

**PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar Fluzone® High-Dose de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de Fluzone High-Dose.

**Fluzone® High-Dose (vacuna antigripal), suspensión inyectable para uso intramuscular**

**Fórmula 2024-2025**

**Aprobación inicial en EE. UU: 2009**

-----**INDICACIONES Y USO**-----

**Fluzone High-Dose** es una vacuna indicada para la inmunización activa contra la enfermedad causada por los virus de la gripe subtipo A y el virus de la gripe tipo B que se incluyen en la vacuna. (1)

El uso de **Fluzone High-Dose** está aprobado en personas de 65 años de edad o más. (1)

-----**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**-----

• **Para uso intramuscular**

Administrar Fluzone High-Dose en forma de una única dosis de 0.5 ml. (2.)

**PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES**

Fluzone High-Dose es una suspensión inyectable. Cada dosis es de 0.5 ml. (3)

-----**CONTRAINDICACIONES**-----

No administrar Fluzone High-Dose a personas con antecedentes de

reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluida la proteína del huevo, o a una dosis previa de cualquier vacuna antigripal (4, 11)

-----**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----

- Si ha ocurrido el síndrome de Guillain Barré (SGB) en las 6 semanas siguientes de recibir una vacuna antigripal previa, la decisión de administrar Fluzone High-Dose se debe basar en la consideración cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos. (5.1)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

- En adultos  $\geq$  de 65 años de edad o más, la reacción más común ( $>10\%$ ) en el sitio de inyección fue dolor ( $>35.6\%$ ); las reacciones adversas sistémicas recabadas más comunes fueron mialgia (21.4%), malestar general (18.0%) y dolor de cabeza (16.8%). (6.1)

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

**Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA**

**Revisado: 07/2024**

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:  
CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Dosis y cronograma
- 2.2 Administración

**3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Síndrome de Guillain Barré
- 5.2 Prevención y tratamiento de las reacciones alérgicas
- 5.3 Alteración de la inmunocompetencia
- 5.4 Limitaciones de la eficacia de la vacuna
- 5.5 Síncope

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

**13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

14.1 Inmunogenia de Fluzone High-Dose en adultos de 65 años de edad o más

14.2 Eficacia de Fluzone High-Dose en adultos de 65 años de edad o más

**15 REFERENCIAS**

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

16.1 Presentación

16.2 Almacenamiento y manejo

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

\*No se mencionan las secciones y subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

Fluzone High-Dose es una vacuna indicada para la inmunización activa de prevención de la enfermedad causada por los virus de la gripe subtipo A y el virus de la gripe tipo B que se incluyen en la vacuna. Fluzone High-Dose está aprobada para usar en personas de 65 años de edad o más.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Para uso intramuscular

#### 2.1 Dosis y cronograma

Administre Fluzone High-Dose por vía intramuscular en forma de una sola inyección de 0.5 ml.

#### 2.2 Administración

Fluzone High-Dose es un líquido opalescente incoloro. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar materia particulada y cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si existe cualquiera de estas condiciones, la vacuna no se debe administrar.

Antes de administrar una dosis de la vacuna, agite la jeringa precargada. Administre Fluzone High-Dose por vía intramuscular.

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Fluzone High-Dose es una suspensión inyectable.

Cada dosis es de 0.5 ml.

### 4 CONTRAINDICACIONES

No administre Fluzone High-Dose a personas con antecedentes de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquiera de los componentes de la vacuna [consulte Descripción (11)], incluida la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna antigripal.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Síndrome de Guillain-Barré

Si ha ocurrido el síndrome de Guillain Barré (SGB) en las 6 semanas siguientes de recibir una vacuna antigripal previa, la decisión de administrar Fluzone High-Dose se debe basar en la consideración cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos. La vacuna porcina antigripal de 1976 se asoció con un riesgo elevado del SGB. La evidencia de una relación causal del SGB con otras vacunas antigripales no es concluyente. Si hay excesivos riesgos, es probablemente un poco más de un caso adicional por cada millón de personas vacunadas. (Consulte la referencia 1.)

#### 5.2 Prevención y tratamiento de las reacciones alérgicas

Se debe disponer inmediatamente del tratamiento médico adecuado para controlar las posibles reacciones anafilácticas después de la administración de Fluzone High-Dose.

#### 5.3 Alteración de la inmunocompetencia

Si se administra Flublok High-Dose a personas inmunodeprimidas, incluidas personas que reciben terapia inmunodepresora, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria prevista.

#### 5.4 Limitaciones de la eficacia de la vacuna

La vacunación con Flublok High-Dose quizás no proteja a todos los receptores de la vacuna.

#### 5.5 Síncope

Se han informado casos de síncope (desmayo) después de la vacunación con Fluzone High-Dose. Se debe contar con procedimientos para evitar lesiones como consecuencia del desmayo.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

En adultos >65 años de edad, la reacción adversa más común (>10%) en la zona de inyección fue dolor (>35.6%); las reacciones adversas sistémicas recabadas más comunes fueron mialgia (21.4%), malestar general (18.0%) y dolor de cabeza (16.8%),

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otra vacuna y quizás no reflejen los porcentajes observados en la práctica clínica. Dos estudios clínicos han evaluado la seguridad de Fluzone High-Dose.

El estudio 1 (NCT00391053), fue un ensayo multicéntrico con doble enmascaramiento realizado en EE. UU. En este estudio, adultos de 65 años de edad o más fueron aleatorizados para que recibieran Fluzone High-Dose o Fluzone (formulación para 2006-2007). El estudio comparó la seguridad e inmunogenia de Fluzone High-Dose con la de Fluzone. El conjunto del análisis de seguridad incluyó a 2573 receptores de Fluzone High-Dose y 1260 receptores de Fluzone.

La tabla 1 resume las reacciones en el sitio de inyección recabadas y las reacciones adversas sistémicas informadas en los 7 días siguientes a la vacunación mediante tarjetas de diario. El inicio normalmente se produjo en los primeros 3 días posteriores a la vacunación y la mayoría de las reacciones se resolvieron en los tres días siguientes de la vacunación y la mayoría de las reacciones se resolvieron en un lapso de 3 días.

Las reacciones en el sitio de inyección y las reacciones adversas sistémicas recabadas fueron más frecuentes después de la vacunación con Fluzone High-Dose que con Fluzone.

**Tabla 1: Frecuencia de reacciones en el sitio de inyección y reacciones adversas sistémicas recabadas en los 7 días posteriores a la vacunación con Fluzone High-Dose o Fluzone, en adultos de 65 años de edad o más (estudio 1\*)**

	Porcentaje de Fluzone High-Dose (N <sup>†</sup> =2569–2572)			Porcentaje de Fluzone (N <sup>†</sup> =1258–1260)		
	Cualquiera	Moderada <sup>‡</sup>	Grave <sup>§</sup>	Cualquiera	Moderada	Grave <sup>§</sup>
Dolor en el sitio de inyección	35.6	3.7	0.3	24.3	1.7	0.2
Eritema en el sitio de inyección	14.9	1.9	1.8	10.8	0.8	0.6
Hinchazón en el sitio de inyección	8.9	1.6	1.5	5.8	1.3	0.6
Mialgia	21.4	4.2	1.6	18.3	3.2	0.2
Malestar general	18.0	4.7	1.6	14.0	3.7	0.6
Dolor de cabeza	16.8	3.1	1.1	14.4	2.5	0.3
Fiebre <sup>¶</sup> (>99.5 °F)	3.6	1.1	0.0	2.3	0.2	0.1

\*NCT00391053

†N es la cantidad de participantes vacunados con datos disponibles para las reacciones mencionadas

‡Moderadas: dolor en el sitio de inyección: suficientemente molesto como para interferir en el comportamiento y las actividades habituales; eritema e hinchazón en el sitio de inyección: ≥2.5 cm a <5 cm; fiebre: de 100.4 °F a ≥102.2 °F; mialgia, malestar general y dolor de cabeza: interfieren con las actividades diarias

§Graves/intensas: dolor en el sitio de inyección: incapacitante, incapacidad de realizar las actividades diarias; eritema e hinchazón del sitio de inyección: ≥5 cm; fiebre: >102.2 °F; mialgia, malestar general y dolor de cabeza: impiden realizar las actividades diarias.

¶Fiebre: el porcentaje de mediciones de la temperatura que se obtuvieron por vía oral o no se registraron fueron de 97.9% y 2.1%, respectivamente con Fluzone High-Dose y de 98.6% y 1.4%, respectivamente, con Fluzone.

A los 6 meses después de la vacunación, 156 (6.1%) receptores de Fluzone High-Dose y 93 (7.4%) receptores de Fluzone

presentaron un acontecimiento adverso grave (AAG). No se informaron muertes en los 28 días siguientes a la vacunación. Se informó un total de 23 muertes durante los días 29 a 180 después de la vacunación: 16 (0.6%) entre los receptores de Fluzone High-Dose y 7 (0.6%) entre los receptores de Fluzone. La mayoría de estos participantes tenían antecedentes médicos de enfermedades cardíacas, hepáticas, neoplásicas, renales y/o respiratorias. Estos datos no proporcionan evidencia de una relación causal entre las muertes y la vacunación con Fluzone High-Dose.

El estudio 2 (NCT01427309) fue un ensayo de eficacia multicéntrico, con doble enmascaramiento, posterior al otorgamiento de la licencia que se realizó en EE. UU. y Canadá a lo largo de dos temporadas de gripe. En este estudio, se aleatorizaron adultos de 65 años de edad o más para que recibieran Fluzone High-Dose o Fluzone (formulaciones de 2011-2012 y 2012-2013). El estudio comparó la eficacia y la seguridad de Fluzone High-Dose con las de Fluzone. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 15,992 receptores de Fluzone High-Dose y 15,991 receptores de Fluzone. Dentro del período de farmacovigilancia del estudio (aproximadamente de 6 a 8 meses después de la vacunación), 1323 (8.3%) receptores de Fluzone High-Dose y 1442 (9.0%) receptores de Fluzone presentaron un AAG. En los 30 días posteriores a la vacunación, 204 (1.3%) receptores de Fluzone High-Dose y 200 (1.3%) receptores de Fluzone presentaron un AAG. La mayoría de estos participantes tenía una o más comorbilidades crónicas. Se informó un total de 167 muertes en los 6 a 8 meses posteriores a la vacunación: 83 (0.5%) entre los receptores de Fluzone High-Dose y 84 (0.5%) entre los receptores de Fluzone. Se informó un total de 6 muertes en los 30 días posteriores a la vacunación: 6 (0.04%) entre los receptores de Fluzone High-Dose y 0 (0%) entre los receptores de Fluzone. Estos datos no proporcionan evidencia de una relación causal entre las muertes y la vacunación con Fluzone High-Dose.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes acontecimientos se han informado espontáneamente durante el uso posterior a la comercialización de Fluzone, Fluzone High-Dose, Fluzone Quadrivalent o Fluzone High-Dose Quadrivalent. Puesto que estos acontecimientos son informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar con confianza su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los acontecimientos adversos se incluyeron sobre la base de uno o más de los siguientes factores: gravedad, frecuencia de notificación o fortaleza de la evidencia de una relación causal con la vacuna.

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:* trombocitopenia, linfadenopatía
- *Trastornos del sistema inmunitario:* anafilaxia, otras reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema)
- *Trastornos oculares:* hiperemia ocular
- *Trastornos del sistema nervioso:* síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluyendo encefalomielitis), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareo, parestesia
- *Trastornos vasculares:* vasculitis, vasodilatación/enrojecimiento
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, tos, sibilancias, opresión en la garganta
- *Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:* síndrome de Stevens-Johnson
- *Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración:* prurito, astenia/fatiga, dolor en las extremidades, dolor en el pecho, escalofríos
- *Trastornos gastrointestinales:* vómitos, náuseas, diarrea

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* artralgia

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

El uso de Fluzone High-Dose no está aprobado para personas <65 años de edad. Hay datos limitados en humanos y ningún dato en animales para establecer si hay o no un riesgo asociado con la vacuna con el uso de Fluzone High-Dose en el embarazo.

### 8.2 Lactancia

El uso de Fluzone High-Dose no está aprobado en personas <65 años de edad. No se dispone de datos en seres humanos o animales para evaluar los efectos de Fluzone High-Dose sobre el lactante o sobre la producción/excreción de leche.

### 8.3 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fluzone High-Dose en personas <65 años de edad.

### 8.4 Uso geriátrico

Se han evaluado la seguridad, inmunogenia y eficacia de Fluzone High-Dose en adultos de 65 años de edad o más [consulte *Reacciones adversas* (6.1) y *Estudios clínicos* (14)].

## 11 DESCRIPCIÓN

Fluzone High-Dose (vacuna antigripal) para uso intramuscular es una vacuna antigripal inactivada, preparada a partir de virus de la gripe que se propaga en huevos de pollo embrionados. El líquido alantoideo con el virus se recoge e inactiva con formaldehído. El virus de la gripe se concentra y purifica en una solución de gradiente de densidad lineal de sacarosa utilizando una centrífuga de flujo continuo. El virus se rompe después químicamente con un tensoactivo no iónico, etoxilato de octilfenol (Triton® X-100), produciendo un "virus partido". El virus partido que contiene el antígeno de hemaglutinina (AH) se purifica todavía más y luego se suspende en una solución isotónica de cloruro sódico amortiguada con fosfato sódico. El proceso de Fluzone High-Dose usa un factor de concentración adicional después del paso de ultrafiltración para obtener una concentración más alta de antígeno. Los virus partidos purificados de las tres cepas incluidas en la vacuna se producen por separado y luego se combinan para crear la formulación trivalente.

Fluzone High-Dose es una suspensión inyectable y es un líquido opalescente incoloro. No se usan antibióticos ni conservantes en la fabricación de Fluzone High-Dose. La jeringa precargada de Fluzone High-Dose no está fabricada con látex de goma natural.

Fluzone High-Dose está estandarizada según los requisitos del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos y formulada para contener AH de cada una de las siguientes tres cepas de la gripe recomendadas para la temporada de gripe 2024-2025: A/Victoria/4897/2022 IVR-238 (H1N1), A/California/122/2022 SAN-022 (un virus similar a A/Thailand/8/2022 (H3N2), y B/Michigan/01/2021 (un virus similar a B/Austria/1359417/ de 2021, linaje B Victoria). Las cantidades de AH y otros componentes por dosis se indican en la Tabla 2.

**Tabla 2: Componentes de Fluzone High-Dose**

Componente	Cantidad (por dosis)
	Dosis de 0.5 ml de Fluzone High-Dose
<b>Principio activo: virus de la gripe partido, cepas inactivadas*:</b>	180 mcg de AH total
A (H1N1)	60 mcg de AH
A (H3N2)	60 mcg de AH
B	60 mcg de AH
<b>Otros:</b>	
Solución isotónica de cloruro sódico amortiguado con fosfato sódico	cs <sup>†</sup> hasta el volumen apropiado
Formaldehído	≤100 mcg
Etoxilato de octilfenol	≤250 mcg

Gelatina	Ninguno
Conservante	Ninguno

\*Según el requisito del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS, por sus siglas en inglés)

†Cantidad suficiente

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Niveles específicos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) con las vacunas del virus de la gripe inactivado no se han correlacionado con la protección frente a la infección del virus de la gripe. En algunos estudios con humanos, las concentraciones de anticuerpos  $\geq 1:40$  se han asociado con una protección frente a la gripe en hasta el 50% de los participantes. (Consulte las referencias 2 y 3). Los anticuerpos contra un tipo o subtipo del virus de la gripe confieren una protección limitada o ninguna protección contra otro. Además, los anticuerpos contra una variante antigénica del virus de la gripe quizás no protejan contra una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo. El desarrollo frecuente de variantes antigénicas a través de desviaciones antigénicas es la base virológica de las epidemias estacionales y el motivo del cambio habitual de una o más cepas de la gripe en la vacuna antigripal de cada año.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia y alteración de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinógeno ni mutágeno de Fluzone High-Dose ni la alteración de la fertilidad.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Inmunogenia de Fluzone High-Dose en adultos de 65 años de edad o más

El estudio 1 fue un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, que se realizó en EE. UU. en el cual adultos de 65 años de edad o más fueron aleatorizados para que reciban Fluzone High-Dose o Fluzone (formulación 2006-2007). El estudio comparó la seguridad e inmunogenia de Fluzone High-Dose con la de Fluzone. Para los análisis de inmunogenia, se aleatorizaron 2576 participantes a Fluzone High-Dose y 1275 participantes a Fluzone. El 51.3% de los participantes en el grupo de tratamiento con Fluzone High-Dose y el 54.7% de los participantes en el grupo de tratamiento con Fluzone eran mujeres. En ambos grupos, la media de edad fue de 72.9 años (rango de 65 a 97 años en el grupo de Fluzone High-Dose y de 65 a 94 años en el grupo de Fluzone); el 35% de los participantes del grupo de Fluzone High-Dose y el 36% del grupo de Fluzone tenía 75 años de edad o más. La mayoría de los participantes en el grupo de Fluzone High-Dose y en el grupo de Fluzone, respectivamente, eran blancos (91.7% y 92.9%), seguidos de hispanos (4.8% y 3.7%) y negros (2.7% y 2.7%).

Los principales criterios de valoración del estudio eran los porcentajes de la media geométrica de los títulos (MGT) de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IH) y de seroconversión 28 días después de la vacunación. Los criterios de superioridad estadística prespecificados requerían que el límite inferior (LI) del IC del 95% bilateral de la razón de MGT (Fluzone High-Dose/Fluzone) sea superior a 1.50 para al menos dos de las cepas y, si una cepa fallaba, la no inferioridad de esa cepa debía ser demostrada ( $LI \geq 0.67$ , y que el límite inferior del IC del 95% bilateral de la diferencia en el porcentaje de seroconversión (Fluzone High-Dose menos Fluzone) debería ser superior al 10% para al menos dos de las cepas y, si una cepa fallaba, la no inferioridad de esa cepa debía demostrarse ( $LI \geq -10\%$ ). Como se muestra en la tabla 3, se demostraron porcentajes estadísticamente superiores de MGT de IH y de seroconversión después de la vacunación con Fluzone High-Dose en comparación con Fluzone para los virus de la gripe subtipos A, A(H1N1) y A(H3N2), pero no para el virus de la gripe tipo B. Para la cepa B, se demostró la no inferioridad de Fluzone High-Dose en comparación con Fluzone tanto para los porcentajes de MGT de IH como de seroconversión.

**Tabla 3: Porcentajes de MGT de anticuerpos IH y seroconversión después de la vacunación y análisis de superioridad de Fluzone High-Dose en relación con Fluzone, en adultos de 65 años de edad o más (estudio 1\*)**

Cepa del virus de la gripe	MGT		Razón de MGT	% de seroconversión <sup>†</sup>		Diferencia	Alcanzó ambos criterios de superioridad predefinidos <sup>‡</sup>
	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> =2542–2544	Fluzone N <sup>§</sup> =1252	Fluzone High-Dose frente a Fluzone (IC del 95%)	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> =2529–2531	Fluzone N <sup>§</sup> =1248–1249	Fluzone High-Dose menos Fluzone (95% CI)	
A (H1N1)	115.8	67.3	1.7 (1.6; 1.8)	48.6	23.1	25.4 (22.4; 28.5)	Sí
A (H3N2)	608.9	332.5	1.8 (1.7; 2.0)	69.1	50.7	18.4 (15.1; 21.7)	Sí
B	69.1	52.3	1.3 (1.2; 1.4)	41.8	29.9	11.8 (8.6; 15.0)	No

\* NCT00391053

<sup>†</sup>Seroconversión: las muestras emparejadas con un título de IH  $\geq 1:10$  antes de la vacunación y un título  $\geq 1:40$  después de la vacunación (día 28) o un aumento mínimo de 4 veces para los participantes con un título  $\geq 1:10$

#N es la cantidad de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunológico mencionado

<sup>‡</sup>Criterio de superioridad predefinido para seroconversión: el límite inferior del IC del 95% bilateral de la diferencia de los porcentajes de seroconversión Fluzone High-Dose menos Fluzone es  $\geq 10\%$ . El criterio predefinido de superioridad para la razón de MGT: el límite inferior del IC del 95% de la razón de MGT (Fluzone High-Dose dividido por Fluzone) es  $\geq 1.5$

§ N es la cantidad de participantes vacunados con datos disponibles para el criterio de valoración inmunológico mencionado

#### 14.2 Eficacia de Fluzone High-Dose en adultos de 65 años de edad o más

El estudio 2 fue un ensayo de eficacia multicéntrico, con doble enmascaramiento, posterior a la aprobación, que se realizó en EE. UU. y Canadá en el que adultos de 65 años de edad o más fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir Fluzone High-Dose o Fluzone. El estudio se realizó en dos temporadas de gripe (2011-2012 y 2012-2013); el 53% de los participantes inscritos en el primer año del estudio se volvieron a inscribir y aleatorizar en el segundo año. El conjunto de análisis por protocolo para las evaluaciones de la eficacia incluyó 15,892 receptores de Fluzone High-Dose y 15,911 receptores de Fluzone. La mayoría (67%) de los participantes en el conjunto de análisis por protocolo para eficacia tenía una o más afecciones crónicas comórbidas de alto riesgo.

En el conjunto de análisis por protocolo, el 57.2% de los participantes del grupo de tratamiento con Fluzone High-Dose eran mujeres así como el 56.1% de participantes del grupo de tratamiento con Fluzone. En ambos grupos, la mediana de edad fue de 72.2 años (intervalo de 65 a 100 años). En general, la mayoría de los participantes del estudio eran blancos (95%); aproximadamente el 4% de los participantes del estudio eran negros y aproximadamente el 6% eran de etnia hispana.

El criterio principal de valoración del estudio fue la incidencia de gripe confirmada en laboratorio (determinada mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier tipo/subtipo vírico de la gripe en asociación en enfermedadseudogripal (ESG), definida como la incidencia de al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: dolor de garganta, tos, producción de esputo, sibilancias o dificultad respiratoria; simultáneamente con al menos uno de los siguientes signos o síntomas sistémicos: temperatura  $>99.0$  °F, escalofríos, cansancio, dolores de cabeza o mialgia. Se monitoreó la incidencia de enfermedad respiratoria en los participantes mediante vigilancia activa y pasiva, a partir de las 2 semanas después de la vacunación durante aproximadamente 7 meses. Después de un episodio de enfermedad respiratoria, se obtuvieron muestras nasofaríngeas en hisopo para su análisis. Se calcularon los porcentajes de ataque y la eficacia de la vacuna (consulte la Tabla 4).

**Tabla 4: Eficacia relativa contra la gripe confirmada en laboratorio<sup>†</sup> independientemente de la similitud con los componentes de la vacuna, asociada con enfermedadseudogripal<sup>‡</sup>, adultos de 65 años de edad o más (estudio 2<sup>‡</sup>)**

	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> = 15,892 n <sup>#</sup> (%)	Fluzone N <sup>§</sup> = 15,911 n <sup>#</sup> (%)	Eficacia relativa % (IC del 95%)
Cualquier tipo/subtipo <sup>#</sup>	227 (1.43)	300 (1.89)	24.2 (9.7; 36.5) <sup>‡</sup>
Gripe A	190 (1.20)	249 (1.56)	23.6 (7.4; 37.1)
A (H1N1)	8 (0.05)	9 (0.06)	11.0 (-159.9; 70.1)
A (H3N2)	171 (1.08)	222 (1.40)	22.9 (5.4; 37.2)
Gripe B <sup>§</sup>	37 (0.23)	51 (0.32)	27.4 (-13.1; 53.8)

\*Confirmada en laboratorio: confirmada mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa

<sup>†</sup>Aparición de al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: dolor de garganta, tos, producción de esputo, sibilancias o dificultad respiratoria; simultáneamente con al menos uno de los siguientes signos o síntomas sistémicos: temperatura  $>99.0$  °F, escalofríos, cansancio, dolores de cabeza o mialgia

<sup>‡</sup> NCT01427309

§N es la cantidad de participantes vacunados en el conjunto de análisis por protocolo para evaluaciones de la eficacia

<sup>#</sup>n es la cantidad de participantes con enfermedadseudogripal definida por el protocolo con confirmación en laboratorio

#criterio principal de valoración

<sup>‡</sup>Se cumplió el criterio de superioridad estadístico previamente especificado para el criterio principal de valoración (límite inferior del IC del 95% bilateral de la eficacia de la vacuna de Fluzone High-Dose en comparación con Fluzone  $>9.1\%$ ).

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

Un criterio secundario de valoración del estudio fue la incidencia de gripe confirmada mediante cultivo causada por tipos/subtipos víricos antigénicamente similares a los incluidos en las respectivas formulaciones de la vacuna anual en asociación con una ESG modificada definida por los CDC, definida como la ocurrencia de temperatura  $>99.0$  °F ( $>37.2$  °C) con tos o color de garganta. La eficacia de Fluzone High-Dose en relación con Fluzone para este criterio de valoración fue 51.1% (IC del 95%: 16.8; 72.0).

#### 15 REFERENCIAS

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



- 2 Hannoun C, Megaw F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133-138.
- 3 Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972;70:767-777.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 16.1 Presentación

Jeringa precargadas unidosis, sin aguja, 0.5 ml (NDC 49281-124-88) (no fabricada con látex de goma natural). Suministrado como paquete de 10 (NDC 49281-124-65).

### 16.2 Almacenamiento y manejo

Almacene Fluzone High-Dose refrigerada a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 35 °F a 46 °F). NO CONGELE. Deseche si la vacuna se ha congelado.

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

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Consulte el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información para pacientes).

- Informe al paciente o al cuidador que Fluzone High-Dose contiene virus muertos y no puede causar la gripe.
- Fluzone High-Dose estimula el sistema inmunitario para producir anticuerpos que ayudan a proteger contra la gripe.
- Indique que se recomienda la vacunación anual contra la gripe.
- Indique a los receptores de la vacuna y a sus cuidadores que informen acerca de todas las reacciones adversas a su proveedor de atención médica y/o al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de la Vacuna (VAERS, por sus siglas en inglés).
- Entregue a los receptores o cuidadores las Declaraciones de Información sobre Vacunas, que exige la Ley Nacional de Lesiones Causadas por Vacunas en la Infancia de 1986 antes de cada inmunización. Estos materiales están disponibles de forma gratuita en el sitio web de los Centros para Control de las Enfermedades (CDC) ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)).

Fluzone es una marca comercial registrada de Sanofi Pasteur Inc

Fabricada por:

**Sanofi Pasteur Inc.**  
Swiftwater, PA 18370 USA

## Hoja de Información para pacientes de la vacuna antigripal Fluzone® High-Dose

Lea esta hoja de información antes de recibir la vacuna Fluzone High-Dose. Este resumen no está indicado para sustituir la conversación con su proveedor de atención médica. Si tiene alguna pregunta o desea más información, hable con su proveedor de atención médica.

### ¿Qué es la vacuna Fluzone High-Dose?

Fluzone High-Dose es una vacuna que ayuda a proteger contra la enfermedad de la influenza (gripe). La vacuna Fluzone High-Dose es para personas de 65 años de edad o más.

La vacunación con la vacuna Fluzone High-Dose quizás no proteja a todas las personas que la reciban.

### ¿Quiénes no deben recibir la vacuna Fluzone High-Dose?

No debe recibir la vacuna Fluzone High-Dose si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a los huevos o a los productos del huevo.
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica después de recibir una vacuna antigripal.

Informe a su proveedor de atención médica si usted tiene o ha tenido:

- síndrome de Guillain-Barré (debilidad muscular grave) después de recibir una vacuna antigripal.
- problemas con su sistema inmunitario ya que es posible que esté disminuida la respuesta inmune.

### ¿Cómo se administra la vacuna Fluzone High-Dose?

La vacuna Fluzone High-Dose se administra en forma de inyección en un músculo. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la vacuna Fluzone High-Dose? Los efectos secundarios más comunes de la vacuna Fluzone High-Dose son:

- dolor, enrojecimiento e hinchazón en la zona donde recibe la inyección
- dolor muscular
- cansancio
- dolor de cabeza

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de la vacuna Fluzone High-Dose. Pregunte a su proveedor de atención médica sobre otros efectos secundarios.

Llame a su proveedor de atención médica para pedir consejo sobre cualquier efecto secundario que le preocupe. Puede informar los efectos secundarios al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de la Vacuna (VAERS, por sus siglas en inglés) en el 1-800-822-7967 o <https://vaers.hhs.gov>.

### ¿Por qué debo recibir la vacuna Fluzone High-Dose en vez de Fluzone?

Un estudio de eficacia en adultos de 65 años de edad o más demostró que la vacuna ofrece mejor protección contra la gripe que la vacuna Fluzone.

### ¿Cuáles son los componentes de la vacuna Fluzone High-Dose?

La vacuna Fluzone High-Dose contiene 3 cepas de virus de la gripe muertos. La vacuna Fluzone High-Dose no contiene virus de la gripe vivos. Fluzone High-Dose no puede causar la gripe.

Los componentes inactivos incluyen formaldehído y etoxilato de octilfenol.

Fabricado por: Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA 18370 USA

INHdq-FPLR-SL-JUL24 Por prescripción médica solamente

MAT-US-2407772-v1.0-08/2024

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

Fluzone® High-Dose (Influenza Vaccine)  
Injectable Suspension, for Intramuscular Use  
2024–2025 Formula

Initial U.S. Approval: 2009

### INDICATIONS AND USAGE

Fluzone High-Dose is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of disease caused by influenza A subtype viruses and type B virus contained in the vaccine. (1)

Fluzone High-Dose is approved for use in persons 65 years of age and older. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### • For intramuscular use

Administer Fluzone High-Dose as a single 0.5 mL dose. (2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Fluzone High-Dose is an injectable suspension. A single dose is 0.5 mL. (3)

### CONTRAINDICATIONS

Do not administer Fluzone High-Dose to anyone with a history of severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine, including egg protein, or to a previous dose of any influenza vaccine. (4, 11)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- If Guillain-Barré Syndrome (GBS) has occurred within 6 weeks following previous influenza vaccination, the decision to give Fluzone High-Dose should be based on careful consideration of the potential benefits and risks. (5.1)

### ADVERSE REACTIONS

- In adults ≥65 years of age, the most common (>10%) injection-site adverse reaction was pain (>35.6%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (21.4%), malaise (18.0%), and headache (16.8%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 at 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) or VAERS at 1-800-822-7967 or <https://vaers.hhs.gov>.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 07/2024

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dose and Schedule

#### 2.2 Administration

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Guillain-Barré Syndrome

#### 5.2 Preventing and Managing Allergic Reactions

#### 5.3 Altered Immunocompetence

#### 5.4 Limitations of Vaccine Effectiveness

#### 5.5 Syncope

### 6 ADVERSE REACTIONS

#### 6.1 Clinical Trials Experience

#### 6.2 Postmarketing Experience

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.1 Pregnancy

#### 8.2 Lactation

#### 8.4 Pediatric Use

#### 8.5 Geriatric Use

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

#### 12.1 Mechanism of Action

### 13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

#### 14.1 Immunogenicity of Fluzone High-Dose in Adults 65 Years of Age and Older

#### 14.2 Efficacy of Fluzone High-Dose in Adults 65 Years of Age and Older

### 15 REFERENCES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 16.1 How Supplied

#### 16.2 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

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

Fluzone High-Dose is approved for use in persons 65 years of age and older.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### For intramuscular use

#### 2.1 Dose and Schedule

Administer Fluzone High-Dose as a single 0.5 mL dose.

#### 2.2 Administration

Fluzone High-Dose is a colorless opalescent liquid. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If either of these conditions exist, the vaccine should not be administered.

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

Administer Fluzone High-Dose intramuscularly.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Fluzone High-Dose is an injectable suspension.

A single dose is 0.5 mL.

### 4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer Fluzone High-Dose to anyone with a history of severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine [see *Description (11)*], including egg protein, or to a previous dose of any influenza vaccine.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Guillain-Barré Syndrome

If Guillain-Barré Syndrome (GBS) has occurred within 6 weeks following previous influenza vaccination, the decision to give Fluzone High-Dose should be based on careful consideration of the potential benefits and risks. The 1976 swine influenza vaccine was associated with an elevated risk of GBS. Evidence for a causal relation of GBS with other influenza vaccines is inconclusive; if an excess risk exists, it is probably slightly more than 1 additional case per 1 million persons vaccinated. (See reference 1.)

#### 5.2 Preventing and Managing Allergic Reactions

Appropriate medical treatment must be immediately available to manage potential anaphylactic reactions following administration of Fluzone High-Dose.

#### 5.3 Altered Immunocompetence

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

#### 5.4 Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with Fluzone High-Dose may not protect all recipients.

#### 5.5 Syncope

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

### 6 ADVERSE REACTIONS

In adults ≥65 years of age, the most common (>10%) injection-site adverse reaction was pain (>35.6%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (21.4%), malaise (18.0%), and headache (16.8%).

#### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse event rates observed in the clinical trial(s) of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trial(s) of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice. Two clinical studies have evaluated the safety of Fluzone High-Dose.

Study 1 (NCT00391053) was a multi-center, double-blind trial conducted in the US. In this study, adults 65 years of age and older were randomized to receive either Fluzone High-Dose or Fluzone (2006–2007 formulation). The study compared the safety and immunogenicity of Fluzone High-Dose to those of Fluzone. The safety analysis set included 2573 Fluzone High-Dose recipients and 1260 Fluzone recipients.

Table 1 summarizes solicited injection-site reactions and systemic adverse reactions reported within 7 days post-vaccination via diary cards. Onset was usually within the first 3 days after vaccination and a majority of the reactions resolved within 3 days. Solicited injection-site reactions and systemic adverse reactions were more frequent after vaccination with Fluzone High-Dose compared to Fluzone.

**Table 1: Frequency of Solicited Injection-Site Reactions and Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Vaccination with Fluzone High-Dose or Fluzone, Adults 65 Years of Age and Older (Study 1)**

	Fluzone High-Dose (N <sup>1</sup> =2569–2572) Percentage			Fluzone (N <sup>1</sup> =1258–1260) Percentage		
	Any	Moderate <sup>‡</sup>	Severe <sup>§</sup>	Any	Moderate <sup>‡</sup>	Severe <sup>§</sup>
Injection-Site Pain	35.6	3.7	0.3	24.3	1.7	0.2
Injection-Site Erythema	14.9	1.9	1.8	10.8	0.8	0.6
Injection-Site Swelling	8.9	1.6	1.5	5.8	1.3	0.6
Myalgia	21.4	4.2	1.6	18.3	3.2	0.2
Malaise	18.0	4.7	1.6	14.0	3.7	0.6
Headache	16.8	3.1	1.1	14.4	2.5	0.3
Fever <sup>¶</sup> (≥99.5°F)	3.6	1.1	0.0	2.3	0.2	0.1

\*NCT00391053

<sup>†</sup>N is the number of vaccinated participants with available data for the reactions listed  
<sup>‡</sup>Moderate - Injection-site pain: sufficiently discomforting to interfere with normal behavior or activities; Injection-site erythema and Injection-site swelling: ≥2.5 cm to <5 cm; Fever: >100.4°F to ≤102.2°F; Myalgia, Malaise, and Headache: interferes with daily activities  
<sup>§</sup>Severe - Injection-site pain: incapacitating, unable to perform usual activities; Injection-site erythema and Injection-site swelling: ≥5 cm; Fever: >102.2°F; Myalgia, Malaise, and Headache: prevents daily activities

<sup>¶</sup>Fever - The percentage of temperature measurements that were taken by oral route or not recorded were 97.9% and 2.1%, respectively, for Fluzone High-Dose; and 98.6% and 1.4%, respectively, for Fluzone

Within 6 months post-vaccination, 156 (6.1%) Fluzone High-Dose recipients and 93 (7.4%) Fluzone recipients experienced a serious adverse event (SAE). No deaths were reported within 28 days post-vaccination. A total of 23 deaths were reported during Days 29 – 180 post-vaccination:

16 (0.6%) among Fluzone High-Dose recipients and 7 (0.6%) among Fluzone recipients. The majority of these participants had a medical history of cardiac, hepatic, neoplastic, renal, and/or respiratory diseases. These data do not provide evidence for a causal relationship between deaths and vaccination with Fluzone High-Dose.

Study 2 (NCT01427309) was a multi-center, double-blind post-licensure efficacy trial conducted in the US and Canada over two influenza seasons. In this study, adults 65 years of age and older were randomized to receive either Fluzone High-Dose or Fluzone (2011–2012 and 2012–2013 formulations). The study compared the efficacy and safety of Fluzone High-Dose to those of Fluzone. The safety analysis set included 15,992 Fluzone High-Dose recipients and 15,991 Fluzone recipients.

Within the study surveillance period (approximately 6 to 8 months post-vaccination), 1323 (8.3%) Fluzone High-Dose recipients and 1442 (9.0%) Fluzone recipients experienced an SAE. Within 30 days post-vaccination, 204 (1.3%) Fluzone High-Dose recipients and 200 (1.3%) Fluzone recipients experienced an SAE. The majority of these participants had one or more chronic comorbid illnesses. A total of 167 deaths were reported within 6 to 8 months post-vaccination: 83 (0.5%) among Fluzone High-Dose recipients and 84 (0.5%) among Fluzone recipients. A total of 6 deaths were reported within 30 days post-vaccination: 6 (0.04%) among Fluzone High-Dose recipients and 0 (0%) among Fluzone recipients. These data do not provide evidence for a causal relationship between deaths and vaccination with Fluzone High-Dose.

## 6.2 Postmarketing Experience

The following events have been spontaneously reported during the postmarketing use of Fluzone, Fluzone High-Dose, Fluzone Quadrivalent, or Fluzone High-Dose Quadrivalent. 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 the vaccine.

- **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, vasodilatation/flushing
- **Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:** Dyspnea, oropharyngeal pain, rhinorrhea, 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, chills
- **Gastrointestinal Disorders:** Vomiting, nausea, diarrhea
- **Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:** Arthralgia

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Fluzone High-Dose is not approved for use in persons <65 years of age.

There are limited human data and no animal data available to establish whether there is a vaccine-associated risk with use of Fluzone High-Dose in pregnancy.

### 8.2 Lactation

Fluzone High-Dose is not approved for use in persons <65 years of age. No human or animal data are available to assess the effects of Fluzone High-Dose on the breastfed infant or on milk production/excretion.

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Fluzone High-Dose in persons <65 years of age have not been established.

### 8.5 Geriatric Use

Safety, immunogenicity, and efficacy of Fluzone High-Dose have been evaluated in adults 65 years of age and older. [See *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14)]

## 11 DESCRIPTION

Fluzone High-Dose (Influenza Vaccine) for intramuscular use 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 containing hemagglutinin (HA) antigen is further purified and then suspended in sodium phosphate-buffered isotonic sodium chloride solution. The Fluzone High-Dose process uses an additional concentration factor after the ultrafiltration step to obtain a higher HA antigen concentration. The purified split virus from the three strains included in the vaccine are produced separately and then combined to make the trivalent formulation.

Fluzone High-Dose is an injectable suspension and is a colorless opalescent liquid. Neither antibiotics nor preservative are used in the manufacture of Fluzone High-Dose. The Fluzone High-Dose prefilled syringe presentation is not mated with natural rubber latex.

Fluzone High-Dose is standardized according to United States Public Health Service requirements and is formulated to contain HA of each of the following three influenza strains recommended for the 2024–2025 influenza season: A/Victoria/4897/2022 IVR-238 (H1N1), A/California/122/2022 SAN-022 (an A/Thailand/8/2022-like virus) (H3N2), 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 2.

**Table 2: Fluzone High-Dose Ingredients**

Ingredient	Quantity (per dose)
	Fluzone High-Dose 0.5 mL Dose
<b>Active Substance: Split influenza virus, inactivated strains<sup>*</sup>:</b>	180 mcg HA total
A (H1N1)	60 mcg HA
A (H3N2)	60 mcg HA
B	60 mcg HA
<b>Other:</b>	
Sodium phosphate-buffered isotonic sodium chloride solution	QS <sup>†</sup> to appropriate volume
Formaldehyde	≤100 mcg
Octylphenol ethoxylate	≤250 mcg
Gelatin	None
<b>Preservative</b>	None

\*per United States Public Health Service (USPHS) requirement

<sup>†</sup>Quantity Sufficient

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Specific levels of hemagglutination inhibition (HI) antibody titer post-vaccination with inactivated influenza virus vaccines have not been correlated with protection from influenza virus infection. In some human studies, antibody titers ≥1:40 have been associated with protection from influenza illness in up to 50% of participants. (See references 2 and 3.)

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.

## 13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Fluzone High-Dose has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential or for impairment of fertility.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Immunogenicity of Fluzone High-Dose in Adults 65 Years of Age and Older

Study 1 was a multi-center, double-blind pre-licensure trial conducted in the US in which adults 65 years of age and older were randomized to receive either Fluzone High-Dose or Fluzone (2006–2007 formulation). The study compared the safety and immunogenicity of Fluzone High-Dose to those of Fluzone. For immunogenicity analyses, 2576 participants were randomized to Fluzone High-Dose and 1275 participants were randomized to Fluzone. Females accounted for 51.3% of participants in the Fluzone High-Dose group



and 54.7% of participants in the Fluzone group. In both groups, the mean age was 72.9 years (ranged from 65 through 97 years in the Fluzone High-Dose group and 65 through 94 years in the Fluzone group); 35% of participants in the Fluzone High-Dose group and 36% of participants in the Fluzone group were 75 years of age or older. Most participants in the Fluzone High-Dose and Fluzone groups, respectively, were White (91.7% and 92.9%), followed by Hispanic (4.8% and 3.7%), and Black (2.7% and 2.7%). The primary endpoints of the study were HI GMTs and seroconversion rates 28 days after vaccination. Pre-specified statistical superiority criteria required that the lower limit (LL) of the 2-sided 95% CI of the GMT ratio (Fluzone High-Dose/Fluzone) be greater than 1.50

for at least two of the strains, and if one strain failed, non-inferiority of that strain must be demonstrated (LL>0.67), and that the lower limit of the 2-sided 95% CI of the seroconversion rate difference (Fluzone High-Dose minus Fluzone) be greater than 10% for at least two of the strains, and if one strain failed, non-inferiority of that strain must be demonstrated (LL>10%). As shown in Table 3, statistically superior HI GMTs and seroconversion rates after vaccination with Fluzone High-Dose compared to Fluzone were demonstrated for influenza A subtypes, A (H1N1) and A (H3N2), but not for influenza type B. For strain B, non-inferiority of Fluzone High-Dose compared to Fluzone was demonstrated for both the HI GMTs and seroconversion rates.

**Table 3: Post-Vaccination HI Antibody GMTs and Seroconversion Rates and Analyses of Superiority of Fluzone High-Dose Relative to Fluzone, Adults 65 Years of Age and Older (Study 1)**

Influenza Strain	GMT		GMT Ratio	Seroconversion % <sup>†</sup>		Difference	Met Both Pre-defined Superiority Criteria <sup>‡</sup>
	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> =2542-2544	Fluzone N <sup>§</sup> =1252	Fluzone High-Dose over Fluzone (95% CI)	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> =2529-2531	Fluzone N <sup>§</sup> =1248-1249	Fluzone High-Dose minus Fluzone (95% CI)	
A (H1N1)	115.8	67.3	1.7 (1.6; 1.8)	48.6	23.1	25.4 (22.4; 28.5)	Yes
A (H3N2)	608.9	332.5	1.8 (1.7; 2.0)	69.1	50.7	18.4 (15.1; 21.7)	Yes
B	69.1	52.3	1.3 (1.2; 1.4)	41.8	29.9	11.8 (8.6; 15.0)	No

\*NCT00391053

†Seroconversion: Paired samples with pre-vaccination HI titer <1:10 and post-vaccination (day 28) titer ≥1:40 or a minimum 4-fold increase for participants with pre-vaccination titer ≥1:10

‡Predefined superiority criterion for seroconversion: the lower limit of the two-sided 95% CI of the difference of the seroconversion rates (Fluzone High-Dose minus Fluzone) is >10%.

Predefined superiority criterion for the GMT ratio: the lower limit of the 95% CI of the GMT ratio (Fluzone High-Dose divided by Fluzone) is >1.5

§N is the number of vaccinated participants with available data for the immunologic endpoint listed

#### 14.2 Efficacy of Fluzone High-Dose in Adults 65 Years of Age and Older

Study 2 was a multi-center, double-blind post-licensure efficacy trial conducted in the US and Canada in which adults 65 years of age and older were randomized (1:1) to receive either Fluzone High-Dose or Fluzone. The study was conducted over two influenza seasons (2011–2012 and 2012–2013); 53% of participants enrolled in the first year of the study were re-enrolled and re-randomized in the second year. The per-protocol analysis set for efficacy assessments included 15,892 Fluzone High-Dose recipients and 15,911 Fluzone recipients. The majority (67%) of participants in the per-protocol analysis set for efficacy had one or more high-risk chronic comorbid conditions.

In the per-protocol analysis set, females accounted for 57.2% of participants in the Fluzone High-Dose group and 56.1% of participants in the Fluzone group. In both groups, the median age was 72.2 years (range 65 through 100 years). Overall, most participants in the study were White (95%); approximately 4% of study participants were Black, and approximately 6% reported Hispanic ethnicity.

The primary endpoint of the study was the occurrence of laboratory-confirmed influenza (as determined by culture or polymerase chain reaction) caused by any influenza viral type/subtype in association with influenza-like illness (ILI), defined as the occurrence of at least one of the following respiratory symptoms: sore throat, cough, sputum production, wheezing, or difficulty breathing; concurrent with at least one of the following systemic signs or symptoms: temperature >99.0°F, chills, tiredness, headaches or myalgia. Participants were monitored for the occurrence of a respiratory illness by both active and passive surveillance, starting 2 weeks post-vaccination for approximately 7 months. After an episode of respiratory illness, nasopharyngeal swab samples were collected for analysis; attack rates and vaccine efficacy were calculated (see Table 4).

**Table 4: Relative Efficacy Against Laboratory-Confirmed Influenza<sup>\*</sup> Regardless of Similarity to the Vaccine Components, Associated with Influenza-Like Illness<sup>†</sup>, Adults 65 Years of Age and Older (Study 2<sup>‡</sup>)**

	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> =15,892 n <sup>¶</sup> (%)	Fluzone N <sup>§</sup> =15,911 n <sup>¶</sup> (%)	Relative Efficacy % (95% CI)
Any type/ subtype <sup>#</sup>	227 (1.43)	300 (1.89)	24.2 (9.7; 36.5) <sup>‡</sup>
Influenza A	190 (1.20)	249 (1.56)	23.6 (7.4; 37.1)
A (H1N1)	8 (0.05)	9 (0.06)	11.0 (-159.9; 70.1)

**Table 4: Relative Efficacy Against Laboratory-Confirmed Influenza<sup>\*</sup> Regardless of Similarity to the Vaccine Components, Associated with Influenza-Like Illness<sup>†</sup>, Adults 65 Years of Age and Older (Study 2<sup>‡</sup>) (continued)**

	Fluzone High-Dose N <sup>§</sup> =15,892 n <sup>¶</sup> (%)	Fluzone N <sup>§</sup> =15,911 n <sup>¶</sup> (%)	Relative Efficacy % (95% CI)
A (H3N2)	171 (1.08)	222 (1.40)	22.9 (5.4; 37.2)
Influenza B <sup>§</sup>	37 (0.23)	51 (0.32)	27.4 (-13.1; 53.8)

\*Laboratory-confirmed: culture- or polymerase-chain-reaction-confirmed

†Occurrence of at least one of the following respiratory symptoms: sore throat, cough, sputum production, wheezing, or difficulty breathing; concurrent with at least one of the following systemic signs or symptoms: temperature >99.0°F, chills, tiredness, headaches or myalgia

‡NCT01427309

§N is the number of vaccinated participants in the per-protocol analysis set for efficacy assessments

¶n is the number of participants with protocol-defined influenza-like illness with laboratory confirmation

#Primary endpoint

‡The pre-specified statistical superiority criterion for the primary endpoint (lower limit of the 2-sided 95% CI of the vaccine efficacy of Fluzone High-Dose relative to Fluzone > 9.1%) was met.

§In the first year of the study the influenza B component of the vaccine and the majority of influenza B cases were of the Victoria lineage; in the second year the influenza B component of the vaccine and the majority of influenza B cases were of the Yamagata lineage

A secondary endpoint of the study was the occurrence of culture-confirmed influenza caused by viral types/subtypes antigenically similar to those contained in the respective annual vaccine formulations in association with a modified CDC-defined ILI, defined as the occurrence of a temperature >99.0°F (>37.2°C) with cough or sore throat. The efficacy of Fluzone High-Dose relative to Fluzone for this endpoint was 51.1% (95% CI: 16.8; 72.0).

#### 15 REFERENCES

- Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797–802.
- Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133–138.
- Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972;70:767–777.

#### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

##### 16.1 How Supplied

Single-dose, prefilled syringe, without needle, 0.5 mL (NDC 49281-124-88) (not made with natural rubber latex). Supplied as package of 10 (NDC 49281-124-65).

##### 16.2 Storage and Handling

Store Fluzone High-Dose refrigerated at 2° to 8°C (35° to 46°F). DO NOT FREEZE. Discard if vaccine has been frozen.

Do not use after the expiration date shown on the label.

#### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Inform the patient or caregiver that Fluzone High-Dose contains killed viruses and cannot cause influenza.
- Fluzone High-Dose stimulates the immune system to produce antibodies that help protect against influenza.

- Instruct that annual influenza vaccination is recommended.
- Instruct vaccine recipients and caregivers to report adverse reactions to their healthcare provider and/or to Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).
- Give the Vaccine Information Statements to recipients or caregivers, which are required by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 prior to each immunization. These materials are available free of charge at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)).

Fluzone is a registered trademark of Sanofi Pasteur Inc.

Manufactured by:  
**Sanofi Pasteur Inc.**  
 Swiftwater, PA 18370 USA

## Patient Information Sheet

### Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine

Please read this information sheet before getting Fluzone High-Dose vaccine. This summary is not intended to take the place of talking with your healthcare provider. If you have questions or would like more information, please talk with your healthcare provider.

#### What is Fluzone High-Dose vaccine?

Fluzone High-Dose is a vaccine that helps protect against influenza illness (flu).

Fluzone High-Dose vaccine is for people 65 years of age and older. Vaccination with Fluzone High-Dose vaccine may not protect all people who receive the vaccine.

#### Who should not get Fluzone High-Dose vaccine?

You should not get Fluzone High-Dose vaccine if you:

- ever had a severe allergic reaction to eggs or egg products.
- ever had a severe allergic reaction after getting any influenza vaccine.

Tell your healthcare provider if you have or have had:

- Guillain-Barré syndrome (severe muscle weakness) after getting an influenza vaccine.
- problems with your immune system as the immune response may be diminished.

#### How is Fluzone High-Dose vaccine given?

Fluzone High-Dose vaccine is given as an injection into the muscle.

#### What are the possible side effects of Fluzone High-Dose vaccine?

The most common side effects of Fluzone High-Dose vaccine are:

- pain, redness, and swelling where you got the injection
- muscle ache
- tiredness
- headache

These are not all of the possible side effects of Fluzone High-Dose vaccine. Ask your healthcare provider about other side effects.

Call your healthcare provider for advice about any side effects that concern you. You may report side effects to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) at 1-800-822-7967 or <https://vaers.hhs.gov>.

#### Why should I get Fluzone High-Dose vaccine instead of Fluzone vaccine?

An efficacy study in adults 65 years of age and older has demonstrated that Fluzone High-Dose vaccine offers better protection against influenza than Fluzone vaccine.

#### What are the ingredients in Fluzone High-Dose vaccine?

Fluzone High-Dose vaccine contains 3 killed influenza virus strains. There is no live influenza virus in Fluzone High-Dose. Fluzone High-Dose cannot cause influenza.

Other ingredients include formaldehyde and octylphenol ethoxylate.

Manufactured by: Sanofi Pasteur Inc.  
 Swiftwater, PA 18370 USA

INHdq-FPLR-SL-JUL24

Rx Only