

Sanofi Pasteur
522 Fluzone® de alta dosis tetravalente

ASPECTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar Fluzone® de alta dosis tetravalente, de forma segura y eficaz. Consulte la ficha técnica completa de Fluzone de alta dosis tetravalente.

Fluzone de alta dosis tetravalente (vacuna antigripal), suspensión, para inyección intramuscular

Fórmula 2020-2021

Aprobación inicial en EE. UU.: 2019

INDICACIONES Y USO

Fluzone de alta dosis tetravalente es una vacuna indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad gripal causada por virus de Influenza de subtipo A y virus de tipo B contenidos en la vacuna. (1)

Fluzone de alta dosis tetravalente está aprobado para su uso en personas de 65 años o más. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso intramuscular

Una única dosis de 0,7 ml para inyección intramuscular en adultos de 65 años de edad o más (2.1)

FORMA FARMACÉUTICA Y

CONCENTRACIONES

Suspensión inyectable en jeringa precargada, 0,7 ml (3)

FICHA TÉCNICA COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y pauta

2.2 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de Guillain-Barré

5.2 Prevención y manejo de reacciones alérgicas

5.3 Inmunocompetencia alterada

5.4 Limitaciones de la efectividad de la vacuna

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia poscomercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna, incluida la proteína del huevo, o después de la dosis anterior de cualquier vacuna contra la gripe (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré (SGB) en las 6 semanas siguientes a la vacunación anterior contra la gripe, la decisión de administrar Fluzone de alta dosis tetravalente debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles beneficios y riesgos. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

En adultos ≥ 65 años, la reacción en el lugar de la inyección más frecuente fue dolor (41,3%); el acontecimiento adverso sistémico solicitado más frecuente fue mialgia (22,7%). (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contacte con Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 llamando al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) o a VAERS al 1-800-822-7967 o en <https://vaers.hhs.gov>.

Véase **17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE PACEINTES** y la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA.

Modificado: 07/2020

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Inmunogenicidad de Fluzone de alta dosis tetravalente en adultos de 65 años y más

14.2 Eficacia de Fluzone de alta dosis en adultos de 65 años y más

15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

16 SUMINSTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Cómo se suministra

16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa.

FICHA TÉCNICA COMPLETA

1 INDICACIONES Y USOCAMPO DE USUARIO VAULT_ND_9A823D86-9435-488E-87FA-3FE37A760C68 =

Fluzone® de alta dosis tetravalente es una vacuna indicada para la inmunización activa para la prevención de la gripe causada por virus de influenza de subtipo A y virus de tipo B contenidos en la vacuna.

Fluzone de alta dosis tetravalente está indicado para su uso en personas de 65 años o más.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_6A853701-3318-497F-91FC-B096BB3ACAA6 =

Solo para uso intramuscular

2.1 Dosis y pauta Campo de usuario vault_nd_a73b1cb9-2320-4ce2-9080-1c7ecce60334 =

Fluzone de alta dosis tetravalente debe administrarse en una única inyección de 0,7 ml por vía intramuscular en adultos de 65 años o más.

2.2 Administración Campo de usuario vault_nd_6d0f19ab-e9f4-4cd3-9d41-16444abb3222 =

Inspeccione Fluzone dosis alta tetravalente visualmente para detectar partículas y/o decoloración antes de la administración. Si se produce cualquiera de estas condiciones, no se debe administrar la vacuna.

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

El lugar preferido para la inyección intramuscular es el músculo deltoides. La vacuna no debe inyectarse en la zona glútea ni en zonas donde pueda haber un tronco nervioso importante.

No administre este producto por vía intravenosa.

Fluzone de alta dosis tetravalente no debe combinarse mediante reconstitución ni mezclarse con ninguna otra vacuna.

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Fluzone de alta dosis tetravalente es una suspensión inyectable.

Fluzone de alta dosis tetravalente se suministra en jeringas precargadas de 0,7 ml, para adultos de 65 años y más.

4 CONTRAINDICACIONES CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_1DCBD641-D2E3-4F57-BBC9-8258D24B3F7A =

Una reacción alérgica grave (p. ej. anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna [*ver Descripción (11)*], incluida la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna

contra la gripe, es una contraindicación para la administración de Fluzone de alta dosis tetravalente.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONESCAMPO DE USUARIO VAULT_ND_19B93C14-F99E-4121-AFC1-1B11BA840AC1 =

5.1 Síndrome de Guillain-BarréCampo de usuario vault_nd_5ad2867e-2e5b-4baa-8b8e-ad50da81502d =

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

La vacuna contra la gripe porcina en cerdos de 1976 se asoció con un elevado riesgo de SGB. La evidencia de una relación causal del SGB con otras vacunas antigripales no es concluyente; si existe un riesgo excesivo, probablemente es ligeramente superior a 1 caso adicional por cada millón de personas vacunadas. El SGB también ha estado temporalmente asociado a la gripe. (Ver referencias 1 y 2.)

5.2 Prevención y manejo de reacciones alérgicasCampo de usuario vault_nd_1e3e560d-59e2-4044-84bd-ed06a3e012a =

Debe disponerse de un tratamiento médico y supervisión adecuados para tratar posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

5.3 Inmunocompetencia alteradaCampo de usuario vault_nd_a5a90a2e-e93a-4804-b8ab-1ac5459b5e83 =

Si se administra Fluzone de alta dosis tetravalente a personas inmunodeprimidas, incluyendo los que reciben tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunitaria puede ser inferior a la esperada.

5.4 Limitaciones de la efectividad de la vacunaCampo de usuario vault_nd_43988f98-9cf8-4af2-989d-6552c9d6b793 =

La vacunación con Fluzone de alta dosis tetravalente puede no proteger a todos los destinatarios.

6 REACCIONES ADVERSASCAMPO DE USUARIO VAULT_ND_F44A4F17-876B-47E3-AD57-A5216FFFC0AC =

6.1 Experiencia en ensayos clínicosCampo de usuario vault_nd_b5863dcf-ed1a-4769-b3f3-45a3b40b9a3a =

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de acontecimientos adversos observadas en el(los) ensayo(s) clínico(s) de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Un estudio clínico ha evaluado la seguridad de Fluzone de alta dosis tetravalente.

El Estudio 1 (NCT03282240, ver <https://clinicaltrials.gov>) fue un ensayo aleatorizado, con control activo, modificado y con doble enmascaramiento previo al ensayo de aprobación

realizado en EE. UU. En el estudio se comparó la seguridad e inmunogenicidad de Fluzone de alta dosis tetravalente con las de Fluzone de alta dosis (formulación trivalente). El análisis de seguridad incluyó a 1777 pacientes receptores de Fluzone de alta dosis tetravalente, 443 receptores de Fluzone de alta dosis y 450 receptores de Fluzone de alta dosis en investigación que contenían la cepa de gripe B alternativa.

Las reacciones más frecuentes que se produjeron después de la administración de Fluzone de alta dosis tetravalente fueron dolor en el lugar de la inyección (41,3 %), mialgia (22,7 %), cefalea (14,4 %) y malestar general (13,2 %). La aparición se produjo generalmente en los 3 primeros días después de la vacunación. La mayoría de las reacciones solicitadas se resolvieron en los tres días siguientes a la vacunación.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas solicitadas para Fluzone de alta dosis tetravalente comparada con las descritas para Fluzone de alta dosis en los 7 días posteriores a la vacunación y recogidas utilizando tarjetas diarias estandarizadas.

Tabla 1: Estudio 1^a: Frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección y acontecimientos adversos sistémicos solicitados en los 7 días posteriores a la vacunación con Fluzone de alta dosis tetravalente o Fluzone de alta dosis, adultos de 65 años y más
Campo de usuario vault_nd_dbf90785-caea-4dab-95b9-b50943d47092 =

	Fluzone de alta dosis tetravalente (N ^b =1761-1768)		Fluzone de alta dosis ^f (N ^b =885-889)	
	Porcentaje		Porcentaje	
	Cualquiera	Grado 3	Cualquiera	Grado 3
Reacciones locales				
Dolor en la zona de inyección ^c	41,3	0,7	36,4	0,2
Eritema en el lugar de la inyección ^d	6,2	0,6	5,7	0,2
Hinchazón en el lugar de la inyección ^d	4,9	0,3	4,7	0,1
Induración de la zona de inyección ^d	3,7	0,2	3,5	0,1
Hematomas en el lugar de la inyección ^d	1,3	0,0	1,1	0,0
Reacciones sistémicas				
Mialgia ^c	22,7	0,9	18,9	0,7
Dolor de cabeza ^c	14,4	0,6	13,6	0,4
Malestar general ^c	13,2	0,7	13,4	0,4
Escalofríos ^c	5,4	0,3	4,7	0,3
Fiebre ^e	0,4	0,2	0,9	0,2

^a NCT03282240

^b N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para los acontecimientos enumerados.

^c Grado 3: Tipo de AA que interrumpe las actividades habituales de la vida cotidiana, que afecta significativamente al estado clínico o que puede requerir intervención terapéutica intensiva.

^d Grado 3: >100 mm

^e Grado 3: ≥102,1 °F (39,0 °C)

^f Para el análisis se agruparon los resultados de seguridad de los receptores de Fluzone de alta dosis y Fluzone de alta dosis en investigación que contenía la cepa de gripe B alternativa.

Según los datos de Fluzone de alta dosis, las reacciones en el lugar de la inyección y las reacciones adversas sistémicas solicitadas fueron ligeramente más frecuentes después de la vacunación con Fluzone de alta dosis en comparación con una vacuna de dosis estándar.

Se notificaron acontecimientos adversos no graves espontáneos en 279 (15,7 %) receptores del grupo de Fluzone de alta dosis tetravalente y 140 (15,7 %) receptores del grupo de Fluzone de alta dosis. El acontecimiento adverso espontáneo notificado con más frecuencia fue la tos.

En los 180 días posteriores a la vacunación, 80 (4,5 %) receptores de Fluzone de alta dosis tetravalente y 48 (5,4 %) receptores de Fluzone de alta dosis experimentaron un acontecimiento adverso grave (AAG). Ninguno de los AAG se consideró relacionado con las vacunas del estudio.

6.2 Experiencia poscomercialización Campo de usuario vault_nd_2cc247b0-ba47-457b-974b-49058006112c =

Los siguientes acontecimientos adversos adicionales se han notificado de forma espontánea durante el uso poscomercialización de Fluzone de alta dosis, Fluzone o Fluzone tetravalente y pueden producirse en personas que reciben Fluzone de alta dosis tetravalente. Debido a que estos acontecimientos se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los acontecimientos adversos se incluyeron en función de uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de notificación o fuerza de evidencia para una relación causal con Fluzone de alta dosis, Fluzone o Fluzone tetravalente.

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Trombocitopenia, linfadenopatía
- *Trastornos del sistema inmunológico:* Anafilaxia, otras reacciones alérgicas/de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema)
- *Trastornos oculares:* Hiperemia ocular
- *Trastornos del sistema nervioso:* Síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluyendo encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis/neuropatía óptica, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- *Trastornos vasculares:* Vasculitis, vasodilatación
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Disnea, tos, sibilancias, opresión en la garganta, dolor orofaríngeo y rinorrea
- *Trastornos gastrointestinales:* Vómitos
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Síndrome de Stevens-Johnson
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* prurito, astenia/fatiga, dolor torácico, escalofríos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_04C153A2-E899-44B9-8C87-16D923BA7355 =

8.1 Embarazo Campo de usuario vault_nd_8105a56d-854f-4a35-b674-ac65815b9279 =

Fluzone de alta dosis tetravalente no está aprobado para su uso en personas <65 años. Existen datos humanos limitados sobre Fluzone de alta dosis y no hay datos de animales sobre Fluzone de alta dosis tetravalente para establecer si existe un riesgo asociado a la vacuna con el uso de Fluzone de alta dosis tetravalente en el embarazo.

8.2 Lactancia Campo de usuario vault_nd_772b1a99-2bcb-4a43-ab33-87d8bb3a40e9 =

Fluzone de alta dosis tetravalente no está aprobado para su uso en personas <65 años. No hay datos disponibles en humanos ni en animales para evaluar los efectos de Fluzone de alta dosis tetravalente sobre el lactante alimentado con leche materna ni sobre la producción/excreción de leche.

8.4 Uso pediátrico Campo de usuario vault_nd_9943950b-b7fc-44b7-9027-805b3ea2e175 =

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Fluzone de alta dosis tetravalente en niños menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico Campo de usuario vault_nd_3dda3f81-b0c9-4054-afcd-a104fc1fda12 =

La seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de Fluzone de alta dosis tetravalente se han evaluado en adultos de 65 años o más [ver *Reacciones Adversas (6.1)* y *Estudios Clínicos (14)*].

11 DESCRIPCIÓN CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_AE7ABFDA-ACF0-42B8-93CD-F4C23EC8E7FE =

Fluzone de alta dosis tetravalente para inyección intramuscular es una vacuna inactivada contra la gripe, preparada a partir de virus de la gripe propagados en huevos embrionados de pollo. El líquido alantoico que contiene virus se recoge e inactiva con formaldehído. El virus de la gripe se concentra y purifica en una solución lineal de gradiente de densidad de sacarosa utilizando una centrifugadora de flujo continuo. A continuación, el virus se modifica químicamente usando un tensoactivo no iónico, octilfenol etoxilato (Triton® X-100) y se produce un “virus fraccionado”. El virus fraccionado se purifica aún más y luego se suspende en solución isotónica de cloruro sódico tamponada con fosfato sódico. El proceso de Fluzone de alta dosis tetravalente utiliza un factor de concentración adicional después del paso de ultrafiltración para obtener una mayor concentración de antígenos de hemaglutinina (HA).

Fluzone de alta dosis tetravalente en suspensión inyectable es transparente y ligeramente opalescente.

No se utilizan antibióticos ni conservantes en la fabricación de Fluzone de alta dosis tetravalente.

La jeringa precargada de Fluzone de alta dosis tetravalente no se elabora con látex de caucho natural.

Fluzone de alta dosis tetravalente está estandarizada según los requisitos del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos y está formulada para contener HA de cada una de las cuatro cepas gripales siguientes recomendadas para la temporada gripal 2020-2021:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909 (H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (linaje B Yamagata) y B/Washington/02/2019 (linaje B Victoria). Las cantidades de HA y de otros componentes por dosis de vacuna se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2: Componentes de Fluzone de alta dosis tetravalente Campo de usuario vault_nd_22fb995b-0397-4824-92ab-994eed101c1 =

Componente	Cantidad (por dosis)
	Fluzone de alta dosis tetravalente Dosis de 0,7 ml
Principio activo: Virus de la gripe fraccionado, cepas inactivadas^a:	Total 240 mcg HA
A (H1N1)	60 mcg HA
A (H3N2)	60 mcg HA
B (linaje Victoria)	60 mcg HA
B (linaje Yamagata)	60 mcg HA
Otros:	
Solución isotónica de cloruro sódico tamponada con fosfato sódico	Cantidad suficiente ^b hasta el volumen adecuado
Formaldehído	≤140 mcg
Octilfenol etoxilato	≤350 mcg
Gelatina	Ninguno
Conservante	Ninguno

^a conforme a los requisitos del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS)

^b Cantidad suficiente

7 FARMACOLOGÍA CLÍNICA CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_42331B8B-CCBF-4AF9-8478-4E9A95797981 =

12.1 Mecanismo de acción Campo de usuario vault_nd_6c9ab51c-75ef-49b4-a9e8-ae3519fa4a97 =

La enfermedad gripal y sus complicaciones pueden producirse tras la infección por el virus de la gripe. La vigilancia global de los virus de la gripe identifica las variantes antigénicas anuales. Desde 1977, las variantes antigénicas de los virus de la gripe A (H1N1 y H3N2) y los virus de la gripe B han estado en circulación mundial. Los niveles específicos de títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IHA) después de la vacunación con vacunas con virus de la gripe inactivado no se han correlacionado con la protección contra la infección por el virus de la gripe. En algunos estudios en humanos, los valores de anticuerpos $\geq 1:40$ se han asociado a la

protección contra la gripe hasta en el 50 % de los participantes. (Ver referencias [Campo de usuario wcp2k_avpmt_avpmt_NRM_20070312_190424SNPH = 3](#) y [Campo de usuario wcp2k_avpmt_avpmt_NRM_20070312_190522SNPH = 4](#))

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la influenza confieren escasa protección o ninguna protección contra otro. 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. El desarrollo frecuente de variantes antigénicas a través de variaciones antigénicas menores es la base virológica para las epidemias estacionales y el motivo del cambio habitual de una o más cepas nuevas en la vacuna antigripal de cada año. Por lo tanto, las vacunas antigripales están estandarizadas para contener las hemagglutininas de las cepas del virus de la gripe que representan los virus de la gripe que probablemente circulan en EE. UU. durante la temporada de gripe.

Fluzone de alta dosis tetravalente estimula el sistema inmunitario para producir anticuerpos que ayudan a prevenir la gripe.

8 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_5B3A3C83-AC35-4700-A471-597270BF80DC =

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad Campo de usuario vault_nd_fea92e40-c537-4575-9d92-55b96a8b5c6d =

Fluzone de alta dosis tetravalente no ha sido evaluada para determinar el potencial carcinogénico ni mutagénico ni para el deterioro de la fertilidad.

9 ESTUDIOS CLÍNICOS CAMPO DE USUARIO VAULT_ND_08C6C76C-8E25-45BF-80BE-3F2E530617F1 =

14.1 Inmunogenicidad de Fluzone de alta dosis tetravalente en adultos de 65 años y más Campo de usuario vault_nd_ac35d862-3607-463d-8d35-157400dd5398 =

El Estudio 1 (NCT03282240, ver <http://clinicaltrials.gov>) fue un ensayo aleatorizado, con control activo, modificado y con doble enmascaramiento en adultos de 65 años y más realizado en EE. UU. El estudio comparó la seguridad e inmunogenicidad de Fluzone de alta dosis tetravalente con las de Fluzone de alta dosis. El objetivo fue demostrar la no inferioridad inmunológica de Fluzone de alta dosis tetravalente frente a Fluzone de alta dosis, según se evaluó mediante los valores medios geométricos (VMG) de anticuerpos de IHA el día 28 y las tasas de seroconversión a cepas comunes a las formulaciones de ambas vacunas, en función de los criterios preespecificados.

Un total de 2670 adultos a partir de 65 años fueron aleatorizados (4:1:1) para recibir una dosis de Fluzone de alta dosis tetravalente o una de dos formulaciones de Fluzone de alta dosis (una formulación contenía una cepa B del linaje Victoria [TIV-HD1] mientras que la otra contenía una cepa B del linaje Yamagata [TIV-HD2]).

Las mujeres representaron el 58,2 % de los participantes en el grupo de Fluzone de alta dosis tetravalente y el 57,4 % de los participantes en el grupo de Fluzone de alta dosis (TIV-HD1 y TIV-HD2, agrupados). La media de edad fue de 72,9 años (intervalo: de 65 a 100 años) en el

grupo con Fluzone de alta dosis tetravalente y la media de edad fue de 73,0 (intervalo: de 65 a 95 años) en el grupo de Fluzone de alta dosis. El porcentaje de sujetos de 75 años o más fue del 35,4 % en el grupo de Fluzone de alta dosis tetravalente y del 35,8 % en el grupo de Fluzone de alta dosis. La mayoría de los participantes fueron blancos (91,2 % y 89,7 %), seguidos de negros (6,8 % y 8,0 %) e hispanos (2,8 % y 2,6 %) en los grupos de Fluzone de alta dosis tetravalente y Fluzone de alta dosis, respectivamente.

Los resultados de inmunogenicidad del Estudio 1 se resumen en la Tabla 3 y en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 3: Estudio 1^a: Análisis de los anticuerpos IHA posteriores a la vacunación y análisis de la no inferioridad de Fluzone de alta dosis tetravalente frente a Fluzone de alta dosis, adultos de 65 años y más, grupo de análisis por protocolo

Cepa de la gripe	VMG			Cociente de VMG	Cumplieron los criterios de no inferioridad predefinidos ^c
	QIV-HD N ^b =1679-1680	TIV-HD1 ^c (B1 Victoria) N ^b =423	TIV-DH2 ^d (B2 Yamagata) N ^b =430	QIV-HD frente a TIV-HD (IC del 95 %)	
A (H1N1) ^f	312	374		0,83 (0,744; 0,932)	Sí
A (H3N2) ^f	563	594		0,95 (0,842; 1,066)	Sí
B1 (Victoria)	516	476	--	1,08 (0,958; 1,224)	Sí
B2 (Yamagata)	578	--	580	1,00 (0,881; 1,129)	Sí

^a NCT03282240

^b N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunológico enumerado.

^c TIV-HD1 contenía A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (B1, linaje Victoria)

^d TIV-HD2 contenía A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y B/Phuket/3073/2013 (B2, linaje Yamagata)

^e Criterio de no inferioridad predefinido para el cociente de VMG: el límite inferior del IC del 95 % del cociente de VMG (QIV-HD dividido entre TIV-TIV) es >0,667.

^f El grupo de TIV-HD agrupado incluye a los sujetos vacunados con TIV-HD1 o TIV-HD2 para la comparación de la cepa A.

Tabla 4: Estudio 1^a: Tasas de seroconversión y análisis de la no inferioridad de Fluzone de alta dosis tetravalente frente a Fluzone de alta dosis, adultos de 65 años o más, grupo de análisis por protocolo

Cepa de la gripe	Tasas de seroconversión (porcentaje) ^b	Diferencia de tasas de seroconversión	Cumplieron los criterios de no inferioridad
------------------	---	---------------------------------------	---

Sanofi Pasteur
522 Fluzone® de alta dosis tetravalente

	QIV-HD N ^c =1668-1669	TIV-HD1^d (B1 Victoria) N ^c =420-421	TIV-DH2^e (B2 Yamagata) N ^c =428	QIV-HD menos TIV-HD (IC del 95 %)	predefinidos^f
A (H1N1)^g	50,4	53,7		-3,27 (-7,37; 0,86)	Sí
A (H3N2)^g	49,8	50,5		-0,71 (-4,83; 3,42)	Sí
B1 (Victoria)	36,5	39,0	--	-2,41 (-7,66; 2,70)	Sí
B2 (Yamagata)	46,6	--	48,4	-1,75 (-7,04; 3,53)	Sí

^a NCT03282240

^b Tasas de seroconversión: Para sujetos con un valor previo a la vacunación <10 (1/dil), proporción de sujetos con un valor posterior a la vacunación ≥40 (1/dil) y para sujetos con un valor previo a la vacunación ≥10 (1/dil), proporción de sujetos con un incremento ≥cuatro veces desde el valor prevacunación hasta el valor posvacunación.

^c N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunológico enumerado.

^d TIV-HD1 contenía A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (B1, linaje Victoria).

^e TIV-HD2 contenía A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y B/Phuket/3073/2013 (B2, linaje Yamagata).

^f Criterio de no inferioridad predefinido para la seroconversión: el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia de las tasas de seroconversión (QIV-HD menos TIV-HD) es >-10 %.

^g El grupo de TIV-HD agrupado incluye a los sujetos vacunados con TIV-HD1 o TIV-HD2 para la comparación de la cepa A.

Fluzone de alta dosis tetravalente fue tan inmunógena como Fluzone de alta dosis para los VMG y las tasas de seroconversión para las cepas de gripe frecuentes. Fluzone de alta dosis tetravalente indujo una respuesta inmunitaria superior, basada en un criterio de superioridad preespecificado, con respecto a la cepa B adicional en comparación con la respuesta inmunitaria inducida por la formulación de Fluzone de alta dosis que no contenía la cepa B adicional.

14.2 Eficacia de Fluzone de alta dosis en adultos de 65 años y más

La eficacia de Fluzone de alta dosis (formulación trivalente) es relevante para Fluzone de alta dosis tetravalente, ya que ambas vacunas se fabrican de acuerdo con el mismo proceso y tienen composiciones solapadas.

El estudio 2 (NCT01427309) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y de eficacia posterior a la concesión de la autorización realizado en EE. UU. y Canadá en el que adultos de 65 años y más fueron aleatorizados (1:1) para recibir Fluzone de alta dosis o Fluzone. El estudio se llevó a cabo durante dos temporadas de gripe (2011-2012 y 2012-2013); el 53 % de los participantes incluidos en el primer año del estudio fueron reincluidos y realeatorizados en el segundo año. El conjunto de análisis por protocolo para las evaluaciones de la eficacia incluyó 15 892 receptores de Fluzone de alta dosis y 15 911 receptores de Fluzone. La mayoría (67 %) de los participantes del conjunto de análisis por protocolo para la eficacia tenían una o más afecciones concomitantes crónicas de alto riesgo.

En el conjunto de análisis por protocolo, las mujeres representaron el 57,2 % de los participantes del grupo de Fluzone de alta dosis y el 56,1 % de los participantes del grupo de Fluzone. En ambos grupos, la mediana de edad fue de 72,2 años (intervalo de 65 a 100 años). En general, la mayoría de los participantes del estudio eran de raza blanca (95 %); aproximadamente el 4 % de los participantes del estudio eran de raza negra y aproximadamente el 6 % notificó etnia hispana.

El criterio de valoración principal del estudio fue la aparición de gripe confirmada en laboratorio (determinada mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier tipo/subtipo de virus de la gripe en asociación con enfermedad pseudogripal (ESG), definida como la aparición de al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: dolor de garganta, tos, producción de esputo, sibilancias o dificultad para respirar; de forma concomitante con al menos uno de los siguientes signos o síntomas sistémicos: temperatura >99,0 °F, escalofríos, cansancio, cefalea o mialgia. Se monitorizó a los participantes por la aparición de una enfermedad respiratoria en vigilancia tanto activa como pasiva, desde 2 semanas después de la vacunación durante aproximadamente 7 meses. Tras un episodio de enfermedad respiratoria se recogieron muestras de hisopo nasofaríngeo para su análisis; se calcularon las tasas de ataque y la eficacia vacunal (ver Tabla 5).

Tabla 5: Estudio 2^a: Eficacia relativa contra la gripe confirmada en laboratorio^b Independientemente de la similitud con los componentes de la vacuna, asociados a la enfermedad seudogripal^c, Adultos de 65 años y más
Campo de usuario vault_nd_ef88315d-1244-4ee4-9e3b-a7f4bc755ad7 =

	Fluzone de alta dosis N ^d =15 892 n ^e (%)	Fluzone N ^d =15 911 n ^e (%)	Eficacia relativa % (IC del 95 %)
Cualquier tipo/subtipo^f	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5) ^g
Gripe A	190 (1,20)	249 (1,56)	23,6 (7,4; 37,1)
A (H1N1)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,0 (-159,9; 70,1)
A (H3N2)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,9 (5,4; 37,2)
Gripe B^h	37 (0,23)	51 (0,32)	27,4 (-13,1; 53,8)

^a NCT01427309

^b Confirmada en laboratorio: cultivo o reacción de polimerasa en cadena confirmada.

^c Aparición de al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: dolor de garganta, tos, producción de esputo, sibilancias o dificultad para respirar; de forma concomitante con al menos uno de los siguientes signos o síntomas sistémicos: temperatura >99,0 °F, escalofríos, cansancio, cefalea o mialgia.

^d N es el número de participantes vacunados en el conjunto de análisis por protocolo para las evaluaciones de la eficacia.

^e n es el número de participantes con enfermedad seudogripal definida por el protocolo con confirmación de laboratorio.

^f Criterio de valoración principal

^g Se cumplió el criterio de superioridad estadística especificado previamente para el criterio de valoración principal (límite inferior del IC bilateral del 95 % de la eficacia de la vacuna de Fluzone de alta dosis frente a Fluzone >9,1 %).

^h En el primer año del estudio, el componente de la gripe B de la vacuna y la mayoría de los casos de gripe B fueron del linaje Victoria; en el segundo año el componente de la gripe B de la vacuna y la mayoría de los casos de gripe B fueron del linaje Yamagata.

Un criterio de valoración secundario del estudio fue la aparición de gripe confirmada por cultivo causada por tipos/subtipos virales antigénicamente similares a los contenidos en las formulaciones de vacuna anuales correspondientes en asociación con una ESG definida por los

CDC, definida como la aparición de una temperatura >99,0 °F (>37,2 °C) con tos o dolor de garganta. La eficacia de Fluzone de alta dosis frente a Fluzone para este criterio de valoración fue del 51,1 % (IC del 95 %: 16,8; 72,0).

15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CAMPO DE USUARIO

VAULT_ND_F89B23FD-8DE7-494E-8818-F9499504E2DD =

Campo de usuario wcp2k_avpmt_avpmt_NRM_20110323_152714SNPH = 1 Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.

Campo de usuario wcp2k_avpmt_avpmt_NRM_20141027_152828SNPH = 2 Baxter, R, et al. Lack of Association of Guillain-Barré Syndrome with Vaccinations. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204.

Campo de usuario wcp2k_avpmt_avpmt_NRM_20070312_190424SNPH = 3 Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133-138.

Campo de usuario wcp2k_avpmt_avpmt_NRM_20070312_190522SNPH = 4 Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972;70:767-777.

16 SUMINSTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO CAMPO DE USUARIO

VAULT_ND_C5692D41-7DDA-451C-8182-9D74DF6BE83C =

16.1 Cómo se suministra Campo de usuario vault_nd_72d92db8-2899-4226-a70a-81246856a32b =

Jeringa precargada, de dosis única, sin aguja, 0,7 ml (NDC 49281-120-88) (no fabricada con látex de caucho natural). Suministrado en forma de caja de 10 (NDC 49281-120-65).

16.2 Almacenamiento y manejo Campo de usuario vault_nd_7a918b20-7c44-4d8b-8e7f-8c147708019a =

Almacenar Fluzone de alta dosis tetravalente refrigerada entre 2 °C y 8 °C (35 °F a 46 °F). NO CONGELAR. Desechar si la vacuna se ha congelado.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE Campo de usuario

VAULT_ND_b1360ebf-77b3-4933-90c7-661b4c995516 =

Véase la ficha técnica aprobada por la FDA (información para el paciente).

- Informe al paciente o al cuidador que Fluzone de alta dosis tetravalente contiene virus muertos y no puede provocar la gripe.

Sanofi Pasteur
522 Fluzone[®] de alta dosis tetravalente

- Fluzone de alta dosis tetravalente estimula el sistema inmunitario para producir anticuerpos que ayudan a proteger frente a la gripe.
- Indique que se recomienda la vacunación anual contra la gripe.
- Indique a los destinatarios de la vacuna y a los cuidadores que notifiquen las reacciones adversas a su profesional sanitario y/o al sistema de notificación de acontecimientos adversos de vacunas (VAERS).
- Proporcione la información sobre vacunas a los destinatarios o cuidadores, tal como se establece en la Ley Nacional de Lesiones por Vacunación Infantil de 1986 antes de cada vacunación. Estos materiales están disponibles de forma gratuita en el sitio web de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (www.cdc.gov/vaccines).

Fluzone es una marca registrada de Sanofi Pasteur Inc.

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

**Hoja de información al paciente
Fluzone[®] de alta dosis tetravalente
Vacuna contra la gripe**

Lea esta hoja de información antes de recibir la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente. Este resumen no pretende sustituir a una conversación con su profesional sanitario. Si tiene preguntas o desea más información, hable con su profesional sanitario.

¿Qué es la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente?

La vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente es una vacuna que ayuda a proteger contra la gripe.

La vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente es para personas de 65 años o más.

La vacunación con Fluzone de alta dosis tetravalente puede no proteger a todas las personas que reciben la vacuna.

¿Quién no debe recibir la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente?

No debe recibir la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente si:

- ha tenido una reacción alérgica grave a los huevos o productos del huevo.
- ha tenido una reacción alérgica grave después de recibir cualquier vacuna contra la gripe.
- tiene menos de 65 años de edad.

Informe a su profesional sanitario si tiene o ha tenido:

- síndrome de Guillain-Barré (debilidad muscular grave) tras recibir una vacuna contra la gripe.
- problemas con su sistema inmunitario, ya que puede reducir la respuesta inmunitaria.

¿Cómo se administra la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente?

La vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente es una inyección que se administra en el músculo del brazo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente?

Los efectos secundarios más frecuentes de la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente son:

- dolor, enrojecimiento e hinchazón en la zona de inyección
- dolor muscular
- cansancio
- cefalea

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente. Puede pedir a su profesional sanitario una lista de otros efectos secundarios que se encuentran disponibles para los profesionales sanitarios.

Sanofi Pasteur
522 Fluzone[®] de alta dosis tetravalente

Llame a su profesional sanitario para obtener asesoramiento sobre cualquier efecto secundario que le preocupe. Puede notificar efectos secundarios al sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS) en el 1-800-822-7967 o en <https://vaers.hhs.gov>.

¿Por qué debería recibir la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente en lugar de una vacuna antigripal tetravalente de dosis estándar?

Entre las personas de 65 años y más, Fluzone de alta dosis tetravalente generó una respuesta inmunitaria similar a la de Fluzone de alta dosis y se espera que ofrezca una mejor protección contra la gripe en comparación con las vacunas antigripales tetravalentes de dosis estándar.

¿Cuáles son los componentes de la vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente?

La vacuna Fluzone de alta dosis tetravalente contiene 4 cepas de virus de la gripe. No hay virus vivos de la gripe en Fluzone de alta dosis tetravalente. Fluzone de alta dosis tetravalente no puede provocar la gripe.

Los ingredientes inactivos incluyen formaldehído y octilfenol etoxilato.

Fabricado por: Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater, PA 18370 EE. UU.