0,4	6,6	0,3
Cefalea	-	-	-	-	6,2	0,4	5,0	0
Fiebre <sup>f</sup>	7,2	2,5	11,9	2,6	4,8	1,2	6,0	0,9

<sup>a</sup> Este estudio fue un estudio de no inferioridad que comparó la vacuna antigripal con un comparador de cuatro cepas de influenza (QIV).  
<sup>b</sup> N = número de sujetos en la población de seguridad para cada grupo de tratamiento.  
<sup>c</sup> Este estudio fue un estudio de no inferioridad que comparó la vacuna antigripal con un comparador de cuatro cepas de influenza (QIV).  
<sup>d</sup> Este estudio fue un estudio de no inferioridad que comparó la vacuna antigripal con un comparador de cuatro cepas de influenza (QIV).  
<sup>e</sup> Este estudio fue un estudio de no inferioridad que comparó la vacuna antigripal con un comparador de cuatro cepas de influenza (QIV).  
<sup>f</sup> Este estudio fue un estudio de no inferioridad que comparó la vacuna antigripal con un comparador de cuatro cepas de influenza (QIV).

Abreviaturas: Gr 3, Grado 3 (severo); Comparador, vacuna antigripal cuadrivalente comparativa [Fluzone® cuadrivalente (Sanofi Pasteur)]

<sup>a</sup> NCT02914275  
<sup>b</sup> El porcentaje (%) se deriva de la cantidad de sujetos que informaron el evento dividido por la cantidad de sujetos en la población de seguridad solicitada con datos no faltantes para cada cohorte de edad, grupo de tratamiento y cada parámetro solicitado.

<sup>c</sup> N = número de sujetos en la población de seguridad solicitada (sujetos que fueron vacunados y proporcionaron los datos de seguridad solicitados) para cada grupo de vacunas del estudio.  
<sup>d</sup> Reacciones adversas locales: el dolor de grado 3 es el que impide la actividad diaria (sujetos de 36 a 59 meses); o lloró cuando la extremidad fue movida o espontáneamente sintió dolor (sujetos de 6 a 35 meses); Hinchazón/proteuberancia y enrojecimiento: cualquiera = ≥ 0 mm de diámetro, grado 3 = ≥ 30 mm de diámetro.  
<sup>e</sup> Eventos adversos sistémicos: Fiebre: cualquiera = ≥ 99,5°F (Axilar), Grado 3 = ≥ 101,3°F (Axilar); Grado 3 para todos los demás eventos adversos es lo que impide la actividad diaria; La irritabilidad, la pérdida de apetito, el malestar y la fatiga, la mialgia y cefalea son eventos adversos sistémicos específicos de la edad, donde "–" indica que el evento no era aplicable a esa cohorte de edad.

<sup>f</sup> No se permitieron los antiipérricos profilácticos (paracetamol) o medicamentos que contienen ibuprofeno. Se permitieron los antiipérricos utilizados para tratar la fiebre. Las frecuencias de uso de antiipérricos en los siete días posteriores a cualquier vacunación fueron las siguientes: 6 a 35 meses (Afluria QIV 5,9%, Comparador QIV 9,0%); De 36 a 59 meses (Afluria QIV 3,7%, Comparador QIV 2,5%).

En los sujetos de 6 a 35 meses de edad, todas las reacciones adversas locales solicitadas y los eventos adversos sistémicos se informaron a frecuencias más bajas después de la segunda vacunación que después de la primera vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE. En los sujetos de 36 a 59 meses de edad, todas las reacciones adversas locales solicitadas y los eventos adversos sistémicos se informaron a frecuencias más bajas después de la segunda vacunación que después de la primera vacunación con AFLURIA CUADRIVALENTE.

Los eventos adversos no solicitados informados con mayor frecuencia en los 28 días posteriores 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%), fiebre (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 de oído (1,6%), crup infeccioso (1,4%), dentición (1,3%), erupción (1,2%), enfermedad similar a la influenza (1,0%) y fatiga (1,0%), y fueron similares al comparador.

Los eventos adversos no solicitados informados con mayor frecuencia en los 28 días posteriores 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%), fiebre (3,7%), infección del tracto respiratorio superior (2,5%), vómitos (2,1%), congestión nasal (1,6%), nasofaringitis (1,7%), dolor orofaríngeo (1,2%) y diarrea (1,1%), y fueron similares al comparador.

No se reportaron muertes en el Estudio 4. En los 180 días posteriores a la vacunación, AFLURIA CUADRIVALENTE y los receptores de vacunas de comparación experimentaron tasas similares de eventos adversos graves (EAG), ninguno de los cuales estaba relacionado con las vacunas del estudio. No se produjeron convulsiones febriles relacionadas con la vacuna en el Estudio 4. Se produjeron EAG no relacionados de convulsiones febriles en dos receptores de AFLURIA CUADRIVALENTE (grupo de edad de 6 a 35 meses) a los 43 y 104 días después de la vacunación.

**Adultos de 18 años de edad y mayores – AFLURIA**  
 Los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos de 18 años de edad y mayores después de una dosis única de AFLURIA incluyeron tos (7%), dolor orofaríngeo (7%), cefalea (7%) y congestión nasal (6%).

En los estudios 5 y 6, los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos de 18 años de edad y mayores después de una dosis única de AFLURIA incluyeron tos (7%), dolor orofaríngeo (7%), cefalea (7%) y congestión nasal (6%).

Adultos de 18 años de edad y mayores – AFLURIA

Tabla 5: Proporción de sujetos de 18 años de edad y mayores con reacciones adversas locales solicitadas o eventos adversos sistémicos dentro de los 5 días posteriores a la administración de AFLURIA o placebo, independiente de la causalidad (Estudio 5, 6 y 7)

	Porcentaje* de sujetos por edad que informa un evento					
	Estudio 5 Sujetos de 18 a 64 años		Estudio 6 Sujetos de 18 a 64 años		Estudio 7 Sujetos ≥ 65 años	
	AFLURIA N=1087-1088 <sup>b</sup>	Placebo N=266 <sup>b</sup>	AFLURIA N=10015 <sup>b</sup>	Placebo N=5005 <sup>b</sup>	AFLURIA N=630 <sup>b</sup>	Placebo N=636 <sup>b</sup>
<b>Reacciones adversas locales</b>						
Sensibilidad (dolor por roce)	60	18	69	17	36	31
Dolor (sin roce)	40	9	48	11	15	14
Enrojecimiento	16	8	4	< 1	3	1
Hinchazón	9	1	4	< 1	7	8
Moretón	5	1	1	1	< 1	1
<b>Eventos adversos sistémicos</b>						
Cefalea	26	26	25	23	9	11
Malestar general	19	19	29	26	7	6
Dolor muscular	13	9	21	12	9	8
Nauseas	6	9	7	6	2	1
Resfrío/Temblores	3	2	5	4	2	2
Fiebre	1	1	3	2	< 1	1

\* Porcentaje de sujetos que informaron cada reacción adversa local o evento adverso sistémico por grupo de tratamiento basado en el número de sujetos que contribuye con al menos un valor de dato para un síntoma/signo individual (denominadores evento individual).

<sup>b</sup> N = número de sujetos en la población de seguridad para cada grupo de tratamiento.

En el Estudio 5, cefalea fue el único evento adverso no solicitado que ocurrió en ≥ 5% de los sujetos que recibieron AFLURIA o placebo (8% versus 6%, respectivamente).

En el Estudio 6, los eventos adversos no solicitados que ocurrieron en ≥ 5% de los sujetos que recibieron AFLURIA o placebo incluyeron cefalea (AFLURIA 12%, placebo 11%) y dolor orofaríngeo (AFLURIA 5%, placebo 5%).

En el Estudio 7, cefalea fue el único evento adverso no solicitado que ocurrió en ≥ 5% de los sujetos que recibieron AFLURIA (5%).

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 gripe; 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) fuera de los Estados Unidos desde 1985.

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), encefalomielitis, encefalopatía, neuritis o neuropatía, mielitis transversa y GBS.

Trastornos vasculares

Vasculitis que puede estar asociada con compromiso renal transitorio

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 de tipo gripal