

# FluQuadri™ Vacuna Antiinfluenza Tetravalente de virus fraccionados Tipos A y B Fórmula 2022

## FICHA TÉCNICA COMPLETA: INDICACIONES Y USO

FluQuadri™ (Vacuna Antiinfluenza Tetravalente) es una vacuna antiinfluenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de influenza tipos A y B contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

### DOSES Y ADMINISTRACIÓN

- Solo para uso intramuscular:

### Dosis de vacuna y calendario

Las dosis y el esquema de la vacuna FluQuadri se presentan en la **Tabla 1**. Antes de una vacunación, siempre consulte las recomendaciones anuales vigentes del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) respecto de la prevención y el control de las vacunas contra la influenza.

#### Tabla 1: Dosis y esquema para la vacuna FluQuadri

Edad	Estado de vacunación	Dosis	Calendario
De 6 meses a 35 meses	Personas no vacunadas previamente contra la influenza o cuyos antecedentes de vacunación no se conocen.	Dos dosis <sup>a</sup> , ya sea de 0,25 mL o de 0,5 mL	Las dosis se deben administrar, por lo menos, con 4 semanas de diferencia.
	Personas vacunadas previamente contra la influenza.	Una o dos dosis <sup>b</sup> , ya sean de 0,25 mL o de 0,5 mL <sup>a</sup>	Si se aplican dos dosis, se deben administrar, por lo menos, con 4 semanas de diferencia.
De 36 meses a 8 años	Personas no vacunadas previamente contra la influenza o cuyos antecedentes de vacunación no se conocen.	Dos dosis de 0,5 mL	Las dosis se deben administrar, por lo menos, con 4 semanas de diferencia.
	Personas vacunadas previamente contra la influenza.	Una o dos dosis <sup>b</sup> de 0,5 mL	Si se administran dos dosis, se deben administrar, por lo menos, con 4 semanas de diferencia.
A partir de 9 años	-	Una dosis de 0,5 mL	-

a El esquema se puede completar con dos dosis de 0,25 mL administradas con una diferencia  $\geq 4$  semanas, con dos dosis de 0,5 mL administradas con una diferencia de  $\geq 4$  semanas, o con una combinación de 2 dosis (de 0,25 mL o 0,5 mL) administradas con una diferencia  $\geq 4$  semanas.

b Para determinar si se requiere 1 o 2 dosis, consulte las recomendaciones anuales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización respecto de la prevención y el control de las vacunas contra la influenza.

“-” Indica que la información no se aplica.

### Administración

Inspeccionar FluQuadri visualmente para descartar la presencia de partículas o decoloración antes de la administración. Si se observa cualquiera de estas condiciones, no se debe aplicar la vacuna.

Antes de administrar una dosis de vacuna, agitar la jeringa prellenada.

Los lugares preferidos para la inyección intramuscular son la cara anterolateral del muslo en los bebés de 6 a 11 meses de edad, la cara anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si la masa muscular es la adecuada) en los niños de 12 a 35 meses de edad o el músculo deltoides en las personas a partir de los 36 meses de edad. La vacuna no se debe inyectar en los glúteos o donde pueda haber una inervación importante.

No administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

La vacuna FluQuadri no debe combinarse en el momento de la reconstitución ni mezclarse con ninguna otra vacuna. **PRESENTACIONES Y RECOMENDACIÓN DE VOLUMEN POR DOSIS** FluQuadri es una suspensión inyectable.

FluQuadri se comercializa en 2 presentaciones (vea la **Tabla 1** para las dosis y el esquema):

1) Jeringa monodosis prellenada (émbolo de la jeringa rosado), 0,25 mL, para niños de 6 a 35 meses de edad.

2) Jeringa monodosis prellenada (émbolo de la jeringa claro), 0,5 mL, a partir de los 6 meses de edad.

### CONTRAINDICACIONES

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna [vea **DESCRIPCIÓN**], como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

#### Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

#### Immunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri 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 FluQuadri puede no proteger a todos los receptores.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Experiencia en estudios clínicos

Como 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.

#### Niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de 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 de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad. En los niños de 6 a 35 meses de edad que reciben una dosis de 0,25 mL de FluQuadri en el estudio 1 (NCT01240746, consulte <http://clinicaltrials.gov>), las reacciones más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%)<sup>a</sup> o dolor a la palpación (54,1%)<sup>b</sup>, eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%)<sup>a</sup>, llanto anormal (41,2%)<sup>a</sup>, malestar general (38,1%)<sup>a</sup>, somnolencia (37,7%)<sup>a</sup>, pérdida del apetito (32,2%)<sup>a</sup>, migraña (26,7%)<sup>a</sup>, vómitos (14,8%)<sup>a</sup> y fiebre (14,2%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron migraña (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

a Evaluado en niños de 24 a 35 meses

b Evaluado en niños de 6 a 23 meses

#### Dosis de 0,5 mL de FluQuadri en niños de 6 a 35 meses

El estudio 2 (NCT02915302, consulte <http://clinicaltrials.gov>) fue un estudio aleatorizado, con enmascaramiento para el observador, de 2 grupos multicéntrico para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad, que se llevó a cabo en EE. UU. En este estudio, a 1950 niños de 6 a 35 meses se les asignó de forma aleatoria FluQuadri administrado en un volumen de 0,25 mL (grupo 1) o de 0,5 mL (grupo 2). En el caso de los participantes a los que se les recomendó recibir dos dosis de la vacuna contra la influenza según las pautas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, se administró la misma dosis 4 semanas después de la administración de la primera dosis. El conjunto de análisis de seguridad incluyó a 1941 participantes que recibieron, al menos, una dosis de la vacuna del estudio. De estos participantes, un 49,7% era de sexo femenino, un 74,3% era de raza caucásica, un 19,2% era de raza negra, un 6,5% pertenecía a otros grupos raciales y un 22,0% era de raza hispana o latina.

En la tabla 2, se resumen las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección declaradas mediante un cuestionario y que presentaron los niños de 6 a 35 meses con las dosis de 0,25 mL y 0,5 mL de FluQuadri, y que se informaron dentro de un plazo de 7 días tras la vacunación a través de diarios del paciente.

**Tabla 2. estudio 2<sup>b</sup>: Porcentaje de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas que presentaron los niños de 6 a 35 meses (conjunto de análisis de seguridad)<sup>b</sup> en un plazo de 7 días después de la vacunación**

	FluQuadri <sup>c, d</sup> (N <sup>b</sup> = 1223)			TIV-1 <sup>d, e</sup> (B Victoria) (N <sup>b</sup> = 310)			TIV-2 <sup>d, f</sup> (B Yamagata) (N <sup>b</sup> = 308)		
	Cualquiera (%)	Grado 2 <sup>a</sup> (%)	Grado 3 <sup>a</sup> (%)	Cualquiera (%)	Grado 2 <sup>a</sup> (%)	Grado 3 <sup>a</sup> (%)	Cualquiera (%)	Grado 2 <sup>a</sup> (%)	Grado 3 <sup>a</sup> (%)
<b>Reacciones adversas en el lugar de la inyección</b>									
<b>Dolor<sup>g</sup></b>	57,0	10,2	1,0	52,3	11,5	0,8	50,3	5,4	2,7
<b>Dolor a la palpación<sup>k</sup></b>	54,1	11,3	1,9	48,4	8,2	1,9	49,7	10,3	0,0
<b>Eritema</b>	37,3	1,5	0,2	32,9	1,0	0,0	33,3	1,0	0,0
<b>Hinchazón</b>	21,6	0,8	0,2	19,7	1,0	0,0	17,3	0,0	0,0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	Same								
<b>Fiebre [≥100,4°F]<sup>h</sup></b>	14,3	5,5	2,1	16,0	6,6	1,7	13,0	4,1	2,0
<b>Malestar general<sup>i</sup></b>	38,1	14,5	4,6	35,2	14,8	4,7	32,4	12,8	6,8
<b>Migraña<sup>j</sup></b>	26,7	6,6	1,9	26,6	9,4	1,6	25,0	6,8	2,7
<b>Dolor de cabeza<sup>l</sup></b>	8,9	2,5	0,6	9,4	3,9	0,0	12,2	4,7	0,0
<b>Irritabilidad<sup>k</sup></b>	54,0	26,4	3,2	52,8	20,1	3,1	53,5	22,9	2,8
<b>llanto anormal<sup>k</sup></b>	41,2	12,3	3,3	36,5	8,2	1,9	29,9	10,4	2,1
<b>Somnolencia<sup>k</sup></b>	37,7	8,4	1,3	32,1	3,8	0,6	31,9	5,6	0,7
<b>Pérdida del apetito<sup>k</sup></b>	32,3	9,1	1,8	33,3	5,7	1,9	25,0	8,3	0,7
<b>Vómitos<sup>k</sup></b>	14,8	6,2	1,0	11,3	4,4	0,6	13,9	6,3	0,0

a NCT02915302.

b El conjunto de análisis de seguridad incluye a todas las personas que recibieron, al menos, una dosis de la vacuna del estudio.

c Los participantes recibieron una o dos dosis de acuerdo con las recomendaciones del ACIP.

d N representa la cantidad de participantes en el conjunto de análisis de seguridad.

e Grado 3, dolor a la palpación en el lugar de la inyección; el niño llora cuando mueve la extremidad en donde se administró la inyección o el movimiento de esta extremidad se ve reducido; enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección:  $\geq 50$  mm; irritabilidad: insoluble; llanto anormal;  $\geq 3$  horas; somnolencia: el niño duerme la mayor parte del tiempo o le es difícil despertar; pérdida del apetito; el niño rechaza  $\geq 3$  instancias de alimentación o comidas, o bien se niega a recibir la mayoría de las comidas; fiebre:  $\geq 39,5$  °C (103,1 °F); vómitos:  $\geq 6$  episodios en 24 horas o se requiere hidratación parenteral.

f Fiebre medida por cualquier medio.

g La diferencia en la tasa de fiebre (grupo 1 menos grupo 2) fue de un 0,84% (IC del 95%: -2,13%; 3,80%), lo que cumple con el criterio de no inferioridad especificado anteriormente (el límite superior del IC del 95% bilateral de la diferencia en las tasas de fiebre es  $<5\%$ ). Se monitoreó a los participantes en busca de eventos adversos espontáneos y eventos adversos graves (EAG) durante los 28 días posteriores a la vacunación. Se informaron eventos adversos no graves espontáneos en 417 (44%) participantes del grupo 1 y 394 (40%) participantes del grupo 2. Los eventos adversos no graves espontáneos que se informaron con mayor frecuencia en ambos grupos fueron los tos y la 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.

**Adultos**  
En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de 18 años recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 570 receptores, la mitad con edades de entre 18 y 60 años y la otra mitad, de 61 años o más. En los adultos a partir de los 18 años, la reacción más frecuente ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fue dolor (47,4%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron migraña (15,8%), dolor de cabeza (15,8%) y malestar general (10,5%).

En el período de seguimiento, se produjeron dos eventos adversos graves, 1 (0,5%) en el grupo de FluQuadri y 1 (0,5%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

#### Adultos mayores

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de los 65 años de edad recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 receptores.

En los adultos a partir de los 65 años de edad y mayores, la reacción más frecuente ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fue dolor (32,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron migraña (18,3%), dolor de cabeza (13,4%) y malestar general (10,7%).

Se notificaron tres eventos adversos graves durante el período de seguimiento, 2 (0,9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0,4%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

#### Notificación de reacciones adversas

Debe indicarse a las personas que reciben la vacuna y a sus tutores que notifiquen cualquier reacción adversa o inusual a su médico.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri. Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en una base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- 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 encefalomyelitis 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/sofocons
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta

- 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:** vómitos

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con FluQuadri. Tampoco se conoce si FluQuadri puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada ni si puede afectar a la capacidad de reproducción. FluQuadri debe administrarse a una mujer embarazada solo si la necesidad es clara.

#### Lactancia

Se desconoce si FluQuadri se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, deben tomarse precauciones cuando se administra FluQuadri a una madre en período de lactancia.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de FluQuadri en niños menores de 6 meses de edad. Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de FluQuadri en niños de 6 meses a 8 años de edad. [vea **REACCIONES ADVERSAS Y ESTUDIOS CLÍNICOS**].

#### Uso geriátrico

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de FluQuadri en adultos a partir de los 65 años de edad. [vea **REACCIONES ADVERSAS Y ESTUDIOS CLÍNICOS**]. Las respuestas de anticuerpos a FluQuadri son menores en las personas a partir de los 65 años de edad que en los adultos más jóvenes.

### DESCRIPCIÓN

FluQuadri para inyección intramuscular es una vacuna antiinfluenza inactivada, preparada a partir de virus de la influenza propagados en huevos de gallina embrionarios. El líquido alantoideo que contiene el virus se recolecta e inactiva con formaldehído. El virus de la influenza se concentra y purifica en una solución de sacarosa con gradiente de densidad lineal usando una centrifuga de flujo continuo. Posteriormente, el virus se fracciona químicamente usando un tensoactivo no iónico, octilfenol etoxilado (Triton® X-100), para producir un "virus fraccionado". Posteriormente, el virus fraccionado se purifica y después se suspende en solución de cloruro de sodio isotónica amortiguada con fosfato de sodio. El proceso para la elaboración de FluQuadri emplea un factor de concentración adicional tras la etapa de ultrafiltración para obtener una mayor concentración de antígeno de hemaglutinina (HA). Los antígenos de las cuatro cepas incluidas en la vacuna se producen por separado y después se combinan para obtener la formulación tetravalente.

La suspensión inyectable FluQuadri es transparente y de color ligeramente opalescente.

No se emplean antibióticos ni conservantes en la elaboración de FluQuadri.

Las presentaciones de FluQuadri en jeringa prellenada no están elaboradas con látex natural. FluQuadri está normalizado conforme a los requisitos del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y está formulado para contener 60 microgramos (mcg) de HA por cada dosis de 0,5 mL en la proporción recomendada de 15 mcg de HA de cada una de las cuatro cepas de la influenza siguientes recomendadas para la estación de influenza del hemisferio sur de 2022: A/Victoria/2570/2019 (VR-215 [H1N1], A/Darwin/9/2021 SAN-010 [H3N2], B/Phuket/3073/2013 [B linaje Yamagata] y B/Michigan/01/2021 (cepa análoga a B/Austria/15594/2021, B linaje Victoria). Las cantidades de HA y de otros ingredientes por dosis de vacuna se enumeran en la **Tabla 3**.

#### Tabla 3: Ingredientes de FluQuadri

Ingredientes	Cantidad (por dosis)	
	FluQuadri dosis de 0,25 mL	FluQuadri dosis de 0,5 mL
<b>Principio activo: virus de la influenza fraccionados, cepas inactivadas<sup>a</sup>:</b>	30 mcg de HA en total	60 mcg de HA en total
A (H1N1)	7,5 mcg de HA	15 mcg de HA
A (H3N2)	7,5 mcg de HA	15 mcg de HA
B (linaje Victoria)	7,5 mcg de HA	15 mcg de HA
B (linaje Yamagata)	7,5 mcg de HA	15 mcg de HA
<b>Otros:</b>		
Solución de cloruro de sodio isotónica amortiguada con fosfato de sodio	C <sup>b</sup> hasta el volumen apropiado	C <sup>b</sup> hasta el volumen apropiado
Formaldehído	$\leq 50$ mcg	$\leq 100$ mcg
Octilfenol etoxilado	$\leq 125$ mcg	$\leq 250$ mcg
<b>Conservante</b>	Ninguno	Ninguno

a Según los requisitos del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS).

b Cantidad suficiente

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### Mecanismo de acción

La enfermedad de la influenza y sus complicaciones se presentan como consecuencia de la infección con el virus de la influenza. La vigilancia mundial de la influenza identifica anualmente las variantes antigénicas. Por ejemplo, desde 1977, se han encontrado variantes antigénicas de los virus de la influenza A (H1N1 y H3N2) y de los virus de

la influenza B en circulación por todo el mundo. Desde 2001, han estado en circulación simultánea dos linajes distintos de influenza B (linajes Victoria y Yamagata) por todo el mundo. La protección contra la infección del virus de la influenza no se ha correlacionado con un nivel específico de título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) postvacunación. No obstante, en algunos estudios en seres humanos, los títulos de anticuerpos  $\geq 1:40$  se han asociado a la enfermedad de la influenza hasta en un 50% de las personas. Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus influenza confieren poca o ninguna protección contra otro. Además, los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la influenza 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 introduce una o más cepas nuevas en la vacuna antiinfluenza de cada año. Por lo tanto, las vacunas antiinfluenza se normalizan para que contengan las hemaglutininas de las cepas de los virus de la influenza que es probable que circulen en la temporada siguiente.

Se recomienda la vacunación anual con la vacuna actual porque la inmunidad se reduce durante el año posterior a la vacunación y porque las cepas de los virus de la influenza en circulación cambian de un año a otro.

### TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### Carcinogénesis, mutagénesis, reducción de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico ni mutagénico de FluQuadri ni tampoco su efecto sobre la fertilidad.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

##### Inmunogenicidad de FluQuadri en niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU. se incluyó a 1419 niños de 6 a 35 meses de edad y a 2101 niños de 3 a 8 años de edad en el análisis de la inmunogenicidad por protocolo. Los participantes de 6 a 35 meses recibieron una o dos dosis de 0,25 mL y los participantes de 3 a 8 años recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas.

Los títulos medios geométricos (GMT) de anticuerpos de IH y el índice de seroconversión a los 28 días de la vacunación con FluQuadri fueron inferiores a los obtenidos tras cada TIV para las cuatro cepas, en base a los criterios previamente especificados (el límite inferior del IC del 95% bilateral del índice de los GMT [FluQuadri entre las TIV agrupadas para las cepas A, o la TIV que contiene la cepa B correspondiente] fue  $>0,66$  y el límite inferior del IC del 95% bilateral de la diferencia en los índices de seroconversión [FluQuadri menos las TIV agrupadas para las cepas A, o la TIV que contenía la cepa B correspondiente] fue  $>10\%$ ). Para la cepa A (H1N1), el índice de los GMT fue 1,03 [IC del 95%: 0,93; 1,14] y la diferencia en los índices de seroconversión fue 0,9% (IC del 95%: -0,9%; 3,0%). Para la cepa A (H3N2), el índice de los GMT fue 0,99 [IC del 95%: 0,91; 1,0



# FluQuadri™ Quadrivalent Influenza Vaccine Types A and B subvirion

## 2022 Formula

### FULL PRESCRIBING INFORMATION: INDICATIONS AND USAGE

FluQuadri™ (Quadrivalent Influenza Vaccine) is an inactivated quadrivalent influenza vaccine indicated for the prevention of influenza disease caused by influenza types A and B viruses contained in the vaccine.

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

### DOSE AND ADMINISTRATION

#### For intramuscular use only Dose and Schedule

The dose and schedule for FluQuadri are presented in **Table 1**.

Prior to vaccination, always refer to the current Advisory Committee on Immunization Practices annual recommendations on prevention and control of influenza vaccines.

**Table 1: Dose and Schedule for FluQuadri**

Age	Vaccination Status	Dose	Schedule
6 months through 35 months	Not previously vaccinated with influenza vaccine or unknown vaccination history	Two doses <sup>a</sup> , either 0.25 mL or 0.5 mL	Administer at least 4 weeks apart
	Previously vaccinated with influenza vaccine	One or two doses <sup>b</sup> , either 0.25 mL or 0.5 mL <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	If two doses, administer at least 4 weeks apart
9 years and older	-	One 0.5 mL dose	-

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

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

“-” Indicates information is not applicable

### Administration

Inject FluQuadri visually for particulate matter and/or discoloration prior to administration. If either of these conditions exist, the vaccine should not be administered.

Before administering a dose of vaccine, shake the prefilled syringe.

The preferred sites for intramuscular injection are the anterolateral aspect of the thigh in infants 6 months through 11 months of age, the anterolateral aspect of the thigh (or the deltoid muscle if muscle mass is adequate) in persons 12 months through 35 months of age, or the deltoid muscle in persons ≥36 months of age. The vaccine should not be injected into the gluteal area or areas where there may be a major nerve trunk.

Do not administer this product intravenously, intradermally, or subcutaneously.

FluQuadri vaccine should not be combined through reconstitution or mixed with any other vaccine.

### DOSE FORMS AND STRENGTHS

FluQuadri is a suspension for injection.

FluQuadri is supplied in 2 presentations (see **Table 1** for Dose and Schedule):

- 1) Prefilled single-dose syringe (pink syringe plunger rod), 0.25 mL, for persons 6 months through 35 months of age.
- 2) Prefilled single-dose syringe (clear syringe plunger rod), 0.5 mL, for persons 6 months of age and older.

### CONTRAINDICATIONS

A 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 is a contraindication to administration of FluQuadri.

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### Guillain-Barré Syndrome

Recurrence of Guillain-Barré syndrome (GBS) has been temporally associated with administration of influenza vaccine. If GBS has occurred within 6 weeks of previous influenza vaccination, the decision to give FluQuadri should be based on careful consideration of the potential benefits and risks.

#### Preventing and Managing Allergic Reactions

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

#### Altered Immunocompetence

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

#### Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with FluQuadri may not protect all recipients.

### ADVERSE REACTIONS

#### Clinical Trials Experience

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

#### Children 6 Months through 8 Years of Age

In a multi-center study conducted in the US, children 6 months through 35 months of age received one or two 0.25 mL doses of either FluQuadri or one of two formulations of a comparator trivalent influenza vaccine (TIV-1 or TIV-2), and children 3 years through 8 years of age received one or two 0.5 mL doses of either FluQuadri, TIV-1, or TIV-2. Each of the trivalent formulations contained an influenza type B virus that corresponded to one of the two type B viruses in FluQuadri (a type B virus of the Victoria lineage or a type B virus of the Yamagata lineage). For participants who received two doses, the doses were administered approximately 4 weeks apart. The safety analysis set included 1841 children 6 months through 35 months of age and 2506 children 3 years through 8 years of age. In children 6 months through 35 months of age receiving a 0.25-mL dose of FluQuadri in Study 1 (NCT01240746, see <http://clinicaltrials.gov>), the most common (≥10%) injection-site reactions were pain (57.0%) or tenderness (54.1%), erythema (37.3%), and swelling (21.6%); the most common solicited systemic

adverse reactions were irritability (54.0%), abnormal crying (41.2%), malaise (38.1%), drowsiness (37.7%), appetite loss (32.3%), myalgia (26.7%), vomiting (14.8%), and fever (14.3%). In children 3 years through 8 years of age, the most common (≥10%) injection-site reactions were pain (66.6%), erythema (34.1%), and swelling (24.8%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (38.6%), malaise (31.9%), and headache (23.1%).

a Assessed in children 24 months through 35 months of age

b Assessed in children 6 months through 23 months of age

During the 28 days following vaccination, a total of 16 (0.6%) recipients in the FluQuadri 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; no deaths occurred. Throughout the study period, a total of 41 (1.4%) recipients in the FluQuadri group, 7 (1.0%) recipients in the TIV-1 group, and 14 (1.9%) recipients in the TIV-2 group, experienced at least one SAE. Three SAEs were considered to be possibly related to vaccination: group in a FluQuadri recipient and 2 episodes of febrile seizure, 1 each in a TIV-1 recipient and a TIV-2 recipient. One death occurred in the TIV-1 group (a drowning 43 days post-vaccination).

#### 0.5 mL Dose of FluQuadri in Children 6 Months through 35 Months of Age

Study 2 (NCT02915302 see <http://clinicaltrials.gov>) 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 FluQuadri 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 1 dose of study vaccine. Of these participants, 49.7% were female, 74.3% were Caucasian, 19.2% were Black, 6.5% were of other racial groups, and 22.0% were Hispanic/Latino.

Table 2 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 FluQuadri in children 6 months through 35 months of age.

**Table 2: Study 2<sup>a</sup>: Percentage of Solicited Injection-site and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination in Children 6 Months Through 35 Months of Age (Safety Analysis Set)<sup>b</sup>**

	FluQuadri <sup>c</sup> , d (N# = 1223)			TIV-1 <sup>d</sup> , e (B Victoria) (N# = 310)			TIV-2 <sup>d</sup> , f (B Yamagata) (N# = 308)		
	Any (%)	Grade 2 <sup>h</sup> (%)	Grade 3 <sup>h</sup> (%)	Any (%)	Grade 2 <sup>h</sup> (%)	Grade 3 <sup>h</sup> (%)	Any (%)	Grade 2 <sup>h</sup> (%)	Grade 3 <sup>h</sup> (%)
<b>Injection-site adverse reactions</b>									
Pain <sup>j</sup>	57.0	10.2	1.0	52.3	11.5	0.8	50.3	5.4	2.7
Tenderness <sup>k</sup>	54.1	11.3	1.9	48.4	8.2	1.9	49.7	10.3	0.0
Erythema	37.3	1.5	0.2	32.9	1.0	0.0	33.3	1.0	0.0
Swelling	21.6	0.8	0.2	19.7	1.0	0.0	17.3	0.0	0.0
<b>Systemic adverse reactions</b>									
Fever (≥100.4°F) <sup>l</sup>	14.3	5.5	2.1	16.0	6.6	1.7	13.0	4.1	2.0
Malaise <sup>l</sup>	38.1	14.5	4.6	35.2	14.8	4.7	32.4	12.8	6.8
Myalgia <sup>l</sup>	26.7	6.6	1.9	26.6	9.4	1.6	25.0	6.8	2.7
Headache <sup>l</sup>	8.9	2.5	0.6	9.4	3.9	0.0	12.2	4.7	0.0
Irritability <sup>k</sup>	54.0	26.4	3.2	52.8	20.1	3.1	53.5	22.9	2.8
Crying abnormal <sup>k</sup>	41.2	12.3	3.3	36.5	8.2	1.9	29.9	10.4	2.1
Drowsiness <sup>k</sup>	37.7	8.4	1.3	32.1	3.8	0.6	31.9	5.6	0.7
Appetite loss <sup>k</sup>	32.3	9.1	1.8	33.3	5.7	1.9	25.0	8.3	0.7
Vomiting <sup>k</sup>	14.8	6.2	1.0	11.3	4.4	0.6	13.9	6.3	0.0

a NCT02915302

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 ACP 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

In a multi-center trial conducted in the US, adults 18 years of age and older received one dose of either FluQuadri or one of two formulations of comparator trivalent influenza vaccine (TIV-1 or TIV-2). Each of the trivalent formulations contained an influenza type B virus that corresponded to one of the two type B viruses in FluQuadri (a type B virus of the Victoria lineage or a type B virus of the Yamagata lineage). The safety analysis set included 570 recipients, half aged 18-60 years and half aged 61 years or older.

In adults 18 years and older, the most common (≥10%) injection-site reaction was pain (47.4%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (23.7%), headache (15.8%), and malaise (10.5%).

In the follow-up period, there were two SAEs, 1 (0.5%) in the FluQuadri group and 1 (0.5%) in the TIV-2 group. No deaths were reported during the trial period.

#### Geriatric Adults

In a multi-center trial conducted in the US, adults 65 years of age and older received one dose of either FluQuadri, or one of two formulations of comparator trivalent influenza vaccine (TIV-1 or TIV-2). Each of the trivalent formulations contained an influenza type B virus that corresponded to one of the two type B viruses in FluQuadri (a type B virus of the Victoria lineage or a type B virus of the Yamagata lineage). The safety analysis set included 675 recipients.

In adults 65 years of age and older, the most common (≥10%) injection-site reaction was pain (32.8%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (18.3%), headache (13.4%), and malaise (10.7%). Three SAEs were reported during the follow-up period, 2 (0.9%) in the TIV-1 group and 1 (0.4%) in the TIV-2 group. No deaths were reported during the trial period.

### Reporting adverse reactions

Persons who receive the vaccine and their guardians should be instructed to report any adverse or unusual reaction to their healthcare provider.

### Post-Marketing Experience

Currently, there are no post-marketing data available for FluQuadri vaccine.

The following events have been spontaneously reported during the post-approval use of the trivalent formulation of Fluzone. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure. Adverse events were included based on one or more of the following factors: severity, frequency of reporting, or strength of evidence for a causal relationship to Fluzone.

- **Blood and Lymphatic System Disorders:** Thrombocytopenia, lymphadenopathy
- **Immune System Disorders:** Anaphylaxis, other allergic/hypersensitivity reactions (including urticaria, angioedema)
- **Eye Disorders:** Ocular hyperemia
- **Nervous System Disorders:** Guillain-Barré syndrome (GBS), convulsions, febrile convulsions, myelitis (including encephalomyelitis and transverse myelitis), facial palsy (Bell's palsy), optic neuritis/neuropathy, brachial neuritis, syncope (shortly after vaccination), dizziness, paresthesia
- **Vascular Disorders:** Vasculitis, vasodilation/flushing
- **Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:** Dyspnea, pharyngitis, rhinitis, cough, wheezing, throat tightness
- **Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:** Stevens-Johnson syndrome
- **General Disorders and Administration Site Conditions:** Pruritus, asthenia/fatigue, pain in extremities, chest pain
- **Gastrointestinal Disorders:** Vomiting

### DRUG INTERACTIONS

Data evaluating the concomitant administration of FluQuadri with other vaccines are not available.

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with FluQuadri. It is also not known whether FluQuadri can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. FluQuadri should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

#### Nursing Mothers

It is not known whether FluQuadri is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when FluQuadri is administered to a nursing woman.

#### Pediatric Use

Safety and effectiveness of FluQuadri in children below the age of 6 months have not been established. Safety and immunogenicity of FluQuadri was evaluated in children 6 months through 8 years of age. [See **ADVERSE REACTIONS** and **CLINICAL STUDIES**.]

#### Geriatric Use

Safety and immunogenicity of FluQuadri was evaluated in adults 65 years of age and older. [See **ADVERSE REACTIONS** and **CLINICAL STUDIES**.] Antibody responses to FluQuadri are lower in persons ≥65 years of age than in younger adults.

### DESCRIPTION

FluQuadri for intramuscular injection is an inactivated influenza vaccine, prepared from influenza viruses propagated in embryonated chicken eggs. The virus-containing allantoic fluid is harvested and inactivated with formaldehyde. Influenza virus is concentrated and purified in a linear sucrose density gradient solution using a continuous flow centrifuge. The virus is then chemically disrupted using a non-ionic surfactant, octylphenol ethoxylate (Triton® X-100), producing a "split virus". The split virus is further purified and then suspended in sodium phosphate-buffered isotonic sodium chloride solution. The FluQuadri process uses an additional concentration factor after the ultrafiltration step in order to obtain a higher hemagglutinin (HA) antigen concentration. Antigens from the four strains included in the vaccine are produced separately and then combined to make the quadrivalent formulation.

FluQuadri suspension for injection is clear and slightly opalescent in color.

Neither antibiotics nor preservatives are used in the manufacture of FluQuadri.

The FluQuadri prefilled syringe presentations are not made with natural rubber latex.

FluQuadri is standardized according to United States Public Health Service requirements and is formulated to contain 60 micrograms (mcg) HA per 0.5 mL dose in the recommended ratio of 15 mcg HA of each of the following four influenza strains recommended for the 2022 Southern Hemisphere influenza season: A/Victoria/2570/2019 (IVR-215 (H1N1), A/Darwin/9/2021 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage), and B/Michigan/01/2021 (a B/Austria/1359417/2021-like virus, B Victoria lineage). The amounts of HA and other ingredients per dose of vaccine are listed in **Table 3**.

**Table 3: FluQuadri Ingredients**

Ingredient	Quantity (per dose)	
	FluQuadri 0.25 mL Dose	FluQuadri 0.5 mL Dose
<b>Active Substance: Split influenza virus, inactivated strains<sup>a</sup>:</b>	30 mcg HA total	60 mcg HA total
A (H1N1)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
A (H3N2)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
B/Victoria lineage)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
B/(Yamagata lineage)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
<b>Other:</b>		
Sodium phosphate-buffered isotonic sodium chloride solution	QS <sup>b</sup> to appropriate volume	QS <sup>b</sup> to appropriate volume
Formaldehyde	≤50 mcg	≤100 mcg
Octylphenol ethoxylate	≤125 mcg	≤250 mcg
<b>Preservative</b>	None	None

a per United States Public Health Service (USPHS) requirement

b Quantity Sufficient

### CLINICAL PHARMACOLOGY

#### Mechanism of Action

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

Antibodies against one influenza virus type or subtype confer limited or no protection against another. Furthermore, antibodies to one antigenic variant of influenza virus might not protect against a new antigenic variant of the same type or subtype. Frequent development of antigenic variants through antigenic drift is the virologic basis for seasonal epidemics and the reason for the usual change of one or more new strains in each year's influenza vaccine. Therefore, influenza vaccines are standardized to contain the hemagglutinins of influenza virus strains representing the influenza viruses likely to be circulating in the next season.

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

### NON-CLINICAL TOXICOLOGY

#### Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

FluQuadri has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential or for impairment of fertility.

### CLINICAL STUDIES

#### Immunogenicity of FluQuadri in Children 6 Months through 8 Years of Age

In a multi-center study conducted in the US, 1419 children 6 months through 35 months of age and 2101 children 3 years through 8 years of age were included in the per-protocol immunogenicity analysis. Participants 6 months through 35 months of age received one or two 0.25 mL doses and participants 3 years through 8 years of age received one or two 0.5 mL doses of FluQuadri, TIV-1, or TIV-2. For participants who received two doses, the doses were administered approximately 4 weeks apart. HI antibody geometric mean titers (GMTs) and seroconversion rates 28 days following vaccination with FluQuadri were non-inferior to those following each TIV for all four strains, based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of GMTs [FluQuadri divided by pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was >0.66 and the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference in seroconversion rates [FluQuadri minus pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was >10%). For strain A (H1N1), the GMT ratio was 1.03 (95% CI: 0.93; 1.14) and the difference of seroconversion rates was 0.9% (95% CI: -0.9%; 3.0%). For strain A (H3N2), the GMT ratio was 0.99 (95% CI: 0.91; 1.08) and the difference of seroconversion rates was 3.8% (95% CI: 1.4%; 6.3%). For strain B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), the GMT ratio was 1.34 (95% CI: 1.20; 1.50) and the difference of seroconversion rates was 10.7% (95% CI: 6.4%; 15.1%). For strain B/Florida/04/2006 (B Yamagata), the GMT ratio was 1.06 (95% CI: 0.94; 1.18) and the difference of seroconversion rates was 2.0% (95% CI: -2.2%; 6.4%). Non-inferiority immunogenicity criteria based on HI antibody GMTs and seroconversion rates were also met when age subgroups (6 months to <36 months and 3 years to <9 years) were examined.

In addition, HI antibody GMTs and seroconversion rates following FluQuadri were higher than those following TIV for the B strain not contained in each respective TIV based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of the GMTs [FluQuadri divided by TIV] >1.5 for each B strain in FluQuadri compared with the corresponding B strain not contained in each TIV and the lower limit of the two 2-sided 95% CI of the difference of the seroconversion rates [FluQuadri minus TIV] >10% for each B strain in FluQuadri compared with the corresponding B strain not contained in each TIV).

#### Immunogenicity of the 0.5 mL Dose of FluQuadri in Children 6 Months through 35 Months of Age

In Study 2 (NCT02915302) [see Adverse Reactions (6.1)], 1027 children, 6 months through 35 months of age, were included in the per-protocol immunogenicity analysis. The distribution of demographic characteristics was similar to that of the safety analysis set [see Adverse Reactions (6.1)].

In this study, children 6 months through 35 months of age received one or two doses of either 0.25 mL or 0.5 mL of FluQuadri. Non-inferiority of the 0.5 mL dose(s) relative to the 0.25 mL dose(s) of FluQuadri was demonstrated for all four strains based on pre-specified criteria (lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of GMTs between groups >0.667; lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference in seroconversion rates >10%).

GMT ratios (GMT0.5-mL dose divided by GMT0.25-mL dose) for the A/H1N1, A/H3N2, B Victoria lineage, and B Yamagata lineage strains were 1.42 (95% CI: 1.16; 1.74), 1.48 (95% CI: 1.21; 1.82), 1.33 (95% CI: 1.09; 1.62), and 1.41 (95% CI: 1.17; 1.70), respectively. Seroconversion rate (SCR) differences (SCR0.5-mL dose minus SCR0.25-mL dose) for the A/H1N1, A/H3N2, B Victoria lineage, and B Yamagata lineage strains were 4.6% (95% CI: -0.4%; 9.6%), 5.1% (95% CI: 0.4%; 9.8%), 1.3% (95% CI: -2.9%; 5.6%), and 2.6% (95% CI: -1.4%; 6.5%).

#### Immunogenicity of FluQuadri in Adults ≥18 Years of Age

In a multi-center study conducted in the US, 565 adults 18 years of age and older who had received one dose of FluQuadri, TIV-1, or TIV-