

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar Flublok® de forma segura y eficaz. Ver la información de prescripción completa de Flublok.

Flublok® (Vacuna contra la Influenza)

Inyección para uso intramuscular Fórmula 2024-2025

Aprobación inicial en EE. UU.: 2013

INDICACIONES Y USO

Flublok es una vacuna indicada para inmunización activa para la prevención de la enfermedad causada por los subtipos del virus de la influenza A y del virus de la influenza B representados por los antígenos contenidos en la vacuna. Flublok está aprobada para uso en personas de 18 años o más. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intramuscular (0.5 ml). (2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Flublok es una inyección, una dosis única es de 0.5 ml. (3)

CONTRAINDICACIONES

- No administrar Flublok a ninguna persona con antecedentes de reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxia) a cualquiera de los componentes de la vacuna. (4, 6.2, 11)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Debe haber disponible de forma inmediata un tratamiento médico adecuado para tratar posibles reacciones anafilácticas tras la administración de Flublok. (5.1)
- Si se ha producido el síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a la recepción de una vacuna contra la influenza previa, la decisión de administrar Flublok debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

- En adultos de 18 a 49 años, la reacción adversa en el punto de inyección más frecuente (10%) fue dolor (37%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes (10%) fueron dolor de cabeza (15%), fatiga (15%) y dolor muscular (11%). (6.1)
- En adultos de 50 a 64 años, la reacción adversa en el punto de inyección más frecuente (10%) fue dolor (32%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes (10%) fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (13%) y dolor muscular (11%). (6.1)
- En adultos de 65 años o más, la reacción adversa en el punto de inyección más frecuente (10%) fue dolor (19%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes (10%) fueron fatiga (13%) y dolor de cabeza (10%). (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Sanofi Pasteur Inc. al (1-800-822-2463 (1-800-Vaccine) o con el VAERS al 1-800-822-7967 o en

www.vaers.hhs.gov.

Vea el punto 17 para la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Revisado: 10/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

- INDICACIONES Y USO
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - Dosificación
 - Administración
- FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - Manejo de las reacciones alérgicas
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Inmunocompetencia alterada
 - Limitaciones de la eficacia de la vacuna
 - Síncope
- REACCIONES ADVERSAS
 - Experiencia en ensayos clínicos
 - Experiencia postcomercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Eficacia contra la influenza confirmada por laboratorio

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Modo de suministro
- Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se listan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Flublok es una vacuna indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad causada por los subtipos del virus de la influenza A y el virus de la influenza B representados por los antígenos contenidos en la vacuna. Flublok está aprobada para uso en personas de 18 años o más.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intramuscular.

2.1 Dosificación

Administrar Flublok en una dosis única de 0.5 ml.

2.2 Administración

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y decoloración. Si existe alguna de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Invierta suavemente la jeringa precargada antes de colocar una aguja estéril.

Administrar la dosis intramuscularmente.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Flublok es una inyección. Una dosis única es de 0.5 ml.

4 CONTRAINDICACIONES

No administrar Flublok a ninguna persona con antecedentes de reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna. [Véase Experiencia postcomercialización (6.2) y Descripción (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Manejo de las reacciones alérgicas

Debe haber disponible un tratamiento médico adecuado inmediatamente para tratar posibles reacciones anafilácticas tras la administración de Flublok.

5.2 Síndrome de Guillain-Barré

Si se ha producido SGB en las 6 semanas siguientes a la recepción de una vacuna contra la influenza previa, la decisión de administrar Flublok debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales. La vacuna contra la influenza porcina de 1976 se asoció a un aumento de la frecuencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB). Las pruebas de una relación causal del SGB con otras vacunas contra la influenza no son concluyentes; si existe un exceso de riesgo, probablemente sea levemente superior a un caso adicional por cada 1 millón de personas vacunadas.

5.3 Inmunocompetencia alterada

Si se administra Flublok a individuos inmunocomprometidos, incluidas las personas que reciben terapia inmunosupresora, la respuesta inmunitaria puede verse disminuida.

5.4 Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que la vacunación con Flublok no proteja a todos los vacunados.

5.5 Síncope

Se ha reportado síncope (desmayo) tras la vacunación con Flublok. Debería haber procedimientos establecidos para evitar lesiones por desmayo.

6 REACCIONES ADVERSAS

En adultos de 18 a 49 años, la reacción adversa en el punto de inyección más frecuente (10%) fue dolor (37%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes (10%) fueron dolor de cabeza (15%), fatiga (15%) y dolor muscular (11%). (6.1)

En adultos de 50 a 64 años, la reacción adversa en el punto de inyección más frecuente (10%) fue dolor (32%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes (10%) fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (13%) y dolor muscular (11%). (6.1)

En adultos de 65 años o más, la reacción adversa en el punto de inyección más frecuente (10%) fue dolor (19%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes (10%) fueron fatiga (13%) y dolor de cabeza (10%). (6.1)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. La experiencia de seguridad con la Flublok cuadrivalente es relevante para Flublok porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes.

Flublok

Flublok se ha administrado a 2497 adultos de 18 a 49 años, 972 adultos de 50 a 64 años y 1078 adultos de 65 años o más, y se han recogido datos sobre su seguridad en cinco ensayos clínicos aleatorizados, de control con placebo o de control activo. Se presentan datos de seguridad clínica de Flublok procedentes de cuatro ensayos clínicos (Estudios 1, 2, 3 y 4). Se presentan los datos de un ensayo controlado con placebo en adultos de 18 a 49 años de edad (Estudio 1), seguidos de los datos agrupados según el grupo etario de los Estudios 2 y 4 (adultos de 50 a 64 años de edad) y los Estudios 3 y 4 (adultos de 65 años o más).

No se presentan los datos de reactogenicidad de un pequeño ensayo de fase 2 (Estudio 5) en adultos de 18 a 49 años de edad, 153 de los cuales recibieron Flublok de 135 mcg. Sin embargo, los sujetos del Estudio 5 se incluyen en la descripción de muertes y eventos adversos graves (EAG). En todos los estudios se solicitaron reacciones adversas locales (en el punto de inyección) y sistémicas con el uso de un ayudante memoria durante los 7 días siguientes a la vacunación, y se recogieron reacciones adversas no solicitadas durante los 28-30 días posteriores a la vacunación. En los estudios 1-3 y 5, los EAG se recogieron durante los 6 meses posteriores a la vacunación mediante una visita clínica o seguimiento por teléfono en el Día 28, seguimiento por teléfono en el Día 180, o mediante reporte espontáneo. El estudio 4 recogió los EAG durante los 30 días siguientes a la recepción de la vacuna. El estudio 4 también solicitó activamente reacciones comunes preespecificadas de hipersensibilidad durante los 30 días siguientes a la recepción de la vacuna como el resultado primario.

El estudio 1 (NCT00539981) incluyó a 4648 sujetos de 18 a 49 años de edad para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir Flublok (n=2344) o placebo (n=2304) (ver *Estudios clínicos [14.1]*).

El estudio 2 (NCT00539864) incluyó 602 sujetos de 50 a 64 años de edad para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir Flublok (n=300) u otra vacuna contra la influenza trivalente autorizada en EE. UU. (Fluzone, fabricada por Sanofi Pasteur, Inc.) como control activo (n=302).

El estudio 3 (NCT00395174) incluyó a 869 sujetos de 65 años o más para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir Flublok (n=436) u otra vacuna contra la influenza trivalente autorizada en EE. UU. (Fluzone) como control activo (n=433).

El estudio 4 (NCT01825200) incluyó a 2627 sujetos de 50 años o más para el análisis de seguridad, aleatorizados para recibir Flublok (n=1314) u otra vacuna contra la influenza trivalente autorizada en EE. UU. (Afluria, fabricada por bioCSLPty Ltd.) como control activo (n=1313). Entre los sujetos de 50 a 64 años de edad, 672 recibieron Flublok y 665 recibieron Afluria. Entre los sujetos de 65 años o más, 642 recibieron Flublok y 648 recibieron Afluria.

En un ensayo clínico de adultos de 18-49 años de edad (Estudio 1, Tabla 1), la edad media de los participantes fue de 32.5 años, el 59% eran mujeres y el 67% caucásicos (ver *Estudios clínicos [14.1]*).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas solicitadas en el punto de inyección local y reacciones adversas sistémicas en los 7 días siguientes a la administración de Flublok o placebo en adultos de 18-49 años de edad, estudio 1, cohorte total de vacunados^{†‡}

Local	Flublok N=2272			Placebo N=2231		
	Cualquiera	Mod [§]	Gra [§]	Cualquiera	Mod [§]	Gra [§]
Dolor	37	2	<1	8	<1	<1
Enrojecimiento	4	<1	<1	2	<1	<1
Hinchazón	3	<1	<1	2	<1	<1
Moretones	3	<1	<1	3	<1	<1
Sistémica	%			%		
Dolor de cabeza	15	3	<1	16	3	<1
Fatiga	15	3	<1	14	3	<1
Dolor muscular	11	2	<1	7	<1	<1
Náuseas	6	1	<1	5	1	<1
Dolor articular	4	<1	<1	4	<1	<1
Escalofríos	3	<1	<1	3	<1	<1
Fiebre [¶]	<1	<1	<1	<1	<1	<1

NOTA: Datos basados en la respuesta más grave reportada por los sujetos. Los resultados del 1% se indican con el porcentaje entero más próximo; los resultados de >0 pero <1% se indican como <1%.

[†]La Cohorte Total de Vacunados se define como todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio según el tratamiento realmente recibido y que proporcionaron datos.

[‡]El estudio 1 está registrado como NCT00539981 en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos.

[§]Denominadores para el Estudio 1: El número total de sujetos inscritos, aleatorizados y vacunados fue de 2344 en el grupo Flublok y 2304 en el grupo placebo. Para todas las categorías excepto fiebre, el número de sujetos con valores perdidos fue de 72 en el grupo Flublok y de 73 en el grupo Placebo por lo que estos denominadores son 2272 y 2231 respectivamente. En fiebre, faltaron datos de 89 receptores de Flublok y 104 de Placebo, por lo que estos denominadores fueron 2255 y 2200 respectivamente.

[¶]Moderado = lo padecía, y era lo suficientemente intenso como para impedir una parte importante de las actividades habituales; Grave = lo padecía, e impedía la mayoría o la totalidad de las actividades normales, o tenía que acudir al médico para que le recetara medicamentos.

^{¶¶}Fiebre definida como 100.4°F (38°C). Leve (100.4° a <101.1°F); Moderada (101.2°F a <102.2°F); Grave (102.2°F)

A lo largo de tres ensayos clínicos (Estudios 2-4, Tablas 2 y 3), un total de 2050 adultos de 50 años o más recibieron Flublok y 2048 recibieron una vacuna contra la influenza trivalente inactivada (IV3) de comparación autorizada en EE. UU. La edad media de los participantes en el estudio Flublok era de 65 años; el 56% eran mujeres y el 80% caucásicos.

La incidencia de reactogenicidad solicitada difirió entre los adultos de 50 a 64 años de edad y los adultos de 65 años o más. Por lo tanto, los datos de los Estudios 2, 3 y 4 se agruparon según el grupo etario y se presentan por separado (Tablas 2 y 3).

La mayoría de las reacciones adversas en ambos grupos de edad fueron de gravedad leve.

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas solicitadas en el punto de inyección local y reacciones adversas sistémicas en los 7 días siguientes a la administración de Flublok o de la vacuna de comparación en adultos de 50-64 años de edad, estudios 2 y 4, cohorte total de vacunados^{†‡}

	Flublok N=972			IV3 [†] N=967		
	Cualquiera	Mod [‡]	Gra [‡]	Cualquiera	Mod [‡]	Gra [‡]
Local	%					
Dolor	32	2	<1	37	<1	0
Firmeza/Hinchazón	7	2	<1	6	1	<1
Enrojecimiento	6	2	<1	5	1	<1
Sistémica	%					
Dolor de cabeza	17	4	<1	16	3	<1
Fatiga	13	3	<1	17	3	<1
Dolor muscular	11	2	<1	11	2	<1
Dolor articular	8	2	<1	8	2	<1
Náuseas	6	1	0	5	<1	<1
Temblores / Escalofríos	5	1	0	4	<1	<1
Fiebre [§]	<1	<1	<1	<1	0	0

NOTA: Datos basados en la respuesta más grave reportada por los sujetos. Los resultados del 1% se indican con el porcentaje entero más próximo; los resultados de >0 pero <1% se indican como <1%.

[†]La Cohorte Total de Vacunados se define como todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio según el tratamiento realmente recibido y que proporcionaron datos.

[‡]Datos agrupados de los estudios 2 y 4. En los estudios 2 y 4, las vacunas de comparación IV3 autorizadas en EE. UU. fueron Fluzone y Afluria, respectivamente. Los estudios 2 y 4 están registrados como NCT00539864 y NCT01825200, respectivamente, en el registro nacional de ensayos clínicos.

[§]Moderado = lo padecía, y era lo suficientemente intenso como para impedir una parte importante de las actividades habituales; Grave = lo padecía, e impedía la mayoría o la totalidad de las actividades normales, o tenía que acudir al médico para que le recetara medicamentos.

^{§§}Fiebre definida como 100.4°F (38°C). Leve (100.4° a <101.1°F); Moderada (101.2°F a <102.2°F); Grave (102.2°F) Para la fiebre, faltaban datos de 12 receptores de Flublok y 5 receptores de IV3, por lo que estos denominadores fueron 964 y 962, respectivamente.

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas solicitadas en el punto de inyección local y reacciones adversas sistémicas en los 7 días siguientes a la administración de Flublok o de la vacuna de comparación en adultos de 65 años de edad, estudios 3 y 4, cohorte total de vacunados. ^{†‡}

	Flublok N=1078			IV3 [†] N=1081		
	Cualquiera	Mod [‡]	Gra [‡]	Cualquiera	Mod [‡]	Gra [‡]
Local	%					
Dolor	19	<1	<1	20	<1	<1
Enrojecimiento	7	1	<1	7	1	1
Firmeza/Hinchazón	7	2	<1	7	<1	<1
Sistémica	%					
Fatiga	13	3	<1	15	2	<1
Dolor de cabeza	10	<1	<1	9	1	<1
Dolor muscular	8	2	<1	8	1	<1
Dolor articular	6	1	<1	6	1	<1
Temblores / Escalofríos	5	<1	<1	5	<1	<1
Náuseas	4	<1	<1	3	<1	<1
Fiebre [§]	3	<1	<1	2	0	0

NOTA: Datos basados en la respuesta más grave reportada por los sujetos. Los resultados del 1% se indican con el porcentaje entero más próximo; los resultados de >0 pero <1% se indican como <1%.

[†]La Cohorte Total de Vacunados se define como todos los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio según el tratamiento realmente recibido y que proporcionaron datos.

[‡]Datos agrupados de los estudios 3 y 4. En los estudios 3 y 4, las vacunas de comparación IV3 autorizadas en EE. UU. fueron Fluzone y Afluria, respectivamente. Los estudios 3 y 4 están registrados como NCT00395174 y NCT01825200, respectivamente, en el registro nacional de ensayos clínicos.

[§]Moderado = lo padecía, y era lo suficientemente intenso como para impedir una parte importante de las actividades habituales; Grave = lo padecía, e impedía la mayoría o la totalidad de las actividades normales, o tenía que acudir al médico para que le recetara medicamentos.

^{§§}Fiebre definida como 100.4°F (38°C). Leve (100.4° a <101.1°F); Moderada (101.2°F a <102.2°F); Grave (102.2°F)

Entre los adultos de 18-49 años de edad (Estudios 1 y 5 agrupados), hasta 6 meses después de la vacunación, se notificaron dos muertes, una en un receptor de Flublok y otra en un receptor de placebo. Ambas muertes se produjeron después de más de 28 días de la vacunación y ninguna se consideró relacionada con la vacuna. Se reportaron EAG por parte de 32 receptores de Flublok y 35 receptores de placebo. Se evaluó un EAG en un receptor de Flublok como posiblemente relacionado con la vacuna: pleuropericarditis con derrames que requirieron hospitalización y drenaje. No se identificó ninguna causa específica. El paciente se recuperó.

Entre los adultos de 50-64 años de edad (Estudios 2 y 4 agrupados), hasta 6 meses o 30 días postvacunación, respectivamente, no se produjeron muertes; 10 sujetos notificaron EAG, 6 receptores de Flublok y 4 receptores de IIV3. Uno de los EAG, el síncope vasovagal tras la inyección de Flublok, se consideró relacionado con la administración de la vacuna del estudio. Entre los adultos de 65 años o más (Estudios 3 y 4 agrupados), hasta 6 meses o 30 días después de la vacunación, respectivamente, se produjeron 4 muertes, 2 en receptores de Flublok y 2 en receptores de IIV3. Ninguna se consideró relacionada con las vacunas del estudio. Se reportaron EAG en 80 sujetos, 37 receptores de Flublok, 43 en receptores de IIV3. Los EAG no se consideraron relacionados con las vacunas del estudio.

En el Estudio 1 (adultos de 18-49 años de edad), los eventos adversos no solicitados más frecuentes, que se produjeron en el 1%-2% de los sujetos, fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, tos, congestión nasal, dolor faringolaringeo y rinitis.

Entre los adultos de 50-64 años de edad (Estudios 2 y 4 agrupados), los eventos adversos no solicitados más frecuentes, que se produjeron en el 1% de los sujetos, fueron diarrea y tos. Entre los adultos de 65 años de edad (Estudios 3 y 4 agrupados), los eventos adversos no solicitados más frecuentes, que se produjeron en el 1% de los sujetos, fueron nasofaringitis y tos.

Entre los adultos mayores de 50 años (Estudio 4) para los que se solicitó activamente la incidencia de sarpullido, urticaria, hinchazón, edema sin fovea u otras posibles reacciones de hipersensibilidad durante los 30 días siguientes a la vacunación, un total del 2.4% de los receptores de Flublok y del 1.6% de los receptores de IIV3 notificaron dichos eventos durante el período de seguimiento de 30 días. Un total de 1.9% y 0.9% de los receptores de Flublok y IIV3, respectivamente, notificaron estos eventos en los 7 días siguientes a la vacunación. De estos eventos solicitados, el sarpullido fue el más frecuentemente reportado (Flublok 1.3%, IIV3 0.8%) durante el período de seguimiento de 30 días.

Flublok cuadrivalente

Flublok cuadrivalente se ha administrado a 4328 adultos de 50 años o más (Estudio 61) y a 998 adultos de 18-49 años (Estudio 7²), y se han recogido datos sobre su seguridad. Los EAG se recogieron durante los 6 meses posteriores a la vacunación mediante visita clínica o contacto a distancia.

En el estudio 6 (NCT02285998) participaron sujetos de 50 años o más, aleatorizados para recibir Flublok cuadrivalente o una vacuna de comparación (Fluarix cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline) como control activo [ver *Estudios clínicos (14.1)*]. La población del análisis de seguridad incluyó a 4328 receptores de Flublok cuadrivalente y 4344 receptores de la vacuna de comparación. La edad media de los participantes era de 62.7 años. En general, el 58% de los participantes eran mujeres, el 80% blancos/caucásicos, el 18% negros/afroamericanos, el 0.9% indígenas americanos/nativos de Alaska, el 0.4% asiáticos, el 0.2% nativos de Hawai/Islas del Pacífico, el 0.7% de otros grupos raciales y el 5% de etnia hispana/latina.

Entre los adultos de 50 años o más (Estudio 6), no hubo ningún EAG que se considerara relacionado con la vacuna del estudio.

El estudio 7 (NCT02290509) incluyó participantes de 18 a 49 años asignados al azar para recibir Flublok cuadrivalente o una vacuna contra la influenza inactivada de comparación (Fluarix[®] cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline). La población del análisis de seguridad incluyó 998 receptores de Flublok cuadrivalente y 332 receptores de la vacuna de comparación. La edad media de los participantes era de 33.5 años. En general, el 65% de los participantes eran mujeres, el 59% blancos/caucásicos, el 37% negros/afroamericanos, el 1% nativos de Hawai/Islas del Pacífico, el 0.8% indígenas americanos/nativos de Alaska, el 0.5% asiáticos, el 1.4% de otros grupos raciales y el 16% de etnia hispana/latina.

Entre los adultos de 18-49 años (Estudio 7), hasta 6 meses después de la vacunación, no hubo ningún EAG que se considerara relacionado con la vacuna del estudio.

¹NCT02285998

²NCT02290509

62 Experiencia postcomercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de Flublok o Flublok cuadrivalente se han reportado espontáneamente los siguientes eventos. Se describen debido a la relación temporal, la plausibilidad biológica de una relación causal con Flublok o Flublok cuadrivalente, y su gravedad potencial. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, reacciones alérgicas y otras formas de hipersensibilidad (incluida la urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: parálisis facial (parálisis de Bell), síndrome de Guillain-Barré, síncope.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Flublok.

Se anima a los proveedores de atención médica a que inscriban a las mujeres que reciben Flublok durante el embarazo en el registro de vacunación durante el embarazo de Sanofi Pasteur Inc. llamando al 1-800-822-2463 o en línea completando el formulario de recopilación de datos en <https://www.sanofipasteurpregnancyregistry.com>.

Resumen de riesgos

Todos los embarazos tienen riesgo de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., las tasas estimadas de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos son del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Los datos disponibles de un estudio observacional retrospectivo de vigilancia de la seguridad posterior a la obtención de la licencia no mostraron evidencia de un aumento en el riesgo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos asociado a la vacuna cuando se administra Flublok cuadrivalente durante el embarazo (ver *Datos*). Los datos de Flublok cuadrivalente son relevantes para Flublok porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes.

Se ha realizado un estudio de desarrollo de Flublok en ratas a las que se les administró 0.5 ml (dividido, una dosis única humana es de 0.5 ml) de Flublok antes del apareamiento y durante la gestación. Este estudio no reveló ninguna evidencia de daño al feto debido a Flublok (ver *Datos*).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

Las mujeres embarazadas corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas a la infección por influenza en comparación con las mujeres no embarazadas. Las mujeres embarazadas con influenza pueden tener un mayor riesgo de sufrir resultados adversos en el embarazo, incluido el trabajo de parto y el parto prematuros.

Datos

En humanos

En un estudio observacional, retrospectivo y de vigilancia de la seguridad posterior a la obtención de la licencia (NCT04460781) incluyó a 14,981 mujeres embarazadas, incluidas aquellas con enfermedades crónicas, que estuvieron expuestas a Flublok cuadrivalente durante los 28 días previos a la concepción (fecha de concepción definida como la fecha del último período menstrual (día 0) más 14 días) o durante el embarazo. El estudio se llevó a cabo durante las temporadas de influenza del hemisferio norte 2018-2019 y 2019-2020.

Los resultados preespecificados incluyeron el aborto espontáneo y las anomalías congénitas/fetales. No se recopilaron datos sobre embarazos ectópicos o interrupciones electivas del embarazo.

Entre las 14,981 receptoras de Flublok cuadrivalente con resultados de embarazo conocidos, 750 embarazadas recibieron la vacuna durante los 28 días previos a la concepción, 5,092 durante el primer trimestre, 4,851 durante el segundo trimestre y 4,288 durante el tercer trimestre. Entre las 5,842 personas expuestas a Flublok cuadrivalente durante los 28 días previos a la concepción o el primer trimestre, se reportaron abortos espontáneos en 464 (3.1%). Entre las personas expuestas a Flublok cuadrivalente en cualquier momento del embarazo, 1113 embarazadas (7.7%) tuvieron hijos con defectos congénitos graves (56, 360, 381 y 316 entre las personas expuestas durante los 28 días anteriores a la concepción, el primer trimestre, el segundo trimestre y el tercer trimestre, respectivamente). La consistencia en la tasa de defectos congénitos graves, independientemente del momento de exposición a Flublok cuadrivalente (7.1% [416/5842] entre las personas expuestas durante los 28 días previos a la concepción y durante el primer trimestre, el período en el que el riesgo de defectos congénitos graves es mayor, y 7.6% [697/9139] entre las personas expuestas durante el segundo y tercer trimestre) y la ausencia de un patrón de defectos congénitos graves es tranquilizadora.

En animales

En un estudio de toxicidad para el desarrollo, se administró Flublok a ratas mediante una inyección intramuscular dos veces antes del apareamiento (35 días y 14 días antes del apareamiento) y el día de gestación 6. La dosis total fue de 0.5 ml (dividida) en cada ocasión (una dosis humana es de 0.5 ml). En el estudio no se observaron malformaciones o variaciones fetales relacionadas a la vacuna ni efectos adversos sobre el desarrollo predestete o la fertilidad de las hembras.

82 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si Flublok se pasa a la leche humana. No se dispone de datos para evaluar los efectos de Flublok en bebés amamantados o en la producción/pasaje de la leche.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de Flublok por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso que Flublok o la enfermedad materna subyacente puedan tener sobre el bebé amamantado. En el caso de las vacunas preventivas, la condición subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad que previene la vacuna.

84 Uso pediátrico

Los datos de un ensayo aleatorizado y controlado demostraron que los niños de 6 meses a menos de 3 años presentaban respuestas disminuidas a la inhibición de la hemaglutinina (IH) a Flublok en comparación a una vacuna contra la influenza autorizada en los EE. UU. y aprobada para su uso en esta población, lo que sugiere fuertemente que Flublok no sería eficaz en niños de menos de 3 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Flublok en niños de 3 años a menos de 18 años.

85 Uso geriátrico

Los datos de un estudio de eficacia (Estudio 6), que incluyó 1759 participantes de 65 años y 525 participantes de 75 años que recibieron Flublok cuadrivalente, no son suficientes para determinar si los participantes de edad avanzada responden de forma diferente a los más jóvenes (ver *Estudios Clínicos (14)*). Los datos de Flublok cuadrivalente son relevantes para Flublok porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes.

11 DESCRIPCIÓN

Flublok [Vacuna contra la influenza] es una inyección estéril, transparente e incolora que contiene proteínas de hemaglutinina (HA) recombinantes de tres virus de la influenza para uso intramuscular. Contiene proteínas HA purificadas producidas en una línea celular continua de insectos (*expressSF*[®]) derivada de células Sf9 del gusano cogollero, *Spodoptera frugiperda* (emparentado con polillas, orugas y mariposas), y cultivada en un medio libre de suero compuesto de lípidos químicamente definidos, vitaminas, aminoácidos y sales minerales. Cada una de las tres HA se expresa en esta línea celular por medio de un vector de baculovirus (virus de la poliedrosis nuclear de *Autographa californica*), se extrae de las células con Triton X-100 y se purifica mediante cromatografía en columna. Luego, las HA purificadas se mezclan y se envasan en jeringas de dosis única.

Flublok está estandarizado de acuerdo con los requisitos del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS). Para la temporada de influenza 2024-2025 está formulado para contener 135 mcg de HA por dosis de 0.5 ml, con 45 mcg de HA de cada una de las siguientes 3 cepas del virus de la influenza: A/West Virginia/30/2022 (A/Wisconsin/67/2022 pdm09-like virus) (H1N1), A/Massachusetts/18/2022 (H3N2) y B/Austria/1359417/2021.

Una dosis única de 0.5 ml de Flublok contiene cloruro sódico (4.4 mg), fosfato sódico monobásico (0.2 mg), fosfato sódico dibásico (0.5 mg) y polisorbato 20 (Tween[®] 20) (27.5 mcg). Cada dosis de 0.5 ml de Flublok también puede contener cantidades residuales de baculovirus y proteínas celulares de *Spodoptera frugiperda* (14.3 mcg), baculovirus y ADN celular (10 ng), y Triton X-100 (100 mcg).

Flublok no contiene proteínas de huevo, antibióticos ni preservantes. Las jeringas precargadas con una dosis única no contienen látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Flublok contiene proteínas HA recombinantes de las tres cepas del virus de la influenza especificadas por las autoridades sanitarias para su inclusión en la vacuna estacional anual. Estas proteínas funcionan como antígenos que inducen una respuesta inmunitaria humoral, medida por anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH).

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la influenza confieren una protección limitada o nula 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. El desarrollo frecuente de variantes antigénicas a través de la deriva antigénica es la base virológica de las epidemias estacionales y la razón del reemplazo habitual de una o más cepas del virus de la influenza en la vacuna contra la influenza de cada año.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Flublok no ha sido evaluado en cuanto a su potencial carcinogénico, mutagénico o de alteración de la fertilidad masculina en animales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia contra la influenza confirmada por laboratorio

La eficacia de Flublok en la protección contra la influenza confirmada por cultivo se evaluó en un ensayo multicéntrico aleatorizado, ciego para el observador y controlado con placebo realizado en los EE. UU. durante la temporada de influenza 2007-2008 en adultos de 18 a 49 años (Estudio 1).

El estudio 1 reclutó y vacunó a 4648 adultos sanos (edad media 32.5 años) aleatorizados en una relación 1:1 para recibir una dosis única de Flublok (n=2344) o placebo salino (n=2304). El 59% de los participantes eran mujeres, el 67% blancos, el 19% afroamericanos, el 2% asiáticos, < el 1% de otras razas y el 11% de etnia latina/hispana. La influenza confirmada por cultivo se evaluó mediante vigilancia activa y pasiva de enfermedades similares a la influenza (ILI, por sus siglas en inglés) que comenzó 2 semanas después de la vacunación hasta el final de la temporada de influenza, aproximadamente 7 meses después de la vacunación. ILI se definió como la presencia de al menos 2 de 3 síntomas (sin duración especificada) en las siguientes categorías: 1) fiebre de 100°F; 2) síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta o moqueo/congestión nasal); o 3) síntomas sistémicos (mialgias, artralgias, dolor de cabeza, escalofríos/sudores o cansancio/malestar general). En el caso de los sujetos con un episodio de ILI, se recolectaron muestras de hisopos nasales y faríngeos para cultivo viral.

El criterio de valoración primario de la eficacia del Estudio 1 fue la enfermedad similar a la influenza definida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC-ILI) con un cultivo positivo para una cepa del virus de la influenza antigénicamente parecida a una cepa representada en Flublok. CDC-ILI se define como fiebre de 100°F por vía oral acompañada de tos, dolor de garganta o ambos en el mismo día o en días consecutivos. Se calcularon las tasas de ataque y la eficacia de la vacuna (EV), definida como la reducción de la tasa de influenza para Flublok en relación al placebo, para la cohorte total de vacunados (n=4648).

El criterio de éxito predefinido para el análisis primario de eficacia fue que el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% de la EV fuera al menos del 40%. No se pudo determinar de forma confiable la eficacia de la vacuna contra la CDC-ILI confirmada por cultivo antigénicamente compatible porque el 96% de los aislados de influenza obtenidos de los participantes en el Estudio 1 no eran antigénicamente compatibles con las cepas representadas en la vacuna. Un análisis exploratorio de la EV de Flublok contra todas las cepas, independientemente de la coincidencia antigénica, aisladas de cualquier sujeto con una ILI, que no necesariamente cumpliera los criterios de CDC-ILI, demostró una eficacia estimada del 44.8% (IC del 95%: 24.4, 60.0). Ver Tabla 4 para una presentación de la EV por definición de caso y similitud antigénica.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna contra la influenza confirmada por cultivo en adultos sanos de 18-49 años, Estudio 1

Definición del caso	Flublok (N=2344)		Placebo salino (N=2304)		Eficacia de la vacuna Flublok ¹ , %	95% Intervalo de confianza
	Casos, n	Tasa, %	Casos, n	Tasa, %		
Cultivo positivo con una cepa representada en la vacuna						
CDC-ILI, todas las cepas emparejadas ^{‡,§}	1	0.04	4	0.2	75.4	(-148.0, 99.5)
Cualquier ILI, todas las cepas emparejadas ^{‡,¶}	2	0.1	6	0.3	67.2	(-83.2, 96.8)
Cultivo positivo con cualquier cepa, independientemente de la compatibilidad con la vacuna						
CDC-ILI, todas las cepas ^{‡,¶}	44	1.9	78	3.4	44.6	(18.8, 62.6)
Subtipo A	26	1.1	56	2.4	54.4	(26.1, 72.5)
Tipo B	18	0.8	23	1.0	23.1	(-49.0, 60.9)
Cualquier ILI, todas las cepas [‡]	64	2.7	114	4.9	44.8	(24.4, 60.0)
Subtipo A	41	1.7	79	3.4	49.0	(24.7, 65.9)
Tipo B	23	1.0	36	1.6	37.2	(-8.9, 64.5)

*En el Estudio 1 (NCT00539981) los análisis de eficacia de la vacuna se realizaron en la Cohorte Total de Vacunados (todos los participantes aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio según el tratamiento realmente recibido y que proporcionaron datos). Eficacia de la vacuna (EV) = 1 menos la relación de las tasas de infección Flublok/placebo.

[†]Determinado bajo el supuesto de tasas de eventos de la distribución de Poisson, según Breslow y Day, 1987.

[‡]Cumple con la definición de enfermedad similar a la influenza definida por los CDC (CDC-ILI) como fiebre de 100°F por vía oral acompañada de tos y/o dolor de garganta, en el mismo día o en días consecutivos.

[§]Criterio de valoración primario del ensayo.

[¶]Se consideran todos los casos confirmados por cultivo, independientemente de que hayan sido calificados como CDC-ILI.

[#]Criterio de valoración secundario del ensayo.

[⊖]Criterio de valoración exploratorio (preespecificado) del ensayo.

La eficacia de Flublok cuadrivalente es relevante para Flublok estándar porque ambas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes (ver Descripción [11]).

El estudio 6 evaluó la eficacia de Flublok cuadrivalente en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, ciego para el observador, con control activo, realizado durante la temporada de influenza 2014-2015 en adultos mayores de 50 años. Un total de 8963 adultos sanos y médicamente estables (edad media 62.5 años) fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir una dosis única de Flublok cuadrivalente (n=4474) o una vacuna contra la influenza inactivada cuadrivalente autorizada en los EE. UU. (Vacuna de comparación, Fluairix cuadrivalente, fabricada por Glaxo SmithKline) (n=4489).

Entre los participantes aleatorizados, el 58% eran mujeres, el 80% blancos, el 18% negros/afroamericanos, el 2% de otras razas y el 5% de etnia hispana/latina. Un total de 5186 (60%) participantes tenían entre 50 y 64 años, y 3486 (40%) 65 años. La influenza confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rtPCR) se evaluó mediante la vigilancia activa y pasiva de las enfermedades similares a la influenza (ILI) que comenzó 2 semanas después de la vacunación hasta el final de la temporada de influenza, aproximadamente 6 meses después de la vacunación. ILI se definió como la presencia de al menos un síntoma (sin duración especificada) en cada una de las dos categorías de síntomas respiratorios y sistémicos. Los síntomas respiratorios incluían dolor de garganta, tos, producción de flema, respiración con silbidos y dificultad para respirar. Los síntomas sistémicos incluían fiebre de > 99°F (>37°C) por vía oral, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza y mialgias. En los participantes con un episodio de ILI, se recolectó una muestra de hisopo nasofaríngeo para la prueba rtPCR y el cultivo viral reflejo de las muestras rtPCR-positivas. El criterio principal de valoración de la eficacia del Estudio 6 fue la ILI definida por el protocolo con rtPCR positiva debida a cualquier cepa de influenza. Las tasas de ataque y la eficacia relativa de la vacuna (EVR), definida como 1 - [Tasa de ataque Flublok cuadrivalente/ Tasa de ataque comparador], se calcularon para la población total de eficacia (n=8604) para el criterio de valoración de eficacia primario y para varios criterios de valoración de eficacia alternativos (Tabla 5). No se realizaron evaluaciones antigénicas ni filogenéticas de la similitud (coincidencias) de los aislados clínicos con los antígenos vacunales. Los datos epidemiológicos de los CDC para la temporada de influenza 2014-2015 indicaron que predominaron los virus de la influenza A(H3N2) y que la mayoría de los virus de la influenza A(H3N2) eran antigénicamente disímiles, mientras que los virus A(H1N1) y B eran antigénicamente similares a los antígenos de la vacuna.

Tabla 5: Eficacia de vacuna relativa (EVR) de Flublok cuadrivalente frente a la vacuna de comparación contra la influenza confirmada por laboratorio, independientemente de la similitud antigénica con los antígenos de la vacuna, adultos de 50 años o más, estudio 6 (población de eficacia).^{†,‡}

	Flublok cuadrivalente (N=4303)		Vacuna de comparación (N=4301)		RR	EVR % (IC del 95%)
	n	Tasa de ataque % (n/N)	n	Tasa de ataque % (n/N)		
Todos los casos de influenza con rtPCR positiva [‡]	96	2.2	138	3.2	0.70	30 (10, 47)
Todos los casos de influenza A con rtPCR positiva [§]	73	1.7	114	2.7	0.64	36 (14, 53)
Todos los casos de influenza B con rtPCR positiva [§]	23	0.5	24	0.6	0.96	4 (-72, 46)
Todas las ILI confirmadas por cultivo y definidas por protocolo [¶]	58	1.3	101	2.3	0.57	43 (21, 59)

Abreviaturas: rtPCR=reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; Vacuna de comparación=vacuna antigénica inactivada autorizada en los EE. UU., Fluairix cuadrivalente, fabricada por GlaxoSmithKline; n=número de casos de influenza; N=número de participantes en el grupo de tratamiento; RR=riesgo relativo (Tasa de ataque Flublok/Tasa de ataque IV4); EVR = [(1-RR) × 100].

*El estudio 6 está registrado como NCT02285998.

[†]La población de eficacia incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio y proporcionaron cualquier documentación de seguimiento de enfermedad similar a la influenza que comenzara al menos 14 días después de la vacunación. Se excluyeron los participantes con desviaciones del protocolo que pudieran afectar negativamente a la eficacia.

[‡]Análisis primario. Se incluyen todos los casos de influenza confirmada por rtPCR. No se realizó la caracterización antigénica ni la secuenciación genética para determinar la similitud de los aislados con los antígenos vacunales. Los datos de vigilancia de los CDC indicaron que la mayoría de los virus de influenza A/H3N2 de tipo salvaje eran antigénicamente distintos, mientras que los virus de influenza A/H1N1 y de tipo B eran antigénicamente similares a los antígenos de la vacuna durante la temporada 2014-2015. El estudio 6 cumplió el criterio de éxito preespecificado para el criterio de valoración primario (el límite inferior del IC del 95% de dos caras de la eficacia de la vacuna Flublok cuadrivalente en relación con el comparador no debe ser inferior a -20%).

[§]Análisis post hoc. Todos los casos de influenza A fueron A/H3N2. No se distinguieron los casos de influenza B por linaje.

[¶]El cultivo de las muestras con rtPCR positiva se realizó en células MDCK.

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Modo de suministro

Flublok se distribuye como jeringa precargada de dosis única de 0.5 ml en una caja de 10 jeringas.

Presentación	Número NDC de la caja	Componentes y número NDC
Jeringa precargada de dosis única	49281-724-10	Diez jeringas precargadas de dosis única de 0.5 ml [49281-724-88].

16.2 Almacenamiento y manipulación

- Almacenar refrigerado entre 2° y 8°C (36° y 46°F).
- No congelar. Desechar si el producto ha sido congelado.

- Proteja las jeringas de la luz.
- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Informar al receptor de la vacuna de los beneficios y riesgos potenciales de la vacunación con Flublok. Informe al receptor de la vacuna que:

- Flublok contiene proteínas no infecciosas que no pueden causar influenza.
- Flublok estimula la producción de anticuerpos por parte del sistema inmunitario, lo que ayuda a proteger contra los virus de la influenza contenidos en la vacuna, pero no previene otras infecciones respiratorias.

Indique al receptor de la vacuna que reporte cualquier efecto adverso a su proveedor de atención médica y/o al Sistema de Reporte de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés).

Entregue al receptor de la vacuna las Declaraciones de Información sobre Vacunas exigidas por la Ley Nacional de Lesiones Causadas por Vacunas en la Infancia de 1986, que deben entregarse antes de la vacunación. Estos materiales están disponibles de forma gratuita en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (www.cdc.gov/vaccines).

Aliente a las mujeres que reciban Flublok durante el embarazo a que lo notifiquen a Sanofi Pasteur Inc. sanofipasteurpregnancyregistry.com o al número 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE).

Indique al receptor de la vacuna que se recomienda la vacunación anual para prevenir la influenza.

Fabricada por Protein Sciences Corporation (Pearl River, NY) Licencia en los EE. UU. N.º

1795. Distribuida por Sanofi Pasteur Inc.

Flublok es una marca registrada de Protein Sciences Corporation.

El etiquetado de este producto puede haber sido actualizado. Para consultar la información de prescripción más reciente, visite <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.

©2024, Sanofi Pasteur Inc. – Todos los derechos reservados

NFB4-FPLR-SL-OCT24

Sólo con receta

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Flublok® safely and effectively. See full prescribing information for Flublok.

**Flublok® (Influenza Vaccine)
Injection for Intramuscular Use 2024-2025 Formula**
Initial U.S. Approval: 2013

INDICATIONS AND USAGE

Flublok is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of disease caused by influenza A virus subtypes and influenza type B virus represented by antigens contained in the vaccine. Flublok is approved for use in persons 18 years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use (0.5 mL). (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Flublok is an injection, a single dose is 0.5 mL. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Do not administer Flublok to anyone with a history of severe allergic reactions (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine. (4, 6.2, 11)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Appropriate medical treatment must be immediately available to manage potential anaphylactic reactions following administration of Flublok. (5.1)
- If Guillain-Barré syndrome has occurred within 6 weeks of receipt of a prior influenza vaccine, the decision to give Flublok should be based on careful consideration of potential benefits and risks. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

- In adults 18 through 49 years of age, the most common ($\geq 10\%$) injection-site adverse reaction was pain (37%); the most common ($\geq 10\%$) solicited systemic adverse reactions were headache (15%), fatigue (15%) and muscle pain (11%). (6.1)
- In adults 50 through 64 years of age, the most common ($\geq 10\%$) injection site adverse reaction was pain (32%); the most common ($\geq 10\%$) solicited systemic adverse reactions were headache (17%), fatigue (13%), and muscle pain (11%). (6.1)
- In adults 65 years of age and older, the most common ($\geq 10\%$) injection site adverse reaction was pain (19%); the most common ($\geq 10\%$) solicited systemic adverse reactions were fatigue (13%) and headache (10%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi Pasteur Inc., at (1-800-822-2463 (1-800-Vaccine) or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 10/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- INDICATIONS AND USAGE
- DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - Dosage
 - Administration
- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- CONTRAINDICATIONS
- WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - Managing Allergic Reactions
 - Guillain-Barré Syndrome
 - Altered Immunocompetence
 - Limitations of Vaccine Effectiveness
 - Syncope
- ADVERSE REACTIONS
 - Clinical Trials Experience
 - Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy
- Lactation
- Pediatric Use
- Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- Mechanism of Action

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- Efficacy Against Laboratory-Confirmed Influenza

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- How Supplied
- Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Flublok is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of disease caused by influenza A virus subtypes and influenza type B virus represented by antigens contained in the vaccine. Flublok is approved for use in persons 18 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use.

2.1 Dosage

Administer Flublok as a single 0.5 mL dose.

2.2 Administration

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 exists, the vaccine should not be administered.

Gently invert the prefilled syringe prior to affixing a sterile needle.

Administer the dose intramuscularly.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Flublok is an injection. A single dose is 0.5 mL.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer Flublok to anyone with a history of severe allergic reactions (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine. [see *Postmarketing Experience* [6.2] and *Description* (11)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Managing Allergic Reactions

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

5.2 Guillain-Barré Syndrome

If GBS has occurred within 6 weeks of receipt of a prior influenza vaccine, the decision to give Flublok should be based on careful consideration of the potential benefits and risks. The 1976 swine influenza vaccine was associated with an increased frequency of Guillain-Barré Syndrome (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 one additional case per 1 million persons vaccinated.

5.3 Altered Immunocompetence

If Flublok is administered to immunocompromised individuals, including persons receiving immunosuppressive therapy, the immune response may be diminished.

5.4 Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with Flublok may not protect all vaccine recipients.

5.5 Syncope

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

6 ADVERSE REACTIONS

In adults 18 through 49 years of age, the most common ($\geq 10\%$) injection-site adverse reaction was pain (37%); the most common ($\geq 10\%$) solicited systemic adverse reactions were headache (15%), fatigue (15%) and muscle pain (11%). (6.1)

In adults 50 through 64 years of age, the most common ($\geq 10\%$) injection site adverse reaction was pain (32%); the most common ($\geq 10\%$) solicited systemic adverse reactions were headache (17%), fatigue (13%), and muscle pain (11%). (6.1)

In adults 65 years of age and older, the most common ($\geq 10\%$) injection site adverse reaction was pain (19%); the most common ($\geq 10\%$) solicited systemic adverse reactions were fatigue (13%) and headache (10%). (6.1)

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety experience with Flublok Quadrivalent is relevant to Flublok because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions. Flublok

Flublok has been administered to and safety data collected from 2497 adults 18 through 49 years of age, 972 adults 50 through 64 years of age, and 1078 adults aged 65 years and older enrolled in five randomized, placebo- or active-controlled clinical trials. Clinical safety data for Flublok are presented from four clinical trials (Studies 1, 2, 3, and 4). Data from a placebo-controlled trial in adults 18 through 49 years of age (Study 1) are presented, followed by data pooled according to age group from Studies 2 and 4 (adults 50 through 64 years of age) and Studies 3 and 4 (adults aged 65 years and older).

Reactogenicity data from a small Phase 2 trial (Study 5) in adults 18 through 49 years of age, 153 of whom received Flublok 135mcg, are not presented. However, subjects from Study 5 are included in the description of deaths and serious adverse events (SAEs). In all studies local (injection site) and systemic adverse reactions were solicited with the use of a memory aid for 7 days following vaccination, and unsolicited adverse reactions were collected for 28-30 days post-vaccination. In Studies 1- 3 and 5, SAEs were collected for 6 months post-vaccination via clinic visit or telephone follow up on Day 28, telephone follow up on Day 180, or by spontaneous reporting. Study 4 collected SAEs through 30 days following receipt of vaccine. Study 4 also actively solicited pre-specified common hypersensitivity-type reactions through 30 days following receipt of vaccine as a primary endpoint.

Study 1 (NCT00539981) included 4648 subjects 18 through 49 years of age for safety analysis, randomized to receive Flublok (n=2344) or placebo (n=2304) (see *Clinical Studies* [14.1]).

Study 2 (NCT00539864) included 602 subjects 50 through 64 years of age for safety analysis, randomized to receive Flublok (n=300) or another U.S.-licensed trivalent influenza vaccine (Fluzone, manufactured by Sanofi Pasteur, Inc.) as an active control (n=302).

Study 3 (NCT00395174) included 869 subjects aged 65 years and older for safety analysis, randomized to receive Flublok (n=436) or another U.S.-licensed trivalent influenza vaccine (Fluzone) as an active control (n=433).

Study 4 (NCT01825200) included 2627 subjects aged 50 years and older for safety analysis, randomized to receive Flublok (n=1314) or another U.S.-licensed trivalent influenza vaccine (Afluria, manufactured by bioCSL Pty Ltd.) as an active control (n=1313). Among subjects 50 through 64 years of age, 672 received Flublok and 665 received Afluria. Among subjects aged 65 years and older, 642 received Flublok and 648 received Afluria.

In a clinical trial of adults 18-49 years of age (Study 1, Table 1) the mean age of participants was 32.5 years, 59% were female, and 67% were Caucasian (see *Clinical Studies* [14.1]).

Table 1: Frequency of Solicited Local Injection Site Adverse Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days of Administration of Flublok or Placebo in Adults 18-49 Years of Age, Study 1, Total Vaccinated Cohort^{†,††}

	Flublok N=2272			Placebo N=2231		
	Any	Mod [§]	Sev [§]	Any	Mod [§]	Sev [§]
Local	%			%		
Pain	37	2	<1	8	<1	<1
Redness	4	<1	<1	2	<1	<1
Swelling	3	<1	<1	2	<1	<1
Bruising	3	<1	<1	3	<1	<1
Systemic	%			%		
Headache	15	3	<1	16	3	<1
Fatigue	15	3	<1	14	3	<1
Muscle Pain	11	2	<1	7	<1	<1
Nausea	6	1	<1	5	1	<1
Joint pain	4	<1	<1	4	<1	<1
Chills	3	<1	<1	3	<1	<1
Fever [¶]	<1	<1	<1	<1	<1	<1

NOTE: Data based on the most severe response reported by subjects. Results ≥1% reported to nearest whole percent; results >0 but <1% reported as <1%.

*Total Vaccinated Cohort is defined as all randomized subjects who received study vaccine according to the treatment actually received and who provided data.

†Study 1 is registered as NCT00539981 under the National Clinical Trials registry.

††Denominators for Study 1: The total number of enrolled, randomized, and vaccinated subjects was 2344 in the Flublok group and 2304 in the placebo group. For all categories except fever, the number of subjects with missing values was 72 in the Flublok group and 73 in the Placebo group so that these denominators are 2272 and 2231 respectively. For fever, 89 Flublok recipients and 104 Placebo recipients were missing data, making these denominators 2255 and 2200 respectively.

§Moderate = had it, and it was bad enough to prevent a significant part of usual activities; Severe = had it, and it prevented most or all of normal activities, or had to see a doctor for prescription medicine.

¶Fever defined as ≥ 100.4°F (38°C). Mild (≥ 100.4° to <101.1°F); Moderate (≥ 101.2°F to <102.2°F); Severe (≥ 102.2°F)

Across three clinical trials (Studies 2 – 4, Tables 2 and 3) a total of 2050 adults age 50 years and older received Flublok and 2048 received a U.S.-licensed trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) comparator. The mean age of Flublok study participants was 65 years; 56% were female and 80% were Caucasian.

The incidence of solicited reactogenicity differed between adults 50 through 64 years of age and adults aged 65 years and older. Therefore, data from Studies 2, 3, and 4 were pooled according to age group and are presented separately (Tables 2 and 3).

Most adverse reactions in both age groups were mild in severity.

Table 2: Frequency of Solicited Local Injection Site Adverse Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days of Administration of Flublok or Comparator in Adults 50-64 Years of Age, Studies 2 and 4, Total Vaccinated Cohort^{††}

	Flublok N=972			IIV3 [†] N=967		
	Any	Mod [†]	Sev [†]	Any	Mod [†]	Sev [†]
Local	%					
Pain	32	2	<1	37	<1	0
Firmness/Swelling	7	2	<1	6	1	<1
Redness	6	2	<1	5	1	<1
Systemic	%					
Headache	17	4	<1	16	3	<1
Fatigue	13	3	<1	17	3	<1
Muscle Pain	11	2	<1	11	2	<1
Joint Pain	8	2	<1	8	2	<1
Nausea	6	1	0	5	<1	<1
Shivers/Chills	5	1	0	4	<1	<1
Fever [§]	<1	<1	<1	<1	0	0

NOTE: Data based on the most severe response reported by subjects. Results ≥1% reported to nearest whole percent; results >0 but <1% reported as <1%.

*Total Vaccinated Cohort is defined as all randomized subjects who received study vaccine according to the treatment actually received and who provided data.

†Pooled Data from Studies 2 and 4. For Studies 2 and 4, the U.S.-licensed IIV3 comparators were Fluzone and Afluria, respectively. Studies 2 and 4 are registered as NCT00539864 and NCT01825200, respectively, under the National Clinical Trials registry.

††Moderate = had it, and it was bad enough to prevent a significant part of usual activities; Severe = had it, and it prevented most or all of normal activities, or had to see a doctor for prescription medicine.

§Fever defined as ≥ 100.4°F (38°C). Mild (≥ 100.4° to <101.1°F); Moderate (≥ 101.2°F to <102.2°F); Severe (≥ 102.2°F) For fever, 12 Flublok recipients and 5 IIV3 recipients were missing data, making these denominators 964 and 962, respectively.

Table 3: Frequency of Solicited Local Injection Site Adverse Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days of Administration of Flublok or Comparator in Adults ≥65 Years of Age, Studies 3 and 4, Total Vaccinated Cohort^{††}

	Flublok N=1078			IIV3 [†] N=1081		
	Any	Mod [†]	Sev [†]	Any	Mod [†]	Sev [†]
Local	%					
Pain	19	<1	<1	20	<1	<1
Redness	7	1	<1	7	1	1
Firmness/Swelling	7	2	<1	7	<1	<1
Systemic	%					
Fatigue	13	3	<1	15	2	<1
Headache	10	<1	<1	9	1	<1
Muscle Pain	8	2	<1	8	1	<1
Joint Pain	6	1	<1	6	1	<1
Shivers/Chills	5	<1	<1	5	<1	<1
Nausea	4	<1	<1	3	<1	<1
Fever [§]	3	<1	<1	2	0	0

NOTE: Data based on the most severe response reported by subjects. Results ≥1% reported to nearest whole percent; results >0 but <1% reported as <1%.

*Total Vaccinated Cohort is defined as all randomized subjects who received study vaccine according to the treatment actually received and who provided data.

†Pooled Data from Studies 3 and 4. For Studies 3 and 4, the U.S.-licensed IIV3 comparators were Fluzone and Afluria, respectively. Studies 3 and 4 are registered as NCT00395174 and NCT01825200, respectively, under the National Clinical Trials registry.

††Moderate = had it, and it was bad enough to prevent a significant part of usual activities; Severe = had it, and it prevented most or all of normal activities, or had to see a doctor for prescription medicine.

§Fever defined as ≥ 100.4°F (38°C). Mild (≥ 100.4° to <101.1°F); Moderate (≥ 101.2°F to <102.2°F); Severe (≥ 102.2°F)

Among adults 18-49 years of age (Studies 1 and 5 pooled), through 6 months post-vaccination, two deaths were reported, one in a Flublok recipient and one in a placebo recipient. Both deaths occurred more than 28 days following vaccination and neither was considered vaccine-related. SAEs were reported by 32 Flublok recipients and 35 placebo recipients. One SAE in a Flublok recipient was assessed as possibly related to the vaccine: pleuropericarditis with effusions requiring hospitalization and drainage. No specific cause was identified. The patient recovered.

Among adults 50-64 years of age (Studies 2 and 4 pooled), through up to 6 months or 30 days, post-vaccination, respectively, there were no deaths; SAEs were reported by 10 subjects, 6 Flublok recipients and 4 IIV3 recipients. One of the SAEs, vasovagal syncope following injection of Flublok, was considered related to administration of study vaccine.

Among adults 65 years of age and older (Studies 3 and 4 pooled), through up to 6 months or 30 days post-vaccination, respectively, there were 4 deaths, 2 in Flublok recipients and 2 in IIV3 recipients. None were considered related to the study vaccines. SAEs were reported from 80 subjects, 37 Flublok recipients, 43 in IIV3 recipients. No SAEs were considered related to the study vaccines.

In Study 1 (adults 18-49 years of age), the most frequent unsolicited adverse events, occurring in 1%-2% of subjects, were nasopharyngitis, upper respiratory infection, headache, cough, nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, and rhinorrhea.

Among adults 50-64 years of age (Studies 2 and 4 pooled), the most frequent unsolicited adverse events, occurring in 1% of subjects, were diarrhea and cough. Among adults ≥ 65 years of age (Studies 3 and 4 pooled), the most frequent unsolicited adverse events, occurring in 1% of subjects, were nasopharyngitis and cough.

Among adults 50 years of age and older (Study 4) for whom the incidence of rash, urticaria, swelling, non-pitting edema, or other potential hypersensitivity reactions were actively solicited for 30 days following vaccination, a total of 2.4% of Flublok recipients and 1.6% of IIV3 recipients reported such events over the 30 day follow-up period. A total of 1.9% and 0.9% of Flublok and IIV3 recipients, respectively, reported these events in the 7 days following vaccination. Of these solicited events, rash was most frequently reported (Flublok 1.3%, IIV3 0.8%) over the 30 day follow-up period.

Flublok Quadrivalent

Flublok Quadrivalent has been administered to and safety data collected from 4328 adults 50 years of age and older (Study 6¹) and 998 adults 18-49 years of age (Study 7²). SAEs were collected for 6 months post-vaccination via clinic visit or remote contact.

Study 6 (NCT02285998) enrolled subjects 50 years of age and older, randomized to receive Flublok Quadrivalent or Comparator (Fluarix Quadrivalent, manufactured by GlaxoSmithKline) as an active control [see *Clinical Studies* (14.1)]. The safety analysis population included 4328 Flublok Quadrivalent recipients and 4344 Comparator vaccine recipients. The mean age of participants was 62.7 years. Overall, 58% of subjects were female, 80% white/Caucasian, 18% black/African American, 0.9% American Indian/Alaskan Native, 0.4% Asian, 0.2% Native Hawaiian/Pacific Islander, 0.7% other racial groups, and 5% of Hispanic/Latino ethnicity.

Among adults 50 years of age and older (Study 6), there were no SAEs considered related to study vaccine.

Study 7 (NCT02290509) enrolled subjects 18 through 49 years of age randomized to receive Flublok Quadrivalent or a Comparator inactivated influenza vaccine (Fluarix[®] Quadrivalent, manufactured by GlaxoSmithKline). The safety analysis population included 998 recipients of Flublok Quadrivalent and 332 Comparator vaccine recipients. The mean age of participants was 33.5 years. Overall, 65% of subjects were female, 59% white/Caucasian, 37% black/African American, 1.0% Native Hawaiian/Pacific Islander, 0.8% American Indian/Alaskan Native, 0.5% Asian, 1.4% other racial groups, and 16% of Hispanic/Latino ethnicity.

Among adults 18-49 years of age (Study 7), through 6 months post-vaccination, there were no SAEs considered related to study vaccine.

¹NCT02285998

²NCT02290509

6.2 Postmarketing Experience

The following events have been spontaneously reported during post approval use of Flublok or Flublok Quadrivalent. They are described because of the temporal relationship, the biologic plausibility for a causal relationship to Flublok or Flublok Quadrivalent, and their potential seriousness. 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.

Immune system disorders: anaphylaxis, allergic reactions, and other forms of hypersensitivity (including urticaria).

Nervous system disorders: facial palsy (Bell's palsy), Guillain-Barré syndrome, syncope.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to Flublok.

Healthcare providers are encouraged to enroll women who receive Flublok during pregnancy in Sanofi Pasteur Inc.'s vaccination pregnancy registry by calling 1-800-822-2463 or online by completing data collection form on <https://www.sanofipasteurpregnancyregistry.com>.

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background rates of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Available data from a post-licensure observational, retrospective safety surveillance study showed no evidence of a vaccine-associated increase in the risk of major birth defects and miscarriages when Flublok Quadrivalent is administered during pregnancy (see *Data*). Data for Flublok Quadrivalent are relevant to Flublok because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions.

A developmental study of Flublok has been performed in rats administered 0.5 mL (divided, a single human dose is 0.5 mL) of Flublok prior to mating and during gestation. This study revealed no evidence of harm to the fetus due to Flublok (see *Data*).

Clinical Considerations

Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnant women are at increased risk of complications associated with influenza infection compared to non-pregnant women. Pregnant women with influenza may be at increased risk for adverse pregnancy outcomes, including preterm labor and delivery.

Data

Human

A post-licensure observational, retrospective safety surveillance study (NCT04460781) included 14,981 pregnant individuals, including those with chronic conditions, who were exposed to Flublok Quadrivalent during the 28 days prior to conception (date of conception defined as the date of the last menstrual period (Day 0) plus 14 days) or during pregnancy. The study was conducted during Northern Hemisphere influenza seasons 2018–2019 and 2019–2020.

Pre-specified outcomes included spontaneous abortion and congenital/fetal anomalies. Data were not collected on ectopic pregnancy or elective terminations.

Among 14,981 recipients of Flublok Quadrivalent with known pregnancy outcomes, 750 pregnant individuals received the vaccine during the 28 days prior to conception, 5,092 during the first trimester, 4,851 during the second trimester, and 4,288 during the third trimester. Among 5,842 individuals exposed to Flublok Quadrivalent during the 28 days prior to conception or the first trimester, miscarriage was reported in 464 (3.1%). Among individuals exposed to Flublok Quadrivalent at any time during pregnancy, 1113 pregnancies (7.7%) had infants with major birth defects (56, 360, 381, and 316 among individuals exposed during the 28 days prior to conception, first trimester, second trimester and the third trimester, respectively). The consistency in rate of major birth defects, irrespective of timing of exposure to Flublok Quadrivalent (7.1% [416/5842] among individuals exposed during the 28 days prior to conception and during the first trimester, the period when the risk of major birth defects is highest, and 7.6% [697/9139] among individuals exposed during the second and third trimester) and the lack of pattern of major birth defects is reassuring.

Animal

In a developmental toxicity study, female rats were administered Flublok by intramuscular injection twice prior to mating (35 days and 14 days prior to mating) and on gestation Day 6. The total dose was 0.5 mL (divided) on each occasion (a human dose is 0.5 mL). No vaccine-related fetal malformations or variations and no adverse effects on pre-weaning development or female fertility were observed in the study.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether Flublok is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of Flublok on the breastfed infant or on milk production/excretion.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Flublok and any potential adverse effects on the breastfed child from Flublok or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

8.4 Pediatric Use

Data from a randomized, controlled trial demonstrated that children 6 months to less than 3 years of age had diminished hemagglutinin inhibition (HI) responses to Flublok compared to a U.S.-licensed influenza vaccine approved for use in this population, strongly suggesting that Flublok would not be effective in children younger than 3 years of age. Safety and effectiveness of Flublok have not been established in children 3 years to less than 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

Data from an efficacy study (Study 6), which included 1759 subjects ≥ 65 years and 525 subjects ≥ 75 years who received Flublok Quadrivalent, are insufficient to determine whether elderly subjects respond differently from younger subjects (See *Clinical Studies* [14]). Data for Flublok Quadrivalent are relevant to Flublok because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions.

11 DESCRIPTION

Flublok [Influenza Vaccine] is a sterile, clear, colorless injection containing recombinant hemagglutinin (HA) proteins from three influenza viruses for intramuscular use. It contains purified HA proteins produced in a continuous insect cell line (*expresSF+*[®]) that is derived from Sf9 cells of the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda* (which is related to moths, caterpillars and butterflies), and grown in serum-free medium composed of chemically-defined lipids, vitamins, amino acids, and mineral salts. Each of the three HAs is expressed in this cell line using a baculovirus vector (*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus), extracted from the cells with Triton X-100 and further purified by column chromatography. The purified HAs are then blended and filled into single-dose syringes.

Flublok is standardized according to United States Public Health Service (USPHS) requirements. For the 2024-2025 influenza season it is formulated to contain 135 mcg HA per 0.5 mL dose, with 45 mcg HA of each of the following 3 influenza virus strains: A/West Virginia/30/2022 (A/Wisconsin/67/2022 pdm09-like virus) (H1N1), A/Massachusetts/18/2022 (H3N2) and B/Austria/1359417/2021.

A single 0.5 mL dose of Flublok contains sodium chloride (4.4 mg), monobasic sodium phosphate (0.2 mg), dibasic sodium phosphate (0.5 mg), and polysorbate 20 (Tween[®]20) (27.5 mcg). Each 0.5 mL dose of Flublok may also contain residual amounts of baculovirus and *Spodoptera frugiperda* cell proteins (≤ 14.3 mcg), baculovirus and cellular DNA (≤ 10 ng), and Triton X-100 (≤ 100 mcg).

Flublok contains no egg proteins, antibiotics, or preservatives. The single-dose, prefilled syringes contain no natural rubber latex.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Flublok contains recombinant HA proteins of the three strains of influenza virus specified by health authorities for inclusion in the annual seasonal vaccine. These proteins function as antigens which induce a humoral immune response, measured by hemagglutination inhibition (HI) antibody.

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 replacement of one or more influenza virus strains in each year's influenza vaccine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Flublok has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or for impairment of male fertility in animals.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Efficacy Against Laboratory-Confirmed Influenza

The efficacy of Flublok in protecting against culture-confirmed influenza illness was evaluated in a randomized, observer-blind, placebo-controlled multicenter trial conducted in the U.S. during the 2007-2008 influenza season in adults 18-49 years of age (Study 1).

Study 1 enrolled and vaccinated 4648 healthy adults (mean age 32.5 years) randomized in a 1:1 ratio to receive a single dose of Flublok (n=2344) or saline placebo (n=2304). Among enrolled subjects, 59% were female, 67% were white, 19% African-American, 2% Asian, < 1% other races, and 11% of Latino/Hispanic ethnicity. Culture-confirmed influenza was assessed by active and passive surveillance for influenza-like illness (ILI) beginning 2 weeks post-vaccination until the end of the influenza season, approximately 7 months post-vaccination. ILI was defined as having at least 2 of 3 symptoms (no specified duration) in the following categories: 1) fever $\geq 100^{\circ}\text{F}$; 2) respiratory symptoms (cough, sore throat, or runny nose/stuffy nose); or 3) systemic symptoms (myalgias, arthralgias, headache, chills/sweats, or tiredness/malaise). For subjects with an episode of ILI, nasal and throat swab samples were collected for viral culture.

The primary efficacy endpoint of Study 1 was Centers for Disease Control-defined influenza-like illness (CDC-ILI) with a positive culture for an influenza virus strain antigenically resembling a strain represented in Flublok. CDC-ILI is defined as fever of $\geq 100^{\circ}\text{F}$ oral accompanied by cough, sore throat, or both on the same day or on consecutive days. Attack rates and vaccine efficacy (VE), defined as the reduction in the influenza rate for Flublok relative to placebo, were calculated for the total vaccinated cohort (n=4648).

The pre-defined success criterion for the primary efficacy analysis was that the lower bound of the 95% confidence interval (CI) of VE should be at least 40%. Vaccine efficacy against antigenically matched culture-confirmed CDC-ILI could not be determined reliably because 96% of the influenza isolates obtained from subjects in Study 1 were not antigenically matched to the strains represented in the vaccine. An exploratory analysis of VE of Flublok against all strains, regardless of antigenic match, isolated from any subject with an ILI, not necessarily meeting CDC-ILI criteria, demonstrated an efficacy estimate of 44.8% (95% CI 24.4, 60.0). See Table 4 for a presentation of VE by case definition and antigenic similarity.

Table 4: Vaccine Efficacy Against Culture-Confirmed Influenza in Healthy Adults 18-49 Years of Age, Study 1[†]

Case definition	Flublok (N=2344)		Saline Placebo (N=2304)		Flublok Vaccine Efficacy [†] , %	95% Confidence Interval
	Cases, n	Rate, %	Cases, n	Rate, %		
Positive culture with a strain represented in the vaccine						
CDC-ILI, all matched strains ^{‡,§}	1	0.04	4	0.2	75.4	(-148.0, 99.5)
Any ILI, all matched strains ^{¶,¶¶}	2	0.1	6	0.3	67.2	(-83.2, 96.8)
Positive culture with any strain, regardless of match to the vaccine						
CDC-ILI, all strains ^{‡,¶}	44	1.9	78	3.4	44.6	(18.8, 62.6)
Sub-Type A	26	1.1	56	2.4	54.4	(26.1, 72.5)
Type B	18	0.8	23	1.0	23.1	(-49.0, 60.9)
Any ILI, all strains ^{¶¶}	64	2.7	114	4.9	44.8	(24.4, 60.0)
Sub-Type A	41	1.7	79	3.4	49.0	(24.7, 65.9)
Type B	23	1.0	36	1.6	37.2	(-8.9, 64.5)

[†]In Study 1 (NCT00539981) vaccine efficacy analyses were conducted on the Total Vaccinated Cohort (all randomized subjects who received study vaccine according to the treatment actually received and who provided data). Vaccine efficacy (VE) = 1 minus the ratio of Flublok/placebo infection rates.

[‡]Determined under the assumption of Poisson event rates, according to Breslow and Day, 1987.

[¶]Meets CDC influenza-like illness (CDC-ILI) defined as fever of $\geq 100^{\circ}\text{F}$ oral accompanied by cough and/or sore throat, on the same day or on consecutive days.

[§]Primary endpoint of trial.

^{¶¶}All culture-confirmed cases are considered, regardless of whether they qualified as CDC-ILI.

^{¶¶¶}Secondary endpoint of trial.

^{¶¶¶¶}Exploratory (prespecified) endpoint of trial.

The efficacy of Flublok Quadrivalent is relevant to Flublok because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions (see *Description [11]*).

Study 6 evaluated the efficacy of Flublok Quadrivalent in a randomized, observer-blind, active-controlled, multi-center trial conducted during the 2014-2015 influenza season in adults 50 years of age and older. A total of 8963 healthy, medically stable adults (mean age 62.5 years) were randomized in a 1:1 ratio to receive a single dose of Flublok Quadrivalent (n=4474) or a U.S.-licensed quadrivalent inactivated influenza vaccine (Comparator, Fluairix Quadrivalent, manufactured by Glaxo SmithKline) (n=4489).

Among randomized subjects, 58% were female, 80% white, 18% black/African-American, 2% other races, and 5% of Hispanic/Latino ethnicity. A total of 5186 (60%) subjects were 50-64 years of age and 3486 (40%) were ≥ 65 years of age. Real-time polymerase chain reaction (rtPCR) -confirmed influenza was assessed by active and passive surveillance for influenza-like illness (ILI) beginning 2 weeks post-vaccination until the end of the influenza season, approximately 6 months post-vaccination. ILI was defined as having at least one symptom (no specified duration) in each of two categories of respiratory and systemic symptoms. Respiratory symptoms included sore throat, cough, sputum production, wheezing and difficulty breathing. Systemic symptoms included fever $> 99^{\circ}\text{F}$ ($> 37^{\circ}\text{C}$) oral, chills, fatigue, headache and myalgia. For subjects with an episode of ILI, a nasopharyngeal swab sample was collected for rtPCR testing and reflex viral culture of rtPCR-positive samples.

The primary efficacy endpoint of Study 6 was rtPCR-positive, protocol-defined ILI due to any strain of influenza. Attack rates and relative vaccine efficacy (rVE), defined as $1 - [\text{Attack rate Flublok Quadrivalent} / \text{Attack Rate Comparator}]$, were calculated for the total efficacy population (n=8604) for the primary efficacy endpoint and for several alternative efficacy endpoints (Table 5). Antigenic and phylogenetic evaluations of the similarity ("matching") of clinical isolates to vaccine antigens were not performed. CDC epidemiological data for the 2014-2015 influenza season indicated that Influenza A (H3N2) viruses predominated and that most influenza A/H3N2 viruses were antigenically dissimilar while A/H1N1 and B viruses were antigenically similar to vaccine antigens.

Table 5: Relative Vaccine Efficacy (rVE) of Flublok Quadrivalent versus Comparator against Laboratory-Confirmed Influenza, Regardless of Antigenic Similarity to Vaccine Antigens, Adults 50 Years of Age and Older, Study 6 (Efficacy Population)^{†,††}

	Flublok Quadrivalent (N=4303)		Comparator (N=4301)		RR	rVE % (95% CI)
	n	Attack Rate % (n/N)	n	Attack Rate % (n/N)		
All rtPCR-positive Influenza [‡]	96	2.2	138	3.2	0.70	30 (10, 47)
All rtPCR-positive Influenza A [§]	73	1.7	114	2.7	0.64	36 (14, 53)
All rtPCR-positive Influenza B [§]	23	0.5	24	0.6	0.96	4 (-72, 46)
All Culture-confirmed Protocol-defined ILI ^{¶,¶¶}	58	1.3	101	2.3	0.57	43 (21, 59)

Abbreviations: rtPCR=reverse transcriptase polymerase chain reaction; Comparator=U.S.-licensed quadrivalent inactivated influenza vaccine, Fluairix Quadrivalent, manufactured by GlaxoSmithKline; n=number of influenza cases; N=number of subjects in treatment group; RR=relative risk (Attack Rate Flublok/Attack Rate IV4); rVE = $[(1-RR) \times 100]$.

[†]Study 6 is registered as NCT02285998.

^{††}Efficacy Population included all randomized subjects who received study vaccine and provided any follow-up documentation for influenza-like illness beginning at least 14 days post-vaccination. Excluded subjects with protocol deviations that could adversely affect efficacy.

[‡]Primary Analysis. All cases of rtPCR-confirmed influenza are included. Antigenic characterization and genetic sequencing to determine similarity of isolates to vaccine antigens were not performed. CDC surveillance data indicated that the majority of influenza A/H3N2 wild type viruses were antigenically distinct whereas influenza A/H1N1 and type B viruses were antigenically similar to vaccine antigens during the 2014-2015 season. Study 6 met the pre-specified success criterion for the primary endpoint (lower limit of the 2-sided 95% CI of vaccine efficacy for Flublok Quadrivalent relative to Comparator should be not less than - 20%).

[§]Post hoc analyses. All cases of influenza A were A/H3N2. Cases of influenza B were not distinguished by lineage.

[¶]Culture of rtPCR-positive samples was performed in MDCK cells.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Flublok is supplied as a single-dose, 0.5 mL prefilled syringe in a 10 syringe carton.

Presentation	Carton NDC Number	Components and NDC Number
Single-Dose Prefilled Syringe	49281-724-10	Ten 0.5 mL single-dose prefilled syringes [49281-724-88]

16.2 Storage and Handling

- Store refrigerated between 2° and 8°C (36° and 46°F).
- Do not freeze. Discard if product has been frozen.

- Protect syringes from light.
- Do not use after expiration date shown on the label.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Inform the vaccine recipient of the potential benefits and risks of vaccination with Flublok. Inform the vaccine recipient that:

- Flublok contains non-infectious proteins that cannot cause influenza.
- Flublok stimulates the immune system to produce antibodies that help protect against influenza viruses contained in the vaccine but does not prevent other respiratory infections.

Instruct the vaccine recipient to report any adverse events to their healthcare provider and/or to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).

Provide the vaccine recipient with the Vaccine Information Statements which are required by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 to be given prior to vaccination. These materials are available free of charge at the Centers for Disease Control (CDC) website (www.cdc.gov/vaccines).

Encourage women who receive Flublok while pregnant to notify Sanofi Pasteur Inc. sanofipasteurpregnancyregistry.com or by calling 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE).

Instruct the vaccine recipient that annual vaccination to prevent influenza is recommended.

Manufactured by Protein Sciences Corporation (Pearl River, NY) U.S. license No. 1795.

Distributed by Sanofi Pasteur Inc.

Flublok is a registered trademark of Protein Sciences Corporation.

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.

© 2024, Sanofi Pasteur Inc. – All rights reserved

INFB4-FPLR-SL-OCT24

Rx Only