Fluprevil®

Trivalent Influenza Vaccine

2025 Formula

FULL PRESCRIBING INFORMATION

INDICATIONS AND USAGE

Fluprevil® is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of disease caused by influenza A subtype viruses and type B virus contained in the vaccine.

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

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For Intramuscular use

Dose and Schedule

The dosage and schedule for Fluprevil are presented in Table 1.

Table 1: Dose and Schedule for Fluprevil

Age	Vaccination Status	Dose	Schedule
6 months through 35 months	Not previously vaccinated with influenza vaccine or unknown vaccination history	Two doses, either 0.25 mL or 0.5 mL[1]	Administer at least 4 weeks apart
	Previously vaccinated with influenza vaccine	One or two doses[1], either 0.25 mL or 0.5 mL[1]	If two doses, administer at least 4 weeks apart
36 months through 8 years	Not previously vaccinated with influenza vaccine or unknown vaccination history	Two 0.5 mL doses	Administer at least 4 weeks apart
	Previously vaccinated with influenza vaccine	One or two 0.5 mL doses[1]	If two doses, administer at least 4 weeks apart
9 years and older		One 0.5 mL dose	

1 The schedule can be completed as two 0.25 mL doses 3-4 weeks apart, two 0.5 mL doses 3- 4 weeks apart, or any combination of 2 doses (either 0.25 mL or 0.5 mL) administered 3- 4 weeks apart

2 To determine if 1 or 2 doses are required, refer to Advisory Committee on Immunization Practices annual recommendations on prevention and control of influenza with vaccines

Intradermal administration is not applicable

Administration

Fluprevil is clear and slightly opalescent in color. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If either of these conditions exist, the vaccine should not be administered.

Before administering a dose of vaccine, shake the prefilled syringe or multi-dose vial.

A maximum of one dose can be withdrawn from the multi-dose vial.

Administer each dose intramuscularly.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Fluprevil is an injectable suspension

Single-dose prefilled syringe: 0.25 mL or 0.5 mL, a single dose is 0.25 mL or 0.5 mL.

For individuals 36 months and older, a single dose is 0.5 mL

CONTRAINDICATIONS

Do not administer Fluprevil to anyone with a history of severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine (see Description), including egg protein, or to a previous dose of any influenza vaccine.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Guillain-Barré Syndrome

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

The 1976 swine influenza vaccine was associated with an elevated risk of GBS. Evidence for a causal relation of GBS with other influenza vaccines is inconclusive; if an excess risk exists, it is probably slightly more than 1 additional case per 1 million persons vaccinated.

Management of Acute Allergic Reactions

Appropriate medical treatment must be immediately available to manage potential anaphylactic reactions following administration of Fluprevil.

Altered Immunocompetence

If Fluprevil is administered to immunocompromised persons, including those receiving immunosuppressive therapy, the expected immune response may not be obtained.

Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with Fluprevil may not protect all recipients.

Syncope

Syncope (fainting) has been reported following vaccination with Fluprevil . Procedures should be in place to avoid injury from fainting.

ADVERSE REACTIONS

Fluprevil- and Fluprevil are manufactured using the same process. This section summarizes data obtained from clinical studies with Fluprevil and Fluprevil Quadrivalent.

In children 6 months through 8 years of age, the most common injection-site adverse reactions were pain or tenderness (>50%) and redness (>25%); the most common solicited systemic adverse reactions were irritability and drowsiness (>25% of children 6 months through 35 months) and myalgia (>20% of children 3 years through 8 years).

In adults 18 through 64 years of age, the most common injection-site adverse reaction was pain (>50%); the most common solicited systemic adverse reactions were headache and myalgia (>30%).

In adults 65 years of age and older, the most common injection-site adverse reaction was pain (>20%); the most common solicited systemic adverse reactions were headache, myalgia, and malaise (>10%).

Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse event rates observed in the clinical trial(s) of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trial(s) of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

Children 6 Months through 8 Years of Age

The safety of Fluprevil was evaluated in a study conducted in the US. In this study, children 6 months through 35 months of age received two 0.25 mL doses of Fluprevil, and children 3 years through 8 years of age received two 0.5 mL doses of Fluprevil, irrespective of previous influenza vaccination history. The two doses (2006-2007 formulation) were administered 28 to 30 days apart. The safety analysis set included 97 children 6 months through 35 months of age and 163 children 3 years through 8 years of age. Table 2 and Table 3 summarize solicited injection site adverse reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 2: Frequency of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluprevil, Children 6 Through 35 Months of Age (Study 1)

	Dose 1 (N=48-97)			Dose 2 (N=48-97)		
	Percentage			Percentage		
	Any	Moderate[a]	Severe[b]	Any	Moderate[a]	Severe[b]
Injection-Site Tenderness	42.3	8.8	0.0	56.3	9.4	1.1
Injection-Site Erythema	44.3	6.8	0.0	59.2	11	0.0
Injection-Site Swelling	19.7	5.1	0.0	24.7	0.0	0.0
Injection-Site Induration	14.4	3.1	0.0	14.9	0.0	0.0
Injection-Site Ecchymosis	12.5	2.1	0.0	17.5	2.1	0.0
Irritability[c]	11.9	4.4	0.0	10.3	5.4	1.1
Vomiting	4.6	1.1	0.0	8.1	5.4	0.0
Crying Abnormal	31.9	11.0	0.0	16.6	7.0	2.3
Drowsiness	34.4	11	0.0	24.7	8.7	0.0
Appetite Lost	23.1	8.8	0.0	19.8	5.4	1.2
Myalgia	21.1	7.7	0.0	24.9	7.7	0.7

a Moderate - Injection-site tenderness: cries and protests when injection site is touched; Injection-site erythema, Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >101.3°F to ≤103.1°F; Vomiting: 2 to 5 episodes per 24 hours; Crying abnormal: 1 to 3 hours; Drowsiness: not interested in surroundings or did not wake up for a meal; Appetite lost: missed 1 or 2 feeds completely; Irritability: requiring increased attention

b Severe - Injection-site tenderness: cries when injected limb is moved or the movement of the injected limb is reduced; Injection-site erythema, Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥5 cm; Fever: >103.1°F; Vomiting: ≥6 episodes per 24 hours; Crying abnormal: >3 hours; Drowsiness: sleeping most of the time or difficult to wake up; Appetite lost: refuses ≥2 feeds or refuses most feeds; Irritability: inconsolable

c Fever - The percentage of temperature measurements that were taken by rectal, axillary, or oral routes, or not recorded were 69.2%, 17.6%, 13.2%, and 0.0%, respectively, for Dose 1; and 69.0%, 13.8%, 16.1%, and 1.1%, respectively, for Dose 2.

Table 3: Frequency of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluprevil, Children 3 Through 8 Years of Age (Study 1)

	Dose 1 (N=156-163)			Dose 2 (N=146-163)		
	Percentage			Percentage		
	Any	Moderate[a]	Severe[b]	Any	Moderate[a]	Severe[b]
Injection-Site Pain	59.7	8.0	0.0	64.1	9.7	0.7
Injection-Site Erythema	27.8	3.1	0.7	27.6	2.1	0.7
Injection-Site Swelling	19.3	5.3	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Induration	14.8	2.5	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Ecchymosis	10.3	0.7	0.7	11.2	0.7	0.0
Injection-Site Pruritus	7.3			11.2		
Fever[c] (≥99.1°F)	11.0	2.3	2.3	8.1	1.4	1.4
Headache	36.7	2.0	0.7	11.8	1.4	1.4
Malaise	20.9	2.7	1.3	18.5	4.2	1.4
Myalgia	28.0	5.3	0.0	17.8	4.2	0.0

a (N=30)(1991)

b Moderate - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >102.4°F to ≤102.9°F; Headache, Malaise, and Myalgia: interferes with daily activities

c Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥5 cm; Fever: >103.1°F; Headache, Malaise, and Myalgia: prevents daily activities

d Fever - The percentage of temperature measurements that were taken by oral route or not recorded were 68.4% and 31.6%, respectively.

Children 6 Months through 8 Years of Age (Study 2)

The safety of Fluprevil was evaluated in a study conducted in the US. In this study, children 6 months through 35 months of age received two 0.25 mL doses of Fluprevil, and children 3 years through 8 years of age received two 0.5 mL doses of Fluprevil, irrespective of previous influenza vaccination history. The two doses (2006-2007 formulation) were administered 28 to 30 days apart. The safety analysis set included 97 children 6 months through 35 months of age and 163 children 3 years through 8 years of age. Table 4 and Table 5 summarize solicited injection site adverse reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 4: Frequency of Solicited Injection-site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination in Children 6 Months Through 35 Months of Age (Study 2 Safety Analysis Set)

	Fluprevil Quadrivalent[a] (N=1220)			TIV-1[b] (N=318)			TIV-2[c] (N=289)		
	Any (%)	Grade 2[d] (%)	Grade 3[e] (%)	Any (%)	Grade 2[d] (%)	Grade 3[e] (%)	Any (%)	Grade 2[d] (%)	Grade 3[e] (%)
Injection-site adverse reactions									
Pain[f]	57.0	10.2	1.0	52.3	11.5	0.8	50.3	5.4	2.7
Tenderness[g]	53.1	14.3	1.9	56.2	17.3	1.9	49.7	15.9	1.0
Erythema	29.2	4.1	0.3	28.6	5.2	0.3	31.5	4.2	0.3
Swelling	21.6	6.8	0.2	19.7	1.9	0.9	17.1	6.6	0.0
Systemic adverse reactions									
Fever (≥100.4°F)[h]	14.3	5.5	2.1	15.0	6.6	1.7	13.8	4.1	2.8
Malaise[i]	38.1	15.5	4.6	35.2	16.8	4.7	32.4	12.8	6.8
Headache[j]	30.7	13.5	4.5	30.2	13.2	4.7	27.7	9.3	4.8
Headache[k]	8.0	2.5	0.2	8.8	3.1	1.0	12.2	4.2	2.1
Irritability[l]	54.0	26.7	12	52.8	30.1	13	53.5	29.9	7.6
Crying Abnormal[m]	42.7	20.4	12	42.8	22.3	12	40.8	18.6	4.5
Drowsiness[n]	37.7	14.4	1.3	39.1	14.8	0.6	31.5	5.5	0.7
Appetite Lost[o]	30.3	9.3	1.0	29.5	9.7	1.9	26.6	8.3	0.0
Vomiting[p]	5.6	1.2	1.0	11.3	4.4	0.6	9.3	0.3	0.0

a NCT03746746

b The safety analysis set includes all persons who received at least one dose of study vaccine

c Fluprevil Quadrivalent: quinquevalent inactivated influenza vaccine (IIV5) containing A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage), and B/Florida/04/2006 (Yamagata lineage)

d Participants received 1 or 2 doses according to ACIP recommendations

e 2010-2011 Fluprevil: TIV containing A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), and B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage), licensed; 2009-2010 Fluprevil: TIV containing A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), and B/Florida/04/2006 (Yamagata lineage), licensed

f N is the number of participants in the safety analysis set

g Grade 2 - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site tenderness: cries and protests when injection-site is touched; Injection-site erythema, Injection-site swelling: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >101.3°F to ≤103.1°F (6 months through 23 months); ≥102.7°F to ≤102.9°F (24 months through 35 months); Malaise, Myalgia, and Headache: Significant; prevents daily activity; Irritability: inconsolable; Crying abnormal: >3 hours; Drowsiness: sleeping most of the time or difficult to wake up; Appetite loss: refuses ≥3 feeds/meals or refuses most feeds/meals; Vomiting: ≥6 episodes per 24 hours or requiring parenteral hydration

h Assessed in children 24 months through 35 months of age

i Fever - Temperature measurements through 23 months of age

j Fever measured by any route

k N is the number of participants in the safety analysis set

l Grade 2 - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site tenderness: cries and protests when injection-site is touched; Injection-site erythema, Injection-site swelling: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >101.3°F to ≤103.1°F (6 months through 23 months); ≥102.7°F to ≤102.9°F (24 months through 35 months); Malaise, Myalgia, and Headache: Significant; prevents daily activity; Irritability: inconsolable; Crying abnormal: >1 hour; Drowsiness: sleeping most of the time or difficult to wake up; Appetite loss: refuses ≥3 feeds/meals or refuses most feeds/meals; Vomiting: ≥6 episodes per 24 hours or requiring parenteral hydration

m Assessed in children 6 months through 23 months of age

n Fever measured by any route

Table 5: Frequency of Solicited Injection-site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination in Children 3 Years Through 8 Years of Age (Study 2 Safety Analysis Set)

	Fluprevil Quadrivalent[a] (N=1660)			TIV-1[b] (N=424)			TIV-2[c] (N=419)		
	Any (%)	Grade 2[d] (%)	Grade 3[e] (%)	Any (%)	Grade 2[d] (%)	Grade 3[e] (%)	Any (%)	Grade 2[d] (%)	Grade 3[e] (%)
Injection-site adverse reactions									
Pain	65.6	15.8	2.1	64.6	9.5	2.0	63.8	11.6	2.6
Erythema	28.1	2.2	1.8	30.8	3.6	1.2	29.2	4.5	1.0
Swelling	24.8	2.8	1.8	24.8	1.5	1.2	23.0	2.5	1.8
Systemic adverse reactions									
Fever (≥100.4°F)[f]	7.8	2.1	2.1	7.5	2.4	2.2	7.6	2.6	0.0
Headache	27.4	6.5	2.3	27.1	6.4	2.0	27.5	7.4	2.6
Malaise	19	3.9	2.1	17.2	3.5	2.1	15.4	3.0	0.0
Myalgia	38.6	12.2	3.3	34.1	9.0	2.7	32.4	11.1	2.9

a NCT03746746

b The safety analysis set includes all persons who received at least one dose of study vaccine

c Fluprevil Quadrivalent: containing A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage), and B/Florida/04/2006 (Yamagata lineage)

d 2010-2011 Fluprevil: TIV containing A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), and B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage), licensed; 2009-2010 Fluprevil: TIV containing A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), and B/Florida/04/2006 (Yamagata lineage), licensed

e N is the number of participants in the safety analysis set

f Grade 2 - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site tenderness: cries and protests when injection-site is touched; Injection-site erythema, Injection-site swelling: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >101.3°F to ≤103.1°F (6 months through 23 months); ≥102.7°F to ≤102.9°F (24 months through 35 months); Malaise, Myalgia, and Headache: Significant; prevents daily activity; Irritability: inconsolable; Crying abnormal: >1 hour; Drowsiness: sleeping most of the time or difficult to wake up; Appetite loss: refuses ≥3 feeds/meals or refuses most feeds/meals; Vomiting: ≥6 episodes per 24 hours or requiring parenteral hydration

g Assessed in children 24 months through 35 months of age

h Fever - Temperature measurements through 23 months of age

i Fever measured by any route

Children 6 Months Through 8 Years of Age (Study 3)

The safety of Fluprevil was evaluated in a study conducted in the US. In this study, children 6 months through 35 months of age received two 0.25 mL doses of Fluprevil, and children 3 years through 8 years of age received two 0.5 mL doses of Fluprevil, irrespective of previous influenza vaccination history. The two doses (2007-2008 formulation) were administered 28 to 30 days apart. The safety analysis set included 97 children 6 months through 35 months of age and 163 children 3 years through 8 years of age. Table 6 and Table 7 summarize solicited injection site adverse reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 6: Percentage of Solicited Injection-site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination in Children 6 Months Through 35 Month of Age (Study 3 Safety Analysis Set)

	Fluprevil Quadrivalent 0.25 mL[a] (N=569)			Fluprevil Quadrivalent 0.5 mL[a] (N=652)		
	Any (%)	Grade 3[b] (%)		Any (%)	Grade 3[b] (%)	
Injection-site adverse reactions						
Tenderness	49.4	1.7		56.4	1.2	
Redness	23.1	0.0		24.3	0.2	
Swelling	14.1	0.0		18.3	0.2	
Systemic adverse reactions						
Irritability[c]	47.4	3.6		48.6	4.0	
Abnormal Crying	33.2	3.1		34.1	2.6	
Drowsiness	31.5	2.1		31.1	1.6	
Loss of Appetite	27.4	1.4		28.5	2.2	
Fever (≥100.4°F)[d]	11.2	3.6		12.2	3.4	
Vomiting	10.7	0.4		10.4	0.5	

a NCT02975102

b The safety analysis set includes all persons who received at least one dose of study vaccine

c Participants received 1 or 2 doses according to ACIP recommendations

d N is the number of participants in the safety analysis set

e Grade 3 - Injection-site tenderness: Cries when injected limb is moved, or the movement of the injected limb is reduced; Injection-site redness, Injection-site swelling: ≥ 50 mm; Irritability: inconsolable; Abnormal Crying: >3 hours; Drowsiness: sleeping most of the time or difficult to wake up; Loss of Appetite: refuses ≥ 3 feeds/meals or refuses most feeds/meals; Fever: >103.1°F; Vomiting: ≥ 6 episodes per 24 hours or requiring parenteral hydration

f Fever measured by any route

The difference in fever rate (Group 2 minus Group 1) was 0.84% (95% CI: -2.13%, 3.80%), meeting the prespecified non-inferiority criterion (upper limit of the 2-sided 95% CI of the difference in fever rates < 5%). Participants were monitored for unsolicited adverse events and SAEs during the 28 days following vaccination. Unsolicited non-serious adverse events were reported in 417 (44%) participants in Group 1 and 394 (40%) participants in Group 2. The most commonly reported unsolicited non-serious adverse events in both groups were cough and rhinorrhea. Ten SAEs were reported during the 28-day follow-up period: 5 (0.5%) in Group 1 and 5 (0.5%) in Group 2.

Adults

Study 4 (NCT03772209) was a multi-center trial conducted in the US. In this study adults 18 through 64 years of age received Fluprevil (2008-2009 formulation). The safety analysis set included 1421 Fluprevil-recipients. Table 7 summarizes solicited injection-site reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 7: Frequency of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluprevil, Adults 18 Through 64 Years of Age (Study 4[a])

	(N=1392-1394) Percentage		
	Any	Grade 2[b]	Grade 3[c]
Injection-Site Erythema	10.2	2.1	0.9
Injection-Site Induration	10.0	2.3	0.5
Injection-Site Swelling	8.4	2.1	0.9
Injection-Site Pain	55.2	9.0	0.4
Injection-Site Pruritus	9.2	0.4	0.0
Injection-Site Ecchymosis	5.5	1.1	0.6
Headache	34.5	5.5	1.4
Myalgia	30.1	5.5	1.4
Malaise	22.2	4.5	1.3
Shivering	8.2	1.1	0.6
Fever[d] (≥99.1°F)	2.2	0.6	0.2

a NCT03772109

b N is the number of vaccinated participants with available data for the adverse reactions listed

c Grade 2 - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site tenderness: cries and protests when injection-site is touched; Injection-site erythema, Injection-site swelling: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >101.3°F to ≤103.1°F (6 months through 23 months); ≥101.7°F to ≤102.9°F (24 months through 35 months); Malaise, Myalgia, and Headache: Significant; prevents daily activity; Irritability: requiring increased attention; Crying abnormal: 1 to 3 hours; Drowsiness: not interested in surroundings or did not wake up for a meal; Appetite loss: missed 1 or 2 feeds completely; Vomiting: 2 to 5 episodes per 24 hours

d Grade 3 - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥5 cm; Fever: >103.1°F; Headache, Malaise, and Myalgia: Significant; prevents daily activity

e Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site erythema and Injection-site swelling: 25 cm; Fever: >103.1°F; Myalgia, Malaise, and Headache: prevents daily activities

f Fever measured by any route

Among children 6 months through 8 years of age, unsolicited non-serious adverse events were reported in 1360 (47.0%) recipients in the Fluprevil Quadrivalent group, 352 (48.5%) recipients in the TIV-1 group, and 346 (48.0%) recipients in the TIV-2 group. The most commonly reported unsolicited non-serious adverse events were cough, vomiting, and pyrexia. During the 28 days following vaccination, a total of 16 (0.6%) recipients in the Fluprevil Quadrivalent group, 4 (0.5%) recipients in the TIV-1 group, and 4 (0.6%) recipients in the TIV-2 group, experienced at least one SAE. Throughout the study period, a total of 41 (1.4%) recipients in the Fluprevil Quadrivalent group, 7 (1.0%) recipients in the TIV-1 group, and 7 (1.0%) recipients in the TIV-2 group, experienced at least one SAE. None of the SAEs were considered by the investigator to be possibly related to vaccination. <insa n="1" />roup in a Fluprevil Quadrivalent recipient and 2 episodes of febrile seizure, 1 each in a TIV-1 recipient and a TIV-2 recipient.

Study 1 (NCT02915302) was a randomized, observer-blinded, 2-arm, multi-center safety and immunogenicity study conducted in the US. In this study, 1950 children 6 months through 35 months of age were randomly assigned to receive Fluprevil Quadrivalent administered in either a volume of 0.25 mL (Group 1) or 0.5 mL (Group 2). For participants recommended to receive two doses of influenza vaccine as per Advisory Committee on Immunization Practices guidance, the same dose was administered 4 weeks after the first. The safety analysis set included 1941 participants who received at least one dose of study vaccine. The difference in fever rate (Group 2 minus Group 1) was 0.84% (95% CI: -2.13%, 3.80%). 6.5% were of either racial groups, and 22.8% were Hispanic/Latino. Data for Fluprevil Quadrivalent are relevant to Fluprevil because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions.

Table 8 summarizes solicited injection-site and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards for the 0.25 mL and 0.5 mL volumes of Fluprevil Quadrivalent in children 6 months through 35 months of age.

Table 8: Percentage of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination in Children 6 Months Through 35 Month of Age (Study 1 Safety Analysis Set)

	Fluprevil Quadrivalent 0.25 mL (N=569)			Fluprevil Quadrivalent 0.5 mL (N=652)		
	Any	Grade 3[a]		Any	Grade 3[a]	
	(%)	(%)		(%)	(%)	
Injection-site adverse reactions						
Tenderness	49.4	1.7		56.4	1.2	
Redness	23.1	0.0		24.3	0.2	
Swelling	14.1	0.0		18.3	0.2	
Systemic adverse reactions						
Irritability[b]	47.4	3.6		48.6	4.0	
Abnormal Crying	33.2	3.1		34.1	2.6	
Drowsiness	31.5	2.1		31.1	1.6	
Loss of Appetite	27.4	1.4		28.5	2.2	
Fever (≥100.4°F)[c]	11.2	3.6		12.2	3.4	
Vomiting	10.7	0.4		10.4	0.5	

a Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities, may have/or required medical care or absenteeism; Injection-site erythema, Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: 25 cm; Fever: >102.7°F; Headache, Malaise, and Myalgia: prevents daily activities

b Fever - The percentage of temperature measurements that were taken by oral or axillary routes, or not recorded were 93.4%, 6.6%, and 0.0%, respectively, for Dose 1; and 93.7%, 6.3%, and 0.0%, respectively, for Dose 2.

c Indicates information was not collected

Children 6 Months Through 8 Years of Age (Study 5)

The safety of Fluprevil was evaluated in a study conducted in the US. In this study, children 6 months through 35 months of age received two 0.25 mL doses of Fluprevil, and children 3 years through 8 years of age received two 0.5 mL doses of Fluprevil, irrespective of previous influenza vaccination history. The two doses (2007-2008 formulation) were administered 28 to 30 days apart. The safety analysis set included 97 children 6 months through 35 months of age and 163 children 3 years through 8 years of age. Table 9 and Table 10 summarize solicited injection site adverse reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 9: Frequency of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluprevil, Children 6 Through 35 Months of Age (Study 5)

	Dose 1 (N=48-97)			Dose 2 (N=48-97)		
	Percentage			Percentage		
	Any	Moderate[a]	Severe[b]	Any	Moderate[a]	Severe[b]
Injection-Site Pain	39.7	8.0	0.0	64.1	9.7	0.7
Injection-Site Erythema	27.8	3.1	0.7	27.6	2.1	0.7
Injection-Site Swelling	19.3	5.3	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Induration	14.8	2.5	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Ecchymosis	10.3	0.7	0.7	11.2	0.7	0.0
Injection-Site Pruritus	7.3			11.2		
Fever[c] (≥99.1°F)	11.0	2.3	2.3	8.1	1.4	1.4
Headache	36.7	2.0	0.7	11.8	1.4	1.4
Malaise	20.9	2.7	1.3	18.5	4.2	1.4
Myalgia	28.0	5.3	0.0	17.8	4.2	0.0

a (N=30)(1991)

b Moderate - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >102.4°F to ≤102.9°F; Headache, Malaise, and Myalgia: interferes with daily activities

c Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥5 cm; Fever: >103.1°F; Headache, Malaise, and Myalgia: prevents daily activities

d Fever - The percentage of temperature measurements that were taken by rectal, axillary, or oral routes, or not recorded were 69.2%, 17.6%, 13.2%, and 0.0%, respectively, for Dose 1; and 69.0%, 13.8%, 16.1%, and 1.1%, respectively, for Dose 2.

Children 6 Months Through 8 Years of Age (Study 6)

The safety of Fluprevil was evaluated in a study conducted in the US. In this study, children 6 months through 35 months of age received two 0.25 mL doses of Fluprevil, and children 3 years through 8 years of age received two 0.5 mL doses of Fluprevil, irrespective of previous influenza vaccination history. The two doses (2007-2008 formulation) were administered 28 to 30 days apart. The safety analysis set included 97 children 6 months through 35 months of age and 163 children 3 years through 8 years of age. Table 11 and Table 12 summarize solicited injection site adverse reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 10: Frequency of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluprevil, Children 3 Years Through 8 Years of Age (Study 5)

	Dose 1 (N=156-163)			Dose 2 (N=146-163)		
	Percentage			Percentage		
	Any	Moderate[a]	Severe[b]	Any	Moderate[a]	Severe[b]
Injection-Site Pain	59.7	8.0	0.0	64.1	9.7	0.7
Injection-Site Erythema	27.8	3.1	0.7	27.6	2.1	0.7
Injection-Site Swelling	19.3	5.3	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Induration	14.8	2.5	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Ecchymosis	10.3	0.7	0.7	11.2	0.7	0.0
Injection-Site Pruritus	7.3			11.2		
Fever[c] (≥99.1°F)	11.0	2.3	2.3	8.1	1.4	1.4
Headache	36.7	2.0	0.7	11.8	1.4	1.4
Malaise	20.9	2.7	1.3	18.5	4.2	1.4
Myalgia	28.0	5.3	0.0	17.8	4.2	0.0

a (N=30)(1991)

b Moderate - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >102.4°F to ≤102.9°F; Headache, Malaise, and Myalgia: interferes with daily activities

c Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥5 cm; Fever: >103.1°F; Headache, Malaise, and Myalgia: prevents daily activities

d Fever - The percentage of temperature measurements that were taken by rectal, axillary, or oral routes, or not recorded were 69.2%, 17.6%, 13.2%, and 0.0%, respectively, for Dose 1; and 69.0%, 13.8%, 16.1%, and 1.1%, respectively, for Dose 2.

Children 6 Months Through 8 Years of Age (Study 7)

The safety of Fluprevil was evaluated in a study conducted in the US. In this study, children 6 months through 35 months of age received two 0.25 mL doses of Fluprevil, and children 3 years through 8 years of age received two 0.5 mL doses of Fluprevil, irrespective of previous influenza vaccination history. The two doses (2007-2008 formulation) were administered 28 to 30 days apart. The safety analysis set included 97 children 6 months through 35 months of age and 163 children 3 years through 8 years of age. Table 12 and Table 13 summarize solicited injection site adverse reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards.

Table 11: Frequency of Solicited Injection Site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluprevil, Children 6 Through 35 Months of Age (Study 6)

	Dose 1 (N=48-97)			Dose 2 (N=48-97)		
	Percentage			Percentage		
	Any	Moderate[a]	Severe[b]	Any	Moderate[a]	Severe[b]
Injection-Site Pain	39.7	8.0	0.0	64.1	9.7	0.7
Injection-Site Erythema	27.8	3.1	0.7	27.6	2.1	0.7
Injection-Site Swelling	19.3	5.3	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Induration	14.8	2.5	0.0	14.5	2.8	0.0
Injection-Site Ecchymosis	10.3	0.7	0.7	11.2	0.7	0.0
Injection-Site Pruritus	7.3			11.2		
Fever[c] (≥99.1°F)	11.0	2.3	2.3	8.1	1.4	1.4
Headache	36.7	2.0	0.7	11.8	1.4	1.4
Malaise	20.9	2.7	1.3	18.5	4.2	1.4
Myalgia	28.0	5.3	0.0	17.8	4.2	0.0

a (N=30)(1991)

b Moderate - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >102.4°F to ≤102.9°F; Headache, Malaise, and Myalgia: interferes with daily activities

c Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site swelling, Injection-site induration, and Injection-site ecchymosis: ≥5 cm; Fever: >103.1°F; Headache, Malaise, and Myalgia: prevents daily activities

Fluprevli®

vacuna antigripal trivalente
Fórmula 2025

INFORMACIÓN COMPLETA PARA PRESCRIBIR

INDICACIONES Y USO

Fluprevli® es una vacuna indicada para la inmunización activa para prevenir la gripe causada por virus de gripe de los subtipos A y del tipo B que contiene la vacuna.
Fluprevli está aprobada para su uso en personas de 6 meses de edad en adelante.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intramuscular
Dosis y calendario
La dosis y el calendario para Fluprevli se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis y calendario para Fluprevli

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

* El calendario se puede completar con dos dosis de 0.25 mL con ≥4 semanas de diferencia, dos dosis de 0.5 mL con ≥4 semanas de diferencia o cualquier combinación de 2 dosis (ya sea de 0.25 mL o de 0.5 mL) administradas con ≥4 semanas de diferencia.
† Para determinar si se requieren 1 o 2 dosis, consulte las recomendaciones anuales sobre la prevención y el control de la gripe con vacunas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización.
"-" indica que la información no procede.

Administración
Fluprevli es transparente y de coloración ligeramente opalescente. Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para corroborar que no existan partículas extrañas ni cambios en la coloración antes de la administración, cuando lo permitan la solución y el envase. Si se observa cualquiera de estas condiciones, no se debe aplicar la vacuna.
Antes de administrar una dosis de vacuna, agitar la jeringa prellenada o el vial multidosis.
Se puede extraer un máximo de diez dosis del vial multidosis.
Administre cada dosis por vía intramuscular.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Fluprevli es una suspensión inyectable.
Para las personas de 6 meses a 35 meses de edad, una monodosis es de 0.25 mL o 0.5 mL.
Para las personas de 36 meses de edad en adelante, una monodosis es de 0.5 mL.

CONTRAINDICACIONES

No administrar Fluprevli a nadie que tenga antecedentes de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna [consulte la Descripción], incluida la proteína del huevo, o a una dosis previa de alguna vacuna antigripal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré
Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré (SGB) en las 6 semanas posteriores a la vacunación antigripal previa, la decisión de administrar Fluprevli se debe basar en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.
La vacuna contra la gripe porcina de 1976 se asoció con un riesgo elevado de GBS. La evidencia de una relación causal del SGB con otras vacunas antigripales no es concluyente; si existe un exceso de riesgo, probablemente sea ligeramente mayor que 1 caso adicional por cada millón de personas vacunadas.
Prevención y gestión de reacciones alérgicas
Debe haber tratamiento médico apropiado disponible inmediatamente para manejar las posibles reacciones anafilácticas después de la administración de Fluprevli .
Inmunocompetencia alterada
Si se administra Fluprevli a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.
Limitaciones de la efectividad de la vacuna
La vacunación con Fluprevli podría no proteger a todos los receptores.
Síncope
Se han informado casos de síncope (desmayos) después de la vacunación con Fluprevli . Los procedimientos se deben establecer para evitar lesiones causadas por los desmayos.

REACCIONES ADVERSAS

Fluprevli y Fluprevli se elaboran siguiendo el mismo proceso. En esta sección se resumen los datos obtenidos de los estudios clínicos con Fluprevli y Fluprevli tetravalente.
En niños de 6 meses a 8 años, las reacciones adversas más comunes en el lugar de la inyección fueron dolor o sensibilidad (>50 %) y enrojecimiento (>25 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más comunes fueron irritabilidad y somnolencia (>25 % de los niños de 6 meses a 35 meses) y mialgia (>20 % de los niños de 3 a 8 años).
En los adultos de 18 a 64 años, la reacción adversa más frecuente en el lugar de la inyección fue dolor (>50 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron cefalea y mialgia (>30 %).
En adultos ≥65 años, la reacción adversa más frecuente en el lugar de la inyección fue dolor (>20 %); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron cefalea, mialgia y malestar (>10 %).
Experiencia en ensayos clínicos
Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.
<u>Niños de 6 meses a 8 años de edad</u>
El estudio 1 (NCT00391391) fue un estudio multicéntrico realizado en EE. UU. En este estudio, los niños de 6 a 35 meses recibieron dos dosis de 0.25 mL de Fluprevli, y los niños de 3 a 8 años recibieron dos dosis de 0.5 mL de Fluprevli, independientemente de los antecedentes de vacunación previa contra la gripe. Las dos dosis (formulación 2006-2007) se administraron con un intervalo de 26 a 30 días. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 97 niños de 6 a 35 meses y 163 niños de 3 a 8 años. En la tabla 2 y en la tabla 3 se resumen las reacciones adversas solicitadas en el lugar de la inyección y las reacciones adversas sistémicas notificadas durante los 7 días siguientes a la vacunación a través de los diarios.

Tabla 2: Frecuencia de las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días posteriores a la vacunación con Fluprevli en niños de 6 a 35 meses de edad (estudio 1#)

	Porcentaje de la dosis 1 (N* = 90-92)			Porcentaje de la dosis 2 (N* = 86-87)		
	Cual quiera	Moderada†	Intensa‡	Cual quiera	Moderada†	Intensa‡
Dolor a la palpación en el lugar de la inyección	47.3	8.8	0.0	56.3	3.4	1.1
Eritema en el lugar de la inyección	29.3	0.0	0.0	32.2	1.1	0.0
Hinchazón en el lugar de la inyección	16.7	0.0	0.0	14.9	0.0	0.0
Induración en el lugar de la inyección	14.4	0.0	0.0	16.1	0.0	0.0
Equimosis en el lugar de la inyección	14.4	1.1	0.0	14.9	2.3	0.0
Fiebre§ (≥100.4 °F)	11.0	4.4	0.0	10.3	3.4	1.1
Vómito	6.6	1.1	0.0	8.1	5.8	0.0
Llanto anormal	31.9	11.0	0.0	18.6	7.0	2.3
Somnolencia	26.4	1.1	0.0	26.7	4.7	0.0
Pérdida del apetito	23.1	8.8	0.0	19.8	5.8	1.2
Irritabilidad	42.9	19.8	1.1	34.9	17.4	4.7

\# (NCT00391391)
* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles sobre las reacciones adversas enumeradas.
† Moderada; dolor a la palpación en el lugar de la inyección: llora y se queja cuando se le toca el lugar de la inyección; eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; fiebre: >101.3 °F a ≤103.1 °F; vómitos: 2 a 5 episodios en 24 horas; llanto anormal: 1 a 3 horas; somnolencia: no está interesado en su entorno o no se despertó para una de sus comidas; pérdida del apetito: omitió 1 o 2 comidas por completo; irritabilidad: requiere mayor atención
‡ Intenso - sensibilidad en el lugar de la inyección: llora cuando se mueve la extremidad que recibió la inyección, o la movilidad de la extremidad que recibió la inyección se ve reducida; eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección y equimosis en el lugar de la inyección: ≥5 cm; fiebre: >103.1 °F; vómitos: ≥6 episodios en 24 horas, o requiere hidratación parenteral; llanto anormal: >3 horas; somnolencia: duerme la mayor parte del tiempo o le cuesta despertarse; pérdida del apetito: se niega a comer ≥3 veces o rechaza la mayoría de las comidas; irritabilidad: inconsolable
§ Fiebre: el porcentaje de mediciones de temperatura que se tomaron por vía rectal, axilar u oral, o que no se registraron fue de 69.2 %, 17.6 %, 13.2 % y 0.0 %, respectivamente. para la dosis 1; y 69.0 %, 13.8 %, 16.1 % y 1.1 %; para la dosis 2, respectivamente

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días siguientes a la vacunación con Fluprevli en niños de 3 a 8 años (estudio 1#)

	Porcentaje de dosis 1 (N* = 150-151)			Porcentaje de dosis 2 (N* = 144-145)		
	Cual quiera	Moderada†	Intensa‡	Cual quiera	Moderada†	Intensa‡
Dolor en el lugar de la inyección	59.3	8.0	0.0	62.1	9.7	0.7
Eritema en el lugar de la inyección	27.8	3.3	0.7	27.6	2.1	0.7
Hinchazón en el lugar de la inyección	19.9	5.3	0.0	14.5	2.8	0.0
Induración en el lugar de la inyección	16.6	2.0	0.0	11.7	1.4	0.0
Equimosis en el lugar de la inyección	12.6	0.7	0.7	15.2	0.7	0.0
Prurito en el lugar de la inyección	7.3	-	-	13.2	-	-
Fiebre§ (≥99.5 °F)	11.9	2.6	2.0	9.7	1.4	1.4
Cefalea	16.7	2.0	0.7	11.8	1.4	1.4
Malestar general	20.0	2.7	1.3	14.6	4.2	0.7
Mialgia	28.0	5.3	0.0	17.4	4.2	0.0

\# (NCT00391391)
* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles sobre las reacciones adversas enumeradas.
† Moderada; dolor en el lugar de la inyección: genera incomodidad que interfiere con el comportamiento o las actividades normales; eritema , hinchazón, induración y equimosis en el lugar de la inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; fiebre: >100.4 °F a ≤102.2 °F; dolor de cabeza, malestar y mialgia: interfiere con las actividades diarias
‡ Intensa; dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, no permite realizar las actividades normales; puede recibir o necesitar atención médica o ausentismo; eritema, hinchazón, induración y equimosis en el lugar de la inyección: ≥5 cm; fiebre: >102.2 °F; dolor de cabeza, malestar y mialgia: interfiere con las actividades diarias
§ Fiebre; el porcentaje de mediciones de la temperatura que se tomaron por vía oral o axilar, o que no se registraron fue del 93.4 %, 6.6 % y 0.0 %, respectivamente, para la dosis 1; y 93.1 %; 6.2 % y 0.7 %, respectivamente, para la dosis 2.
"-" indica que no se recolectó la información
Durante el período que va desde la primera vacunación hasta 6 meses después de la segunda vacunación, no se informaron eventos adversos graves que se consideraran causados por la vacunación y no se informaron muertes en este estudio.
Estudio 2 (NCT01240746) fue un estudio aleatorizado, controlado con sustancia activa, simple ciego, multicéntrico, para evaluar la seguridad e inmunogenia que se llevó a cabo en Estados Unidos. En este estudio, niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0.25 mL de Fluprevli tetravalente o una de las dos formulaciones de una vacuna antigripal trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años recibieron una o dos dosis de 0.5 mL de Fluprevli tetravalente, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de gripe tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de Fluprevli tetravalente (un virus tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses y 2506 niños de 3 a 8 años. Entre los participantes de 6 meses a 8 años de los tres grupos de vacuna combinada, el 49.3 % eran mujeres (Fluprevli tetravalente, 49.2 %; TIV-1, 49.8 %; TIV-2, 49.4 %), el 58.4 % de raza caucásica (Fluprevli tetravalente, 58.4 %; TIV-1, 58.9 %; TIV-2, 57.8 %), el 20.2 % de raza negra (Fluprevli tetravalente, 20.5 %; TIV-1, 19.9 %; TIV-2, 19.1 %), el 14.1 % hispanos (Fluprevli tetravalente, 14.3 %; TIV-1, 13.2 %; TIV-2, 14.7 %) y el 7.3 % eran de otros grupos raciales/étnicos (Fluprevli tetravalente, 6.8 %; TIV-1, 8.0 %; TIV-2, 8.5 %). En la tabla 4 y en la tabla 5 se resumen las reacciones adversas en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas notificadas durante los 7 días siguientes a la vacunación a través de los diarios. Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a cada dosis y los eventos adversos graves (EAG) durante los 6 meses siguientes a la última dosis.

Tabla 4: Porcentaje de las reacciones adversas en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 6 a 35 meses (Estudio 2* conjunto de análisis de seguridad†)

	Fluprevli tetravalente‡, § (Nþ = 1223)			TIV-1§, ¶ (B/Victoria) (Nþ = 310)			TIV-2§, # (B/Yamagata) (Nþ = 308)		
	Cual quiera (%)	Grado 2ß (%)	Grado 3à (%)	Cual quiera (%)	Grado 2ß (%)	Grado 3à (%)	Cual quiera (%)	Grado 2ß (%)	Grado 3à (%)
Reacciones adversas en el lugar de la inyección									
Dolorè	57.0	10.2	1.0	52.3	11.5	0.8	50.3	5.4	2.7
Dolor a la palpaciónð	54.1	11.3	1.9	48.4	8.2	1.9	49.7	10.3	0.0
Eritema	37.3	1.5	0.2	32.9	1.0	0.0	33.3	1.0	0.0
Hinchazón	21.6	0.8	0.2	19.7	1.0	0.0	17.3	0.0	0.0
Reacciones adversas sistémicas									
Fiebre (≥100.4 °F)Ø	14.3	5.5	2.1	16.0	6.6	1.7	13.0	4.1	2.0
Malestarè	38.1	14.5	4.6	35.2	14.8	4.7	32.4	12.8	6.8
Mialgiaè	26.7	6.6	1.9	26.6	9.4	1.6	25.0	6.8	2.7
Dolor de cabezaè	8.9	2.5	0.6	9.4	3.9	0.0	12.2	4.7	0.0
Irritabilidadð	54.0	26.4	3.2	52.8	20.1	3.1	53.5	22.9	2.8
Llanto anormalð	41.2	12.3	3.3	36.5	8.2	1.9	29.9	10.4	2.1
Somnolenciað	37.7	8.4	1.3	32.1	3.8	0.6	31.9	5.6	0.7
Pérdida del apetitoð	32.3	9.1	1.8	33.3	5.7	1.9	25.0	8.3	0.7
Vómitoð	14.8	6.2	1.0	11.3	4.4	0.6	13.9	6.3	0.0

* NCT01240746
† El conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio
‡ Fluprevli tetravalente (0.25 mL) contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)
§ Los participantes recibieron 1 o 2 dosis según las recomendaciones del ACIP
¶ 2010-2011 Fluprevli TIV (0.25 mL) que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), autorizada
\# TIV en investigación (0.25 mL) que contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), no autorizada
þ N es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad
ß Grado 2; dolor en el lugar de la inyección: genera incomodidad que interfiere con el comportamiento o las actividades normales; dolor a la palpación en el lugar de la inyección: llora y se queja cuando se le toca el lugar de la inyección; eritema e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; fiebre: >101.3 °F a ≤103.1 °F (6 meses a 23 meses); ≥101.2 °F a ≤102.0 °F (24 meses a 35 meses); malestar, mialgia y dolor de cabeza: cierta interferencia con la actividad; irritabilidad: requiere una mayor atención; llanto anormal: 1 a 3 horas; somnolencia: no está interesado en su entorno o no se despertó para una de sus comidas; pérdida de apetito: omitió por completo 1 o 2 comidas; vómito: 2 a 5 episodios en 24 horas
à Grado 3; dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, no permite realizar las actividades normales; dolor a la palpación en el lugar de la inyección: llora cuando se le mueve la extremidad que recibió la inyección, o la movilidad de la extremidad que recibió la inyección se ve reducida; eritema e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥5 cm; fiebre: >103.1 °F (6 meses a 23 meses); ≥102.1 °F (24 meses a 35 meses); malestar, mialgia y dolor de cabeza: significativo; evita la actividad diaria; irritabilidad: inconsolable; llanto anormal: >3 horas; somnolencia: duerme la mayor parte del tiempo o le cuesta despertarse; pérdida del apetito: se niega a comer ≥3 comidas o rechaza la mayoría de las comidas; vómito: ≥6 episodios en 24 horas, o requiere hidratación parenteral
è Evaluado en niños de 24 a 35 meses de edad
ð Evaluado en niños de 6 a 23 meses de edad
Ø Fiebre medida por cualquier vía

Tabla 5: Porcentaje de las reacciones adversas en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 3 a 8 años (Estudio 2* conjunto de análisis de seguridad†)

	Fluprevli Tetravalente‡ (N# = 1669)			TIV-1§ (B/Victoria) (N# = 424)			TIV-2§ (B/Yamagata) (N#=413)		
	Cual quiera (%)	Grado 2Þ (%)	Grado 3ß (%)	Cual quiera (%)	Grado 2Þ (%)	Grado 3ß (%)	Cual quiera (%)	Grado 2Þ (%)	Grado 3ß (%)
Reacciones adversas en el lugar de la inyección									
Dolor	66.6	15.8	2.1	64.6	9.5	2.0	63.8	11.6	2.8
Eritema	34.1	2.9	1.8	36.8	3.4	1.2	35.2	2.5	1.8
Hinchazón	24.8	2.8	1.4	25.4	1.5	1.2	25.9	2.5	1.8
Reacciones adversas sistémicas									
Fiebre (≥100.4 °F)à	7.0	2.1	2.1	7.1	2.2	1.2	7.6	2.8	0.8
Cefalea	23.1	6.8	2.2	21.2	5.1	2.7	24.4	7.5	2.0
Malestar general	31.9	11.2	5.5	32.8	11.4	5.6	33.4	10.8	5.0
Mialgia	38.6	12.2	3.3	34.1	9.0	2.7	38.4	11.1	2.8

* NCT01240746
† El conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio.
‡ Fluprevli tetravalente contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)
§ Fluprevli TIV 2010-2011 contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), autorizada TIV en investigación contiene A/California/07/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) y B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata), no autorizada
\# N es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad
Þ Grado 2; dolor en el lugar de la inyección: genera incomodidad que interfiere con el comportamiento y la actividad normal; eritema e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; fiebre: ≥101.2 °F a ≤102.0 °F; dolor de cabeza, malestar y mialgia: cierta interferencia con la actividad
ß Grado 3; dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, no permite realizar las actividades normales; eritema e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥5 cm; fiebre: ≥102.1 °F; dolor de cabeza, malestar y mialgia: significativo; impide realizar las actividades diarias.
à Fiebre medida por cualquier vía

Entre los niños de 6 meses a 8 años, se informaron eventos adversos no graves no solicitados en 1360 (47.0 %) receptores del grupo de Fluprevli tetravalente, 352 (48.0 %) receptores del grupo de TIV-1 y 346 (48.0 %) receptores del grupo de TIV-2. Los eventos adversos no graves, no solicitados, informados con mayor frecuencia fueron tos, vómito y pirexia. Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0.6 %) receptores del grupo de Fluprevli tetravalente, 4 (0.5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0.6 %) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un EAG. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1.4 %) receptores del grupo de Fluprevli tetravalente, 7 (1.0 %) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1.9 %) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un EAG. Tres EAG se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de Fluprevli tetravalente y 2 episodios de convulsiones febriles, uno en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2.
Estudio 3 (NCT02915302) fue un estudio aleatorizado, de observador ciego, de dos grupos, multicéntrico para evaluar la seguridad e inmunogenia realizado en EE. UU. En este estudio, se asignaron aleatoriamente 1950 niños de 6 a 35 meses de edad para recibir Fluprevli tetravalente administrada ya sea en un volumen de 0.25 mL (grupo 1) o 0.5 mL (grupo 2). Para los participantes a los que se les recomienda la aplicación de dos dosis de vacuna antigripal según la guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, se administró la misma dosis con 4 semanas de diferencia. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1941 participantes que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna del estudio. De estos participantes, el 49.7 % era de sexo femenino, el 74.3 % era caucásico, el 19.2 % era de raza negra, el 6.5 % pertenecía a otros grupos raciales y el 22.0 % era hispano/latino. Los datos del Fluprevli tetravalente son relevantes para Fluprevli porque ambas vacunas se elaboran siguiendo el mismo proceso y con composiciones que se superponen.

En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas informadas en los 7 días siguientes a la vacunación mediante diarios para volúmenes de 0.25 mL y 0.5 mL de Fluprevli tetravalente en niños de 6 meses a 35 meses de edad.

Tabla 6: Porcentaje de las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas notificadas durante 7 días después de la vacunación a niños de 6 a 35 meses de edad (estudio 3* conjunto de análisis de seguridad†)

	Fluprevli tetravalente 0.25 mL‡ (N§ = 949)		Fluprevli tetravalente 0.5 mL‡ (N§ = 992)	
	Cualquiera (%)	Grado 3¶ (%)	Cualquiera (%)	Grado 3¶ (%)
Reacciones adversas en el lugar de la inyección				
Dolor a la palpación	47.3	1.7	50.4	1.2
Enrojecimiento	23.1	0.0	24.3	0.2
Hinchazón	12.9	0.1	14.7	0.0
Reacciones adversas sistémicas				
Irritabilidad	47.4	3.6	48.6	4.0
Llanto anormal	33.3	3.1	34.1	2.6
Somnolencia	31.9	2.1	31.3	1.6
Pérdida del apetito	27.3	1.4	28.3	2.2
fiebre (≥100.4 °F) #	11.3	0.6	12.2	1.2
Vómito	10.0	0.4	10.2	0.5

* NCT02915302
† El conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio.
‡ Los participantes recibieron una o dos dosis según las recomendaciones del ACIP
§ N es el número de participantes en el conjunto de análisis de seguridad
¶ Grado 3; dolor a la palpación en el lugar de la inyección: llora cuando se le mueve la extremidad que recibió la inyección, o la movilidad del extremidad que recibió la inyección se ve reducida; enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥50 mm; irritabilidad: inconsolable; llanto anormal: >3 horas; somnolencia: duerme la mayor parte del tiempo o le cuesta despertarse; pérdida de apetito: se niega a comer ≥3 veces o rechaza la mayoría de las comidas/alimentos; fiebre: >103.1 °F; vómitos: ≥6 episodios en 24 horas o requiere hidratación parenteral
\# Fiebre medida por cualquier vía

La diferencia en el índice de fiebre (grupo 2 menos grupo 1) fue de 0.84 % (IC del 95 %: –2.13 %; 3.80 %), que cumple con el criterio de no inferioridad previamente especificado (límite superior del IC bilateral del 95 % de la diferencia en los índices de fiebre <5 %). Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados y EAG durante los 28 días siguientes a la vacunación. Se informaron eventos adversos no graves, no solicitados, en 417 (44 %) participantes del grupo 1 y en 394 (40 %) participantes del grupo 2. Los eventos adversos no graves, no solicitados, más comunes en los dos grupos fueron cefalea, tos y rinorrea. Se informaron diez EAG durante el período de seguimiento de 28 días: 5 (0.5 %) en el grupo 1 y 5 (0.5 %) en el grupo 2.
<u>Adultos</u>
El estudio 4 (NCT00772109) fue un ensayo multicéntrico realizado en EE. UU. En este estudio, los adultos de 18 a 64 años recibieron Fluprevli (formulación 2008-2009). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1421 receptores de Fluprevli. En la tabla 7 se resumen las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas, informadas dentro de los 7 días siguientes a la vacunación mediante diarios.

Tabla 7: Frecuencia de las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días siguientes a la vacunación con Fluprevli en adultos de 18 a 64 años de edad (estudio 4#)

	Porcentaje (N* = 1392-1394)		
	Cualquiera	Grado 2†	Grado 3‡
Eritema en el lugar de la inyección	13.2	2.1	0.9
Induración en el lugar de la inyección	10.0	2.3	0.5
Hinchazón en el lugar de la inyección	8.4	2.1	0.9
Dolor en el lugar de la inyección	53.7	5.8	0.8
Prurito en el lugar de la inyección	9.3	0.4	0.0
Equimosis en el lugar de la inyección	6.2	1.1	0.4
Cefalea	30.3	6.5	1.6
Mialgia	30.8	5.5	1.4
Malestar general	22.2	5.5	1.8
Escalofríos	6.2	1.1	0.6
Fiebre§ (≥99.5 °F)	2.6	0.4	0.2

\# NCT00772109
* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles sobre las reacciones adversas enumeradas.
† Grado 2; eritema, induración, hinchazón y equimosis en el lugar de la inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; dolor en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección: genera incomodidad que interfiere con el comportamiento y la actividad normal; fiebre: >100.4 °F a ≤102.2 °F; dolor de cabeza, mialgia, malestar y escalofríos: interfiere con las actividades diarias
‡ Grado 3: eritema, induración, hinchazón y equimosis en el lugar de la inyección: ≥5 cm; dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, no permite realizar las actividades normales; prurito en el lugar de la inyección: incapacitante, no permite realizar las actividades normales; puede recibir o necesitar atención médica o ausentarse del trabajo; fiebre: >102.2 °F; dolor de cabeza, mialgia, malestar y escalofríos: previene las actividades diarias
§ Fiebre: el porcentaje de mediciones de temperatura que se tomaron por vía oral o axilar, o que no se registraron fue del 99.6 %, 0.0 % y 0.4 %, respectivamente

En el plazo de 28 días y 6 meses después de la vacunación, 5 (0.4 %) y 20 (1.4 %) receptores de Fluprevli, respectivamente, informaron un evento adverso grave. Ningún evento adverso grave se consideró causado por la vacunación. No se informaron muertes durante los 6 meses posteriores a la vacunación.
En el estudio 5 (NCT00391053) , los adultos de 65 años y más recibieron Fluprevli (formulación 2006-2007). El estudio fue multicéntrico y doble ciego realizado en EE. UU. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1260 receptores de Fluprevli.
En la tabla 8 se resumen las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas, informadas dentro de los 7 días siguientes a la vacunación mediante diarios. Por lo general, el inicio se produjo dentro de los primeros 3 días siguientes a la vacunación y la mayoría de las reacciones adversas se resolvieron dentro de los 3 días siguientes.

Tabla 8: Frecuencia de las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas en los 7 días siguientes a la vacunación con Fluprevli en adultos de 65 años en adelante (estudio 5#)

	N*=1258-1260 Porcentaje		
	Cualquiera	Moderada†	Intensa‡
Dolor en el lugar de la inyección	24.3	1.7	0.2
Eritema en el lugar de la inyección	10.8	0.8	0.6
Hinchazón en el lugar de la inyección	5.8	1.3	0.6
Mialgia	18.3	3.2	0.2
Malestar general	14.0	3.7	0.6
Cefalea	14.4	2.5	0.3
Fiebre§ (≥99.5 °F)	2.3	0.2	0.1

\# NCT00391053
* N es el número de participantes vacunados con datos disponibles sobre las reacciones adversas enumeradas.
† Moderada; dolor en el lugar de la inyección: genera incomodidad que interfiere con el comportamiento o la actividad normal; eritema e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; fiebre: >100.4 °F a ≤102.2 °F; mialgia, malestar y dolor de cabeza: interfiere con las actividades diarias
‡ Intensa; dolor en el lugar de la inyección: incapacitante, no permite realizar las actividades normales; eritema e hinchazón en el lugar de la inyección: ≥5 cm; fiebre: >102.2 °F; mialgia, malestar y dolor de cabeza: previene las actividades diarias
§ Fiebre; el porcentaje de mediciones de la temperatura que se tomaron por vía oral o no se registraron fue del 98.6 % y del 1.4 %, respectivamente

En el plazo de 6 meses después de la vacunación, 93 (7.4 %) receptores de Fluprevli experimentaron un evento adverso grave (N = 1260). No se informaron muertes dentro de los 28 días siguientes a la vacunación. Se informó un total de 7 muertes durante el período del día 29-180 después de la vacunación: 7 (0.6 %) entre los receptores de Fluprevli (N = 1260). La mayoría de estos participantes tenían antecedentes médicos de enfermedades cardíacas, hepáticas, neoplásicas, renales y/o respiratorias. Ninguna muerte se consideró causada por la vacunación.
Experiencia posterior a la comercialización
Los siguientes eventos adversos se han notificado de manera espontánea durante el uso posterior a la aprobación de Fluprevli o Fluprevli tetravalente. Como estos eventos los informa voluntariamente una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar con exactitud su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron con base en uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluprevli o Fluprevli tetravalente.

- *Trastornos de la sangre y el sistema linfático:* trombocitopenia, linfadenopatía
- *Trastornos del sistema inmunitario:* anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- *Trastornos oculares:* hiperemia ocular
- *Trastornos del sistema nervioso:* síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- *Trastornos vasculares:* vasculitis, vasodilatación/rubefacción
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, tos, sibilancias, garganta cerrada
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* síndrome de Stevens-Johnson
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- *Trastornos gastrointestinales:* Vómito

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fluprevli y Fluprevli se elaboran siguiendo el mismo proceso. Los datos de esta sección se obtuvieron en estudios con Fluprevli.
Embarazo
Registro de la exposición durante el embarazo
Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Fluprevli. Se les pide a los proveedores de atención médica que incluyan a las mujeres que reciban Fluprevli durante el embarazo en el registro de vacunación durante el embarazo de Sanofi Pasteur Inc. en sanofipasteurpregnancyregistry.com.
<u>Resumen de riesgos</u>
Todos los embarazos tiene riesgo de anomalía congénita, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., la tasa estimada de incidencia histórica de riesgo de anomalía congénita y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.
Los datos disponibles sobre el uso de Fluprevli en mujeres embarazadas son insuficientes para informar el riesgo asociado con la vacuna de los resultados adversos del desarrollo.
No se realizaron estudios de desarrollo de Fluprevli en animales. Los efectos de Fluprevli tetravalente en el desarrollo son relevantes para Fluprevli porque ambas vacunas se elaboran siguiendo el mismo proceso y tienen composiciones que se superponen. Se llevó a cabo un estudio de toxicidad durante el desarrollo en conejos hembra a los que se les administró Fluprevli tetravalente antes del apareamiento y durante la gestación. La dosis fue de 0.5 mL en cinco ocasiones (una monodosis humana es de 0.5 mL). Este estudio reveló que no hay efectos adversos para el feto o el desarrollo antes del destete, ni evidencias de fertilidad alterada de las hembras debido a Fluprevli tetravalente (consulte los datos).
<u>Datos</u>
Datos en animales: Se llevó a cabo un estudio de toxicidad durante el desarrollo en conejos hembra a los que se les administró Fluprevli tetravalente mediante inyección intramuscular 24 y 10 días antes de la inseminación, y en los días 6, 12 y 27 de gestación. La dosis era de 0.5 mL en cada ocasión (una monodosis humana es de 0.5 mL). Este estudio no reveló malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni efectos adversos en el desarrollo previo al destete ni en la fertilidad de la hembra.
<u>Consideraciones clínicas</u>
Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado con la enfermedad.
Las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de complicaciones relacionadas con una infección por gripe en comparación con las mujeres que no están embarazadas. Las mujeres embarazadas que contraen gripe pueden tener un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, como trabajo de parto y parto prematuros.
Lactancia
No se sabe si Fluprevli se excreta en la leche humana. No se dispone de datos para evaluar los efectos de Fluprevli en el lactante o en la producción/excreción de leche. Los beneficios de la lactancia en la salud y el desarrollo se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Fluprevli y cualquier posible efecto adverso de Fluprevli o de la condición materna subyacente sobre el lactante. Para las vacunas preventivas, la condición materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenible mediante la vacuna.
Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Fluprevli en niños menores de 6 meses. La seguridad y efectividad de Fluprevli en niños de 9 a 17 años se basa en la seguridad y efectividad en niños de 6 meses a 8 años y adultos de 18 años o más.
Uso geriátrico
Se evaluó la seguridad y la inmunogenia de Fluprevli en adultos mayores de 65 años en adelante. [Consulte *Reacciones adversas y estudios clínicos*] las respuestas de anticuerpos a Fluprevli son menores en personas de ≥65 años que en adultos más jóvenes. [Consulte *Estudios clínicos*]

DESCRIPCIÓN

Fluprevli (vacuna antigripal) para uso intramuscular, es una vacuna antigripal de virus inactivados, preparada a partir de virus de la gripe propagados en huevos de gallina embrionados. El líquido alantoideo que contiene virus se recolecta e inactiva con formaldehído. El virus gripal se concentra y purifica en una solución de sacarosa con gradiente de densidad lineal usando una centrífuga de flujo continuo. Posteriormente, el virus se fracciona químicamente usando un tensioactivo no iónico, octilfenol etoxilado (Triton® X-100), para producir un "virus fraccionado". El virus fraccionado que contiene antígeno de hemaglutinina (HA) se purifica y después se suspende en solución de cloruro de sodio isotónica tamponada con fosfato de sodio. El virus fraccionado purificado de las tres cepas incluidas en la vacuna se produce por separado y después se combina para elaborar la formulación del trivalente.
Fluprevli es una suspensión inyectable y es transparente y de coloración ligeramente opalescente.
No se utilizan antibióticos en la elaboración de Fluprevli.
Ninguna presentación de Fluprevli está elaborada con goma de látex natural.
Fluprevli se ha estandarizado conforme a los requisitos del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos y está formulada para contener HA de cada una de las siguientes tres cepas de gripe recomendadas para la estación de gripe 2025: A/Victoria/4897/2022 IVR-238 (H1N1), A/Croatia/10136RV/2023 X-425A (H3N2) y B/Michigan/01/2021 (virus análogo a B/Austria/1359417/2021, linaje B/Victoria). Las cantidades de HA y de otros ingredientes por dosis de vacuna se enumeran en la tabla 9. La presentación en jeringa prellenada, con una monodosis de 0.5 mL se elabora y se formula sin tiomersal ni ningún otro conservante. La presentación en vial multidosis de 5 mL contiene tiomersal, un derivado del mercurio que se añade como conservante. Cada dosis de 0.5 mL del vial multidosis contiene 25 mcg de mercurio. Cada dosis de 0.25 mL del vial multidosis contiene 12.5 mcg de mercurio.

Tabla 9: Ingredientes de Fluprevli

Ingrediente	Cantidad (por dosis) Fluprevli dosis de 0.25 mL	Cantidad (por dosis) Fluprevli dosis de 0.5 mL
Principio activo: Virus de gripe (influenza) fraccionados, cepas inactivadas*:	22.5 µg de HA en total	45 µg de HA en total
A (H1N1)	7.5 µg de HA	15 µg de HA
A (H3N2)	7.5 µg de HA	15 µg de HA
B	7.5 µg de HA	15 µg de HA
Otros:		
Solución isotónica de cloruro de sodio tamponada con fosfato de sodio	C.s.p.† hasta el volumen apropiado	C.s.p.† hasta el volumen apropiado
Formaldehído	≤50 µg	≤100 µg
Octilfenol etoxilado	≤75 µg	≤150 µg
Conservante		
Presentaciones monodosis	-	-
Presentación multidosis (tiomersal)	12.5 µg de mercurio	25 µg de mercurio

* Según los requisitos del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS).
† Cantidad suficiente
"-" indica que la información no procede.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción
Los niveles específicos de los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) después de la vacunación con vacunas de virus de gripe inactivados no se han correlacionado con la protección contra la infección por el virus de la gripe. En algunos estudios en seres humanos, los títulos de anticuerpos ≥1:40 se han asociado a una protección contra la gripe en hasta el 50 % de los participantes. (2) (3)
Los anticuerpos contra un tipo o subtipo del virus de la gripe producen poca o ninguna protección contra otros tipos o subtipos. Además, los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la gripe podrían no proteger contra una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. La frecuente aparición de variantes antigénicas debida a la deriva antigénica es la base virológica de las epidemias estacionales y la razón por la que habitualmente se introducen una o más cepas nuevas en la vacuna antigripal de cada año.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogenia, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
No se ha evaluado el potencial carcinogénico ni mutagénico de Fluprevli ni tampoco su efecto sobre la fertilidad masculina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Fluprevli y Fluprevli se elaboran siguiendo el mismo proceso. Los datos de esta sección se obtuvieron en estudios con Fluprevli y Fluprevli tetravalente.
Eficacia de Fluprevli en niños de 6 a 24 meses de edad
El estudio 6 (NCT no disponible) fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en un solo centro de EE. UU. durante las temporadas de gripe 1999-2000 (año 1) y 2000-2001 (año 2). El conjunto de análisis de intención de tratamiento incluyó a un total de 786 niños de 6 a 24 meses. Los participantes recibieron dos dosis de 0.25 mL de Fluprevli (N = 525) o placebo (N = 261) con 4 semanas de diferencia. Entre todos los participantes aleatorizados en ambos años, la media de la edad fue de 13.8 meses; el 52.5 % era de sexo masculino, el 50.8 % era caucásico, el 42.0 % era de raza negra y el 7.2 % era de otros grupos raciales. Los casos de gripe se identificaron mediante vigilancia activa y pasiva para enfermedad similar a la gripe u otitis media aguda y se confirmaron por cultivo. La enfermedad similar a la gripe se definió como fiebre con signos o síntomas de una infección respiratoria superior. La eficacia de la vacuna contra todos los tipos y subtipos virales de gripe fue un criterio de valoración secundario y se presenta en la tabla 10.

Tabla 10: Eficacia estimada de Fluprevli contra la gripe confirmada por cultivo en niños de 6 a 24 meses durante las temporadas de gripe 1999-2000 y 2000-2001: conjunto de análisis de intención de tratamiento* (estudio 6)

Año	Fluprevli† n§	N¶	Tasa (n/N)#	(IC del 95 %)	Placebo‡ n§	N¶	Tasa (n/N)#	(IC del 95 %)	Fluprevli con respecto al placebo: Riesgo relativo (IC del 95 %)	Reducción relativa porcentualÞ (IC del 95 %)
Año 1ß (1999-2000)	15	273	5.5	(3.1; 8.9)	22	138	15.9	(10.3; 23.1)	0.34 (0.18; 0.64)	66 (36; 82)
Año 2 c (2000-2001)	9	252	3.6	(1.6; 6.7)	4	123	3.3	(0.9; 8.1)	1.10 (0.34; 3.50)	-10 (-250; 66)

* El conjunto de análisis de intención de tratamiento incluye a todos los participantes incluidos que fueron asignados aleatoriamente para recibir la vacuna †Fluprevli o placebo y que fueron vacunados con †Fluprevli. Formulación 1999-2000 que contiene A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/15/97 (H3N2) y B/Yamanashi/166/98 (linaje Yamagata) y formulación 2000-2001 que contienen A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) y B/Yamanashi/166/98 (linaje Yamagata)
‡ Placebo: NaCl al 0.4 %
§ n es el número de participantes con gripe confirmada por cultivo para el año específico de estudio, como se indica en la primera columna.
¶ N es el número de participantes asignados aleatoriamente para recibir la vacuna Fluprevli o placebo durante el año específico de estudio, como se indica en los encabezados de columna (población por intención de tratamiento)
\# Tasa (%) = (n/N) * 100
Þ La reducción relativa en la eficacia de la vacuna se definió como (1 – riesgo relativo) × 100
ß Incluye todos los casos de gripe confirmados por cultivo a lo largo de la duración del estudio en el año 1 (12 meses de seguimiento)
c incluye todos los casos de gripe confirmada por cultivo durante todo el estudio en el año 2 (6 meses de seguimiento).

Eficacia de Fluprevli en adultos
El estudio 7 (NCT00538512) fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego realizado en un solo centro de EE. UU. durante la temporada de gripe 2007-2008. Los participantes recibieron una dosis de la vacuna Fluprevli (N = 813), un comparador activo (N = 814) o placebo (N = 325). El conjunto de análisis de intención de tratamiento incluyó a 1138 adultos sanos que recibieron Fluprevli o placebo. Los participantes tenían de 18 a 49 años (la media de la edad fue de 23.3 años); el 63.3 % era de sexo femenino, el 83.1 % era caucásico y el 16. % era de otros grupos raciales/étnicos. Los casos de gripe se identificaron mediante vigilancia activa y pasiva y se confirmaron por cultivo celular y/o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. La enfermedad similar a la gripe se definió como una enfermedad con al menos 1 síntoma respiratorio (tos o congestión nasal) y al menos 1 síntoma general (fiebre, escalofríos o dolores musculares). La eficacia de la vacuna de Fluprevli contra todos los tipos y subtipos del virus de la gripe se presenta en la tabla 11.

Tabla 11: Eficacia estimada de la vacuna contra la gripe, Fluprevli, en adultos de 18 a 49 años durante la temporada de gripe 2007-2008; conjunto de análisis de intención de tratamiento* (estudio 7β)

Gripe sintomática confirmada por laboratorio	Fluprevli† (N = 813)§ n¶	Tasa (%)#	(IC del 95 %)	Placebo‡ (N = 325)§ n¶	Tasa (%)#	(IC del 95 %)	Fluprevli con respecto al placebo: Riesgo relativo (IC del 95 %)	Reducción relativa porcentualÞ (IC del 95 %)
Cultivo positivo	21	2.6	(1.6; 3.9)	31	9.5	(6.6; 13.3)	0.27 (0.16; 0.46)	73 (54; 84)
PCR positiva	28	3.4	(2.3; 4.9)	35	10.8	(7.6; 14.7)	0.32 (0.20; 0.52)	68 (48; 80)
Cultivo positivo, PCR positiva, o ambos	28	3.4	(2.3; 4.9)	35	10.8	(7.6; 14.7)	0.32 (0.20; 0.52)	68 (48; 80)

* El conjunto de análisis de intención de tratamiento incluye a todos los participantes inscritos que fueron asignados aleatoriamente para recibir la vacuna Fluprevli o placebo y que fueron vacunados
β NCT00538512
† Fluprevli: Formulación 2007-2008 contiene A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) y B/Malaysia/2506/2004 (linaje Victoria)
‡ Placebo: NaCl al 0.9 %
§ N: número de participantes asignados aleatoriamente para recibir Fluprevli o placebo
¶ n: número de participantes que cumplieron con los criterios enumerados en la primera columna
\# Tasa (%) = (n/N) * 100
Þ La reducción relativa en la eficacia de la vacuna se definió como (1 – riesgo relativo) × 100

Inmunogenia de Fluprevli en niños de 6 meses a 8 años de edad
En el estudio 1, un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., se incluyó a 68 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de 0.25 mL de Fluprevli y a 120 niños de 3 a 8 años que recibieron dos dosis de 0.5 mL de Fluprevli, en el conjunto de análisis per protocol.
Las dos dosis (formulación 2006-2007) fueron administradas con un intervalo de 26 a 30 días. Las mujeres representaron el 42.6 % de los participantes en el grupo etario de 6 meses a 35 meses y el 53.3 % de los participantes en el grupo etario de 3 a 8 años. La mayoría de los participantes en los grupos etarios de 6 a 35 meses y de 3 a 8 años, respectivamente, eran caucásicos (70.6 % y 79.2 %), seguidos por hispanos (19.1 % y 13.3 %) y negros (7.4 % y 4.2 %).
El porcentaje de participantes que recibieron vacunación antigripal durante la temporada de gripe previa fue del 54.4 % para el grupo etario de 6 a 35 meses de edad y del 27.5 % para el grupo etario de 3 a 8 años. En la tabla 12 se muestran las tasas de seroconversión y el porcentaje de participantes con un título de IH ≥1:40 antes de la vacunación y un mes después de la segunda dosis de Fluprevli.

Tabla 12: Porcentaje (%) con títulos de IH previos y posteriores a la vacunación ≥1:40 y seroconversión tras la segunda inyección de vacunas con Fluprevli* en niños de 6 a 35 meses de edad y de 3 a 8 años (estudio 1§)

Antígeno	Grupo etario	Título previo a la vacunación ≥1:40 % (IC del 95 %)	Título posterior a la vacunación† ≥1:40 % (IC del 95 %)	Seroconversión‡ % (IC del 95 %)
		N = 68 (6 a 35 meses); N = 120 (3 a 8 años)		
A (H1N1)	6 meses a 35 meses	11.8 (5.2; 21.9)	92.6 (83.7; 97.6)	88.2 (78.1; 94.8)
	3 a 8 años	40.0 (31.2; 49.3)	99.2 (95.4; 100.0)	78.3 (69.9; 85.3)
A (H3N2)	6 meses a 35 meses	29.4 (19.0; 41.7)	100.0 (94.7; 100.0)	91.2 (81.8; 96.7)
	3 a 8 años	80.0 (71.7; 86.7)	100.0 (97.0; 100.0)	61.7 (52.4; 70.4)
B	6 meses a 35 meses	1.5 (0.0; 7.9)	20.6 (11.7; 32.1)	20.6 (11.7; 32.1)
	3 a 8 años	3.3 (0.9; 8.3)	58.3 (49.0; 67.3)	53.3 (44.0; 62.5)

* Los niños recibieron dos dosis de Fluprevli administradas con una diferencia de 26 a 30 días, independientemente de los antecedentes de vacunación contra la gripe.
§ NCT00391391† títulos de IH posteriores a la vacunación extraidos a los 28 días después de la dosis
‡ Seroconversión: Muestras pareadas con título previo a la vacunación de HI <1:10 y título posterior a la vacunación (28 días después de la dosis 2) ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación ≥1:10

Inmunogenia de la dosis de 0.5 mL de Fluprevli tetravalente en niños de 6 a 35 meses
En el estudio 3 (NCT02915302) [consulte *Reacciones adversas*], 1027 niños de 6 a 35 meses fueron incluidos en el análisis de inmunogenia conforme al protocolo. La distribución de las características demográficas fue similar a la del conjunto de análisis de seguridad [consulte la sección *Reacciones adversas*].
En este estudio, los niños de 6 a 35 meses recibieron una o dos dosis de 0.25 mL o de 0.5 mL de Fluprevli tetravalente. Se demostró la no inferioridad de la dosis de 0.5 mL con respecto a la dosis de 0.25 mL de Fluprevli tetravalente para las cuatro cepas con base en los criterios previamente especificados (el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de GMT entre grupos es >0.667; límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia en los índices de seroconversión >–10 %). Las proporciones GMT (GMT$_{\text{dosis de 0.5 mL}}$ dividida entre GMT $_{\text{dosis de 0.25 mL}}$) para las cepas A/H1N1, A/H3N2, B linaje Victoria y B linaje Yamagata fueron de 1.42 (IC del 95%: 1.16; 1.74), 1.48 (IC del 95 %: 1.21; 1.82), 1.33 (IC del 95 %: 1.09; 1.62) y 1.41 (IC del 95 %: 1.17; 1.70), respectivamente. Las diferencias en las proporciones de seroconversión (SCR) (SCR$_{\text{dosis de 0.5 mL}}$ menos SCR $_{\text{dosis de 0.25 mL}}$) para las cepas A/H1N1, A/H3N2, B linaje Victoria y B linaje Yamagata fueron del 4.6 % (IC del 95 %: –0.4 %; 9.6 %), 5.1 % (IC del 95 %: 0.4 %; 9.8 %), 1.3 % (IC del 95 %: –2.9 %; 5.6 %), y 2.6 % (IC del 95 %: –1.4 %; 6.5 %). Los datos de Fluprevli tetravalente son relevantes para Fluprevli porque ambas vacunas se elaboran siguiendo el mismo proceso y con composiciones que se superponen.

Inmunogenia de Fluprevli en adultos
Los adultos de 18 a 64 años recibieron Fluprevli (formulación 2008-2009) en el estudio 4, un estudio multicéntrico realizado en EE. UU. Para los análisis de inmunogenia, hubo 1287 participantes que recibieron Fluprevli en el conjunto de análisis per protocol. Había menos hombres (35.8 %) que mujeres. La media de la edad era de 42.6 años (con un rango de 18.2 a 65.0 años). La mayoría de los participantes eran caucásicos (80.0 %), seguidos por hispanos (11.0 %) y negros (6.3 %). En la tabla 13 se muestra la tasa de seroconversión a los 28 días después de la vacunación y el porcentaje de participantes con un título de HI ≥1:40 antes de la vacunación y 28 días después de la vacunación.

Tabla 13: Porcentaje (%) con títulos de IH previos y posteriores a la vacunación ≥1:40 y seroconversión en receptores de Fluprevli para adultos de 18 a 64 años (estudio 4§)

Antígeno	Previo a la vacunación Título ≥1:40 % (IC del 95 %) N‡= 1285-1286	Posterior a la vacunación* Título ≥1:40 % (IC del 95 %) N‡ = 1283-1285	Seroconversión† % (IC del 95 %) N‡ = 1283-1285
A (H1N1)	39.1 (36.4; 41.8)	91.7 (90.0; 93.1)	60.5 (57.7; 63.2)
A (H3N2)	33.6 (31.0; 36.2)	91.4 (89.8; 92.9)	74.8 (72.3; 77.1)
B	41.2 (38.5; 44.0)	89.3 (87.4; 90.9)	54.2 (51.4; 56.9)

§ NCT00772109
* Títulos de IH posteriores a la vacunación obtenidos 28 días después de la dosis.
† Seroconversión: Muestras pareadas con título previo a la vacunación de IH <1:10 y título posterior a la vacunación (28 días después de la dosis) ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación ≥1:10
‡ N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunológico enumerado.

Inmunogenia de Fluprevli en adultos geriátricos
Los adultos de 65 años o más recibieron Fluprevli (formulación 2006-2007) en el estudio 5, un estudio multicéntrico realizado en EE. UU. Para los análisis de inmunogenia, hubo 1275 participantes que recibieron Fluprevli en el conjunto de análisis de la inmunogenia. Las mujeres representaron el 54.7 % de los participantes. La media de la edad era de 72.9 años (iba de 65 a 94 años de edad); el 36 % de los participantes tenía 75 años o más. La mayoría de los participantes eran caucásicos (92.9 %), seguidos por hispanos (3.7 %) y negros (2.7 %). En la tabla 14 se muestra la tasa de seroconversión a los 28 días después de la vacunación y el porcentaje de participantes con un título de HI ≥1:40 antes de la vacunación y 28 días después de la vacunación.

Tabla 14: Porcentaje (%) con títulos de IH previos y posteriores a la vacunación ≥1:40 y seroconversión en adultos que recibieron Fluprevli de 65 años de edad en adelante (estudio 5§)

Antígeno	Previo a la vacunación Título IH ≥1:40 % (IC del 95 %) N‡ = 1267-1268	Posterior a la vacunación* Título ≥1:40 % (IC del 95 %) N‡ = 1252	% de seroconversión† (IC del 95 %) N‡ = 1248-1249
A (H1N1)	45.9 (43.2; 48.7)	76.8 (74.3; 79.1)	23.1 (20.8; 25.6)
A (H3N2)	68.6 (66.0; 71.2)	96.5 (95.3; 97.4)	50.7 (47.9; 53.5)
B	27.3 (24.9; 29.9)	67.6 (64.9; 70.2)	29.9 (27.4; 32.6)

§ NCT00391053
* Títulos de IH posteriores a la vacunación obtenidos 28 días después de la dosis.
† Seroconversión: Muestras pareadas con título previo a la vacunación de IH <1:10 y título posterior a la vacunación (28 días después de la dosis) ≥1:40 o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con título previo a la vacunación ≥1:10
‡ N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunológico enumerado.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Formas de presentación
Vial multidosis, 5 mL, (no elaborado con goma de látex natural). Se suministra como acondicionamiento de uno. Se puede extraer un máximo de diez dosis del vial multidosis.
Jeringa prellenada monodosis (émbolo de la jeringa transparente), sin aguja, 0.5 mL, (no elaborado con goma de látex natural). Se suministra como acondicionamiento de 10.
Almacenamiento y manejo
Almacene todas las presentaciones de Fluprevli en refrigeración a una temperatura de 2 a 8 °C (35 ° a 46 °F). NO CONGELAR. Desechar la vacuna si se congela.
Entre usos, devuelva el vial multidosis a las condiciones de almacenamiento recomendadas de 2 a 8 °C (35 a 46 °F).
No usar una vez superada la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.
Fluprevli es una marca comercial registrada de Sanofi Pasteur Inc.

Elaborado por:
Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 EE. UU.