

PUNTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos importantes no incluyen toda la información necesaria para usar FLUMIST® TETRAVALENTE de forma segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para FLUMIST® TETRAVALENTE.

FluMist® Tetraivalente (vacuna contra influenza con virus vivos, intranasal)

Pulverizador intranasal

Fórmula de 2017-2018

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2003

INDICACIONES Y USO

FluMist Tetraivalente es una vacuna que está indicada para la inmunización activa a fin de prevenir la influenza causada por virus de la influenza del subtipo A y tipo B que están presentes en la vacuna. (1, 11) FluMist Tetraivalente está aprobada para el uso en personas de 2 a 49 años. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para la administración intranasal por parte de un proveedor de atención médica. (2)

Edad	Dosis	Cronograma
de 2 a 8 años	1 o 2 dosis ^a , 0.2 ml ^b cada una	Si son 2 dosis, administrar con al menos 1 mes de diferencia
de 9 a 49 años	1 dosis, 0.2 ml ^b	-

^a 1 o 2 dosis según los antecedentes de vacunación de acuerdo con las recomendaciones anuales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización en cuanto a prevención y control de la influenza con vacunas.

^b Administrar 0.1 ml por fosa nasal.

^c "-" indica que la información no es aplicable

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cada dosis de 0.2 ml es una suspensión administrada en pulverizador intranasal prellenado de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de FluMist Tetraivalente, incluida la proteína del huevo o una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza. (4.1, 11)
- Terapia con aspirina concomitante en niños y adolescentes. (4.2)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO****2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Información de dosificación
- 2.2 Instrucciones de administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES**

- 4.1 Reacciones alérgicas graves
- 4.2 Terapia con aspirina concomitante y síndrome de Reye en niños y adolescentes

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgos de hospitalización y sibilancias en niños menores de 24 meses
- 5.2 Asma, sibilancias recurrentes y sibilancias activas
- 5.3 Síndrome de Guillain-Barré
- 5.4 Inmunocapacidad alterada
- 5.5 Afecciones médicas que predisponen a complicaciones de la influenza
- 5.6 Manejo de las reacciones alérgicas agudas
- 5.7 Limitaciones de la efectividad de la vacuna

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Terapia con aspirina
- 7.2 Antiviricos contra la influenza A y/o B
- 7.3 Administración concomitante con vacunas inactivadas
- 7.4 Administración concomitante con otras vacunas con virus vivos
- 7.5 Productos intranasales

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- En ensayos clínicos, los riesgos de hospitalización y sibilancias aumentaron en niños menores de 2 años que recibieron FluMist (vacuna trivalente contra influenza con virus vivos, intranasal). (5.1)
- Es posible que los niños menores de 5 años con sibilancias recurrentes y personas de cualquier edad con asma tengan mayor riesgo de sibilancias luego de la administración de FluMist Tetraivalente. (5.2)
- Si se ha presentado síndrome de Guillain-Barré en un plazo de 6 semanas de cualquier vacunación anterior contra la influenza, la decisión de administrar FluMist Tetraivalente debe basarse en la consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios posibles. (5.3)
- No se ha estudiado FluMist Tetraivalente en personas inmunodeprimidas. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes descritas por el paciente por petición expresa del investigador ($\geq 10\%$ en destinatarios de la vacuna y al menos un 5% más que en los destinatarios de placebo) e informadas luego de FluMist fueron secreción o congestión nasal (de 2 a 49 años), fiebre más de 100 °F (niños de 2 a 6 años), y dolor de garganta (adultos de 18 a 49 años). Entre los niños y adolescentes de 2 a 17 años que recibieron FluMist Tetraivalente, un 32% informó secreción o congestión nasal y un 7% informó fiebre de más de 100 °F. Entre los adultos de 18 a 49 años que recibieron FluMist Tetraivalente, un 44% informó secreción o congestión nasal y un 19% informó dolor de garganta. (6.1)

Para informar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con MedImmune al 1-877-633-4411 o con VAERS al 1-800-822-7967, o en <http://vaers.hhs.gov>.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los fármacos antiviricos que son activos contra la influenza A y/o B podrían reducir la efectividad de FluMist Tetraivalente si se administran en un plazo de 48 horas antes, o bien en un plazo de 2 semanas después de recibir la vacuna. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- No se han establecido la seguridad y efectividad de FluMist Tetraivalente en mujeres embarazadas, madres que amamantan, adultos geriátricos ni en niños menores de 2 años. (8.1, 8.3, 8.4, 8.5)
- En ensayos clínicos, en niños de 6 a 23 meses, FluMist se asoció con un aumento en el riesgo de hospitalización y sibilancias. (8.4)

Consulte la Sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 8/2017

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Estudios de eficacia de FluMist en niños y adolescentes
- 14.2 Estudio de respuesta inmunitaria de FluMist Tetraivalente en niños y adolescentes
- 14.3 Estudio de efectividad de FluMist en adultos
- 14.4 Estudio de respuesta inmunitaria de FluMist Tetraivalente en adultos
- 14.5 Vacunas con virus vivos administradas de modo concomitante

15 REFERENCIAS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

- 17.1 Asma y sibilancias recurrentes
- 17.2 Vacunación con vacunas con virus vivos
- 17.3 Informe de eventos adversos

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES Y SUS CUIDADORES

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**1 INDICACIONES Y USO**

FluMist® Tetraivalente es una vacuna que está indicada para la inmunización activa a fin de prevenir la influenza causada por virus de la influenza del subtipo A y tipo B que están presentes en la vacuna [consulte Descripción (11)].

FluMist Tetraivalente está aprobada para el uso en personas de 2 a 49 años.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL POR PARTE DE UN PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA.****2.1 Información de dosificación**

Administrar FluMist Tetraivalente según el siguiente cronograma:

Edad	Dosis	Cronograma
de 2 a 8 años	1 o 2 dosis ^a , 0.2 ml ^b cada una	Si son 2 dosis, administrar con al menos 1 mes de diferencia
de 9 a 49 años	1 dosis, 0.2 ml ^b	-

^a 1 o 2 dosis según los antecedentes de vacunación de acuerdo con las recomendaciones anuales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización en cuanto a prevención y control de la influenza con vacunas.

^b Administrar 0.1 ml por fosa nasal.

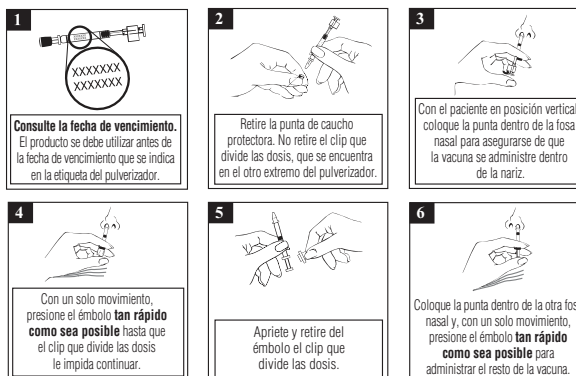
^c "-" indica que la información no es aplicable

2.2 Instrucciones de administración

Cada pulverizador contiene una dosis única (0.2 ml) de FluMist Tetraivalente; administrar aproximadamente la mitad del contenido de un pulverizador intranasal de dosis única en cada fosa nasal (cada pulverizador contiene 0.2 ml de vacuna). Consulte la Figura 1 para obtener instrucciones paso a paso para la administración. Luego

de la administración, deseche el pulverizador de acuerdo con los procedimientos estándar para la eliminación de desechos médicos (p. ej., recipientes para objetos punzantes o desechos de riesgo biológico).

Figura 1



⊗ **NO INYECTAR. NO USAR AGUJAS.**

Nota: no se requiere que el paciente inhale de manera activa (es decir, que aspire) durante la administración de la vacuna.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cada dosis de 0.2 ml es una suspensión administrada en pulverizador intranasal prellenado de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Reacciones alérgicas graves

No administre FluMist Tetravalente a personas que hayan tenido una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna [consulte Descripción (11)], incluida la proteína del huevo o luego de una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza.

4.2 Terapia con aspirina concomitante y síndrome de Reye en niños y adolescentes

No administre FluMist Tetravalente a niños y adolescentes de hasta 17 años (inclusive) que estén recibiendo terapia con aspirina o terapia con productos que contengan aspirina, debido a la relación del síndrome de Reye con la aspirina y la infección por influenza natural [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgos de hospitalización y sibilancias en niños menores de 24 meses

En ensayos clínicos, los riesgos de hospitalización y sibilancias aumentaron en niños menores de 2 años que recibieron FluMist (vacuna trivalente contra influenza con virus vivos, intranasal) [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Esta experiencia con FluMist es relevante para FluMist Tetravalente porque ambas vacunas se fabrican con el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes [consulte Descripción (11)].

5.2 Asma, sibilancias recurrentes y sibilancias activas

Es posible que los niños menores de 5 años con sibilancias recurrentes y personas de cualquier edad con asma tengan mayor riesgo de sibilancias luego de la administración de FluMist Tetravalente. No se ha estudiado FluMist Tetravalente en personas con asma grave o sibilancias activas.

5.3 Síndrome de Guillain-Barré

La vacuna contra la gripe porcina de 1976 (inactivada) estuvo asociada con un riesgo elevado de tener síndrome de Guillain-Barré (SGB). La evidencia de relación causal del SGB con otras vacunas contra la influenza no es definitiva; si existe algún exceso de riesgo, en función de los datos para vacunas inactivadas contra influenza, probablemente, sea levemente menor que 1 caso adicional por 1 millón de personas vacunadas [1]. Si se ha presentado SGB en un plazo de 6 semanas de cualquier vacunación anterior contra la influenza, la decisión de administrar FluMist Tetravalente debe basarse en la consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios posibles.

5.4 Inmunocapacidad alterada

No se ha estudiado FluMist Tetravalente en personas inmunodeprimidas. No se ha estudiado la efectividad de FluMist en personas inmunodeprimidas. Los datos sobre seguridad y diseminación del virus de la vacuna después de la administración de FluMist en personas inmunodeprimidas se limitan a 173 personas con infección por VIH y 10 niños con inmunodepresión de leve a moderada y adolescentes con cáncer [consulte Farmacología clínica (12.2)].

5.5 Afecciones médicas que predisponen a complicaciones de la influenza

No se ha establecido la seguridad de FluMist Tetravalente en personas con afecciones médicas subyacentes que podrían predisponerlos a complicaciones luego de la infección por influenza natural.

5.6 Manejo de las reacciones alérgicas agudas

Deben estar disponibles la supervisión y el tratamiento médico adecuados para manejar reacciones anafilácticas posibles luego de la administración de la vacuna [consulte Contraindicaciones (4.1)].

5.7 Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Es posible que FluMist Tetravalente no proteja a todas las personas que reciben la vacuna.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna. Además, es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Esta experiencia sobre la seguridad para FluMist es relevante para FluMist Tetravalente porque ambas vacunas se fabrican con el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes [consulte Descripción (11)]. Un total de 9537 niños y adolescentes de 1 a 17 años y 3041 adultos de 18 a 64 años recibieron FluMist en los estudios aleatorizados, controlados con placebo D153-P501, AV006, D153-P526, AV019, y AV009 [3 usaron líquido liofilizado con placebo de sacarosa-fosfato-glutamato (AF-SPG) placebo, y 2 usaron placebo de solución salina] como se describe a continuación. Además, 4179 niños de 6 a 59 meses recibieron FluMist en el estudio MI-CP111, un ensayo controlado con tratamiento activo, aleatorizado. Entre los destinatarios pediátricos de 6 meses a 17 años que recibieron FluMist, el 50 % era de sexo femenino; en el estudio de adultos, el 55 % era de sexo femenino. En los estudios MI-CP111, AV006, D153-P526, AV019 y AV009, los sujetos eran blancos (71 %), hispanos (11 %), asiáticos (7 %), negros (6 %) y otros (5 %), mientras que en D153-P501, el 99 % de los sujetos eran asiáticos.

Un total de 1382 niños y adolescentes de 2 a 17 años y 1198 adultos de 18 a 49 años recibieron FluMist Tetravalente en los estudios aleatorizados, controlados con tratamiento activo MI-CP208 y MI-CP185. Entre los destinatarios pediátricos de 2 meses a 17 años que recibieron FluMist Tetravalente, el 51 % era de sexo femenino; en el estudio de adultos, el 55 % era de sexo femenino. En los estudios MI-CP208 y MI-CP185, los sujetos eran blancos (73 %), asiáticos (1 %), negros o afroamericanos (19 %) y otros (7 %); en general, el 22 % de los sujetos eran hispanos o latinos.

FluMist en niños y adolescentes

Se evaluó la seguridad de FluMist en un estudio controlado con placebo (AV019) de AF-SPG en una organización de mantenimiento de la salud (HMO) en niños de 1 a 17 años (FluMist = 6473, placebo = 3216). Se observó un aumento en los casos de asma, capturados durante la revisión de los códigos de diagnóstico, en niños menores de 5 años que recibieron FluMist en comparación con los que recibieron placebo (riesgo relativo 3.53, intervalo de confianza (IC) de 90%: 1.1, 15.7).

En el estudio MI-CP111, se escogió de manera aleatoria a niños de 6 a 59 meses para recibir FluMist o una vacuna de virus de influenza inactivado fabricada por Sanofi Pasteur, Inc. Se supervisaron prospectivamente las sibilancias que requieren el uso de terapia de broncodilatación o acompañadas de dificultad respiratoria o hipoxia desde la aleatorización hasta 42 días después de la última vacunación. Se supervisó prospectivamente la hospitalización por todas las causas desde la aleatorización hasta 180 días después de la última vacunación. Se observó aumento en los casos de sibilancias y hospitalización (por cualquier causa) en niños de 6 a 23 meses que recibieron FluMist en comparación con los que recibieron la vacuna de virus de influenza inactivado, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Porcentajes de niños con hospitalizaciones y sibilancias en el estudio MI-CP111^a

Reacción adversa	Grupo de edad	FluMist (n/N)	Control activo ^b (n/N)
Hospitalizaciones ^c	6-23 meses	4.2 % (84/1992)	3.2 % (63/1975)
	24-59 meses	2.1 % (46/2187)	2.5 % (56/2198)
Sibilancias ^d	6-23 meses	5.9 % (117/1992)	3.8 % (75/1975)
	24-59 meses	2.1 % (47/2187)	2.5 % (56/2198)

^a NCT00128167; consulte www.clinicaltrials.gov

^b Vacuna de virus de influenza inactivado fabricada por Sanofi Pasteur, Inc., administrada intramuscularmente.

^c Hospitalización por cualquier causa desde la aleatorización hasta 180 días después de la última vacunación.

^d Sibilancias que requieren el uso de terapia de broncodilatación o acompañadas de dificultad respiratoria o hipoxia desde la aleatorización hasta 42 días después de la última vacunación.

La mayoría de las hospitalizaciones se debieron a infecciones gastrointestinales y respiratorias, y se produjeron más de 6 semanas después de la vacunación. Según el análisis a posteriori, las tasas de hospitalización en niños de 6 a 11 meses fueron del 6.1 % (42/684) en aquellos que recibieron FluMist y del 2.6 % (18/683) en aquellos que recibieron la vacuna de virus de influenza inactivado.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas combinadas descritas por el paciente por petición expresa del investigador que ocurrieron por lo menos en un 1 % de quienes recibieron FluMist y un índice más alto (≥ 1 % de diferencia después del redondeo) en comparación con placebo posteriores a la dosis 1 en los estudios D153-P501 y AV006, y las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador después de la dosis 1 del estudio MI-CP111. Las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador fueron aquellas acerca de las cuales se les consultó específicamente a los padres/tutores después de la administración de FluMist, placebo o la vacuna de control. En estos estudios, las reacciones descritas por el paciente por petición expresa del investigador se documentaron durante 10 días después de la vacunación. Las reacciones descritas por el paciente por petición expresa del investigador después de la segunda dosis de FluMist fueron similares a las descritas por el paciente por petición expresa del investigador después de la primera dosis y, en general, se observaron con menos frecuencia.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador, observadas en los 10 días siguientes a la dosis 1 de FluMist y en los grupos de niños de 2 a 6 años que recibieron placebo o control activo

Evento	Estudios D153-P501 ^a y AV006		Estudio MI-CP111 ^b	
	FluMist N = 876-1759 ^e	Placebo ^c N = 424-1034 ^e	FluMist N = 2170 ^e	Control activo ^d N = 2165 ^e
	%	%	%	%
Secreción/ congestión nasal	58	50	51	42
Disminución del apetito	21	17	13	12
Irritabilidad	21	19	12	11
Disminución de actividad (letargo)	14	11	7	6
Dolor de garganta	11	9	5	6
Dolor de cabeza	9	7	3	3
Dolores musculares	6	3	2	2
Escalofríos	4	3	2	2
Fiebre				
>100 °F oral	16	11	13	11
>100 °F - ≤101 °F oral	9	6	6	4
>101 °F - ≤102 °F oral	4	3	4	3

^a NCT00192244; consulte www.clinicaltrials.gov

^b NCT00128167; consulte www.clinicaltrials.gov

^c En el estudio D153-P501 se usó placebo de solución salina; en el estudio AV006 se usó placebo de AF-SPG.

^d Vacuna de virus de influenza inactivado fabricada por Sanofi Pasteur, Inc., administrada intramuscularmente.

^e Cantidad de sujetos evaluables (que entregaron tarjetas de diario) para cada reacción. El intervalo refleja diferencias en la obtención de datos entre 2 estudios con datos agrupados.

En los estudios D153-P501 y AV006, las reacciones adversas descritas por el paciente de forma espontánea en niños ocurrieron en por lo menos el 1 % de los niños que recibieron FluMist y un índice más alto (≥ 1 % de diferencia después del redondeo) en comparación con el grupo de placebo fueron dolor abdominal (2 % FluMist contra 0 % placebo) y otitis media (3 % FluMist contra 1 % placebo). Una reacción adversa que se identificó en el ensayo controlado con tratamiento activo MI-CP111 que ocurrió, por lo menos, en un 1 % de los niños que recibieron FluMist y en un índice mayor (≥ 1 % de diferencia después del redondeo) en comparación con el grupo controlado con tratamiento activo fueron estornudos (2 % FluMist contra 1 % control activo).

En un ensayo separado controlado con placebo de solución salina (D153-P526) en un subconjunto de niños mayores y adolescentes de 9 a 17 años que recibieron una dosis de FluMist, las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador, así como las descritas por el paciente de forma espontánea, en general fueron congruentes con las observaciones de los ensayos de la Tabla 2. Se informó dolor abdominal en un 12 % de los sujetos que recibieron FluMist en comparación con un 4 % de los que recibieron placebo y la disminución en la actividad se informó en 6 % de los que recibieron FluMist en comparación con 0 % de los que recibieron placebo.

En el estudio AV018, en el que se administró FluMist simultáneamente con la vacuna de virus vivos de sarampión, paperas y rubeola (MMR, fabricada por Merck & Co., Inc.) y la vacuna de virus vivos de varicela (fabricada por Merck & Co., Inc.) a niños de 12 a 15 meses, las reacciones adversas fueron similares a las que se observaron en los otros ensayos clínicos de FluMist.

FluMist Tetravalente en niños y adolescentes

En el estudio aleatorizado, controlado con tratamiento activo MI-CP208 en el que se comparó FluMist Tetravalente y FluMist en niños y adolescentes de 2 a 17 años, los índices de reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador fueron similares entre los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente y FluMist. La Tabla 3 incluye las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador después de la dosis 1 del estudio MI-CP208, que ocurrieron a un índice mayor (≥ 1 % de diferencia después del redondeo) en los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente en comparación con los sujetos que recibieron FluMist o que fueron identificadas en los estudios clínicos anteriores con FluMist (consulte la Tabla 2). En este estudio, las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador se documentaron durante 14 días después de la vacunación. Las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador después de la dosis 2 se observaron con menor frecuencia en comparación con las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador después de la dosis 1 de FluMist Tetravalente y fueron similares en los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente y los que recibieron FluMist.

Tabla 3: Resumen de reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador, observadas dentro de los 14 días posteriores a la dosis 1 en sujetos que recibieron FluMist Tetravalente y FluMist en el estudio MI-CP208^b en niños y adolescentes de 2 a 17 años

Evento	FluMist Tetravalente	FluMist ^c
	N = 1341-1377 ^d	N = 901-920 ^d
Secreción/congestión nasal	32	32
Dolor de cabeza	13	12
Disminución de actividad (letargo)	10	10
Dolor de garganta	9	10
Disminución del apetito	6	7
Dolores musculares	4	5
Fiebre		
>100 °F por cualquier vía	7	5
>100 °F - ≤101 °F por cualquier vía	3	2
>101 °F - ≤102 °F por cualquier vía	2	2

^a Reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador que ocurrieron a un índice mayor (≥1 % de diferencia después del redondeo) en los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente en comparación con los sujetos que recibieron FluMist o que fueron identificadas en los ensayos anteriores con FluMist (consulte la *Tabla 2*).

^b NCT01091246; consulte www.clinicaltrials.gov

^c Representa datos agrupados de dos grupos del estudio con FluMist (consulte *Estudios clínicos (14.2)*).

^d Cantidad de sujetos evaluables por cada evento.

En el estudio MI-CP208, ninguna reacción adversa descrita por el paciente por petición expresa del investigador se produjo a un índice mayor (1 % o más) en sujetos que recibieron FluMist Tetravalente en comparación con sujetos que recibieron FluMist.

FluMist en adultos

En adultos de 18 a 49 años del estudio AV009, las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador que se produjeron en al menos un 1 % de los destinatarios de FluMist y a un índice mayor (≥1 % de diferencia después del redondeo) en comparación con placebo de AF-SPG incluyen secreción nasal (44 % con FluMist contra 27 % con placebo), dolor de cabeza (40 % con FluMist contra 38 % con placebo), dolor de garganta (28 % con FluMist contra 17 % con placebo), cansancio/debilidad (26 % con FluMist contra 22 % con placebo), dolores musculares (17 % con FluMist contra 15 % con placebo), tos (14 % con FluMist contra 11 % con placebo), y escalofríos (9 % con FluMist contra 6 % con placebo).

En el estudio AV009, las reacciones adversas descritas por el paciente de forma espontánea que ocurrieron en por lo menos el 1 % de los destinatarios de FluMist y a un índice más alto (≥1 % de diferencia después del redondeo) en comparación con el grupo de placebo fueron congestión nasal (9 % con FluMist contra 2 % con placebo) y sinusitis (4 % con FluMist contra 2 % con placebo).

FluMist Tetravalente en adultos

En el estudio aleatorizado, controlado con tratamiento activo MI-CP185 en el que se comparó FluMist Tetravalente y FluMist en adultos de 18 a 49 años, los índices de reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador, en general, fueron similares entre los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente y FluMist. La *Tabla 4* presenta las reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador que ocurrieron a un índice mayor (≥1 % de diferencia después del redondeo) en los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente en comparación con los sujetos que recibieron FluMist o que fueron identificadas en el estudio AV009.

Tabla 4: Resumen de reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador, observadas dentro de los 14 días posteriores a la dosis 1 en sujetos que recibieron FluMist Tetravalente y FluMist en el estudio MI-CP185^b en adultos de 18 a 49 años

Evento	FluMist Tetravalente	FluMist ^c
	N = 1197 ^d	N = 597 ^d
Secreción/congestión nasal	44	40
Dolor de cabeza	28	27
Dolor de garganta	19	20
Disminución de actividad (letargo)	18	18
Tos	14	13
Dolores musculares	10	10
Disminución del apetito	6	5

^a Reacciones adversas descritas por el paciente por petición expresa del investigador que ocurrieron a un índice mayor (≥1 % de diferencia después del redondeo) en los sujetos que recibieron FluMist Tetravalente en comparación con los sujetos que recibieron FluMist o que fueron identificadas en el estudio AV009.

^b NCT00860067; consulte www.clinicaltrials.gov

^c Representa datos agrupados de dos grupos del estudio con FluMist (consulte *Estudios clínicos (14.4)*).

^d Cantidad de sujetos evaluables por cada evento.

En el estudio MI-CP185, ninguna reacción adversa descrita por el paciente por petición expresa del investigador se produjo a un índice mayor (1 % o más) en sujetos que recibieron FluMist Tetravalente en comparación con sujetos que recibieron FluMist.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos fueron informados de manera espontánea durante el uso de FluMist posterior a la aprobación. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos cardíacos: pericarditis

Trastornos congénitos, hereditarios y genéticos: exacerbación de síntomas de encefalomiopatía mitocondrial (síndrome de Leigh)

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad (lo que incluye reacción anafiláctica, edema facial y urticaria)

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, meningitis, meningitis eosinofílica, encefalitis asociada con la vacuna

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: epistaxis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Terapia con aspirina

No administre FluMist Tetravalente a niños y adolescentes de hasta 17 años (inclusive) que estén recibiendo

terapia con aspirina o terapia con productos que contengan aspirina, debido a la relación del síndrome de Reye con la aspirina y la influenza natural [consulte *Contraindicaciones (4.2)*]. En estos grupos etarios, se debe evitar la terapia con productos que contengan aspirina durante las primeras 4 semanas después de la vacunación con FluMist Tetravalente, a menos que sea estrictamente necesaria.

7.2 Antiviricos contra la influenza A y/o B

Los fármacos antiviricos que son activos contra los virus de la influenza A y/o B podrían reducir la efectividad de FluMist Tetravalente si se administran en un plazo de 48 horas antes, o bien en un plazo de 2 semanas después de la vacunación. No se ha evaluado el uso concomitante de FluMist Tetravalente con antiviricos que sean activos contra los virus de la influenza A y/o B. Si se administran antiviricos de manera concomitante con FluMist Tetravalente, se debe considerar repetir la administración de la vacuna, cuando corresponda.

7.3 Administración concomitante con vacunas inactivadas

No se han determinado la seguridad ni la inmunogenia de FluMist Tetravalente cuando se administra de manera concomitante con vacunas inactivadas. En los estudios realizados con FluMist y FluMist Tetravalente, se excluyó a los sujetos que habían recibido vacunas inactivadas o subunidades de una vacuna en un plazo de dos semanas de la inscripción.

7.4 Administración concomitante con otras vacunas con virus vivos

La administración concomitante de FluMist Tetravalente con la vacuna de virus vivos de sarampión, paperas y rubeola (MMR, fabricada por Merck & Co., Inc.) o la vacuna de virus vivos de varicela (fabricada por Merck & Co., Inc.) no se ha estudiado. La administración concomitante de FluMist con MMR y la vacuna contra la varicela no se ha estudiado en niños de 12 a 15 meses [consulte *Estudios clínicos (14.5)*]. La administración concomitante de FluMist con MMR y la vacuna contra la varicela no se ha estudiado en niños mayores de 15 meses.

7.5 Productos intranasales

No hay datos relacionados con la administración conjunta de FluMist Tetravalente con otras preparaciones intranasales.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B de embarazo

Se realizó un estudio de toxicidad en el desarrollo y la función reproductora en ratas hembra que recibieron FluMist Tetravalente tres veces (durante el período de organogénesis) o seis veces (antes de la gestación y durante el período de organogénesis), 200 microlitros/rata/ocasión (aproximadamente el equivalente a 150 dosis humanas) mediante instilación intranasal y este reveló que no hay evidencia de deterioro de la fertilidad ni daño al feto debido a FluMist Tetravalente. Sin embargo, no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre permiten predecir la respuesta en seres humanos, FluMist Tetravalente debe administrarse durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si FluMist Tetravalente se excreta en la leche humana. Debido a que algunos virus se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administre FluMist Tetravalente a una mujer lactante.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de FluMist Tetravalente en niños de 24 meses o más se basa en datos de estudios clínicos con FluMist y en una comparación de valores de anticuerpos posteriores a la vacunación entre personas que recibieron FluMist Tetravalente y personas que recibieron FluMist [consulte *Estudios clínicos (14.1, 14.2)*]. FluMist Tetravalente no está aprobado para su uso en niños menores de 24 meses debido a que el uso de FluMist en niños de 6 a 23 meses se ha asociado a un mayor riesgo de hospitalización y sibilancias en ensayos clínicos [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

8.5 Uso geriátrico

FluMist Tetravalente no está aprobado para su uso en personas de 65 años o más debido a que en un estudio clínico (AV009) no se demostró la efectividad de FluMist para prevenir la enfermedad febril en adultos de 50 a 64 años [consulte *Estudios clínicos (14.3)*]. En este estudio, los eventos descritos por el paciente por petición expresa del investigador, entre los pacientes de 50 a 64 años, fueron similares en tipo y frecuencia a los informados en adultos más jóvenes. En un estudio clínico realizado con FluMist en personas de 65 años o más, se estudiaron los sujetos con afecciones médicas subyacentes de alto riesgo (N = 200) por cuestiones de seguridad. En comparación con los sujetos del grupo de control, los sujetos que recibieron FluMist tuvieron un mayor índice de dolor de garganta.

11 DESCRIPCIÓN

FluMist Tetravalente (vacuna contra influenza con virus vivos, intranasal) es una vacuna tetravalente con virus vivos para administración con pulverizador intranasal. FluMist Tetravalente contiene cuatro cepas de virus para la vacuna: una cepa de A/H1N1, una cepa de A/H3N2 y dos cepas de B. FluMist Tetravalente contiene cepas de B, tanto del linaje B/Yamagata/16/88 como del linaje B/Victoria/2/87. FluMist Tetravalente se fabrica con el mismo proceso que FluMist. Las cepas del virus de la influenza de FluMist Tetravalente son (a) *adaptadas al frío (ca)* (es decir, se reproducen de manera eficiente a 25 °C, una temperatura que es restrictiva para la reproducción de muchos virus de la influenza natural); (b) *sensibles a la temperatura (ts)* (es decir, la reproducción se restringe a 37 °C [cepas de tipo B] o 39 °C [cepas de tipo A], temperaturas a las cuales muchos virus de la influenza naturales crecen de manera eficiente); y (c) *atenuadas (att)* (es decir, no producen la enfermedad similar a la gripe clásica en el modelo de hurones de la infección por el virus de influenza humana).

No se han observado evidencias de reversión en las cepas de la vacuna recuperadas que se han evaluado (135 de 250 cepas aisladas posiblemente recuperadas) usando FluMist [consulte *Farmacología clínica (12.2)*]. Para cada una de las cuatro cepas reagrupadas en FluMist Tetravalente, los seis segmentos de genes internos responsables de los fenotipos ca, ts y att derivan de una cepa vírica original (MDV), y los dos segmentos que codifican las dos glucoproteínas de superficie, hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), derivan de los correspondientes virus de influenza natural antigénicamente relevantes. Por lo tanto, los cuatro virus que se incluyen en FluMist Tetravalente mantienen las características de reproducción y las propiedades fenotípicas de la MDV y expresan la HA y la NA de los virus naturales. Para la MDV del tipo A, al menos, cinco locus genéticos en tres segmentos de genes internos diferentes contribuyen a los fenotipos ts y att. Para la MDV del tipo B, al menos, tres locus genéticos en dos segmentos de genes internos diferentes contribuyen a las propiedades ts y att; cinco locus genéticos en tres segmentos de genes controlan la propiedad ca.

Cada una de las cepas reagrupadas de FluMist Tetravalente expresan la HA y la NA de los virus naturales que se relacionan con las cepas que se espera que circulen durante la temporada gripal de 2017-2018. El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS) recomendó que tres de los virus (A/H1N1, A/H3N2 y una cepa del tipo B) se incluyan en las fórmulas anuales de las vacunas trivalentes y tetravalentes contra la influenza. El USPHS también ha recomendado que se incluya una cepa B adicional en la fórmula de la vacuna tetravalente contra la influenza.

Se inoculan huevos libres de patógenos específicos (SPF) con cada una de las cepas reagrupadas y se incuban para permitir la reproducción del virus de la vacuna. El líquido alantóideo de estos huevos se extrae, se agrupa y, luego, se aclara mediante filtración. El virus se concentra mediante ultracentrifugación y se diluye con un amortiguador de estabilización, a fin de obtener las concentraciones finales de sacarosa y fosfato de potasio. El líquido vírico que se haya recolectado, luego, se filtra de manera estéril para producir los graneles monovalentes. En cada lote se evalúan los fenotipos ca, ts y att, y también se realizan pruebas exhaustivas con métodos *in vitro* e *in vivo* a fin de detectar agentes extraños. Los graneles monovalentes de las cuatro cepas luego se mezclan y se diluyen según lo requerido para alcanzar la potencia deseada con los amortiguadores de estabilización, a fin de producir la vacuna a granel tetravalente. Luego, la vacuna a granel se vierte de manera directa en pulverizadores individuales para la administración nasal.

Cada pulverizador prellenado y refrigerado de FluMist Tetravalente contiene una única dosis de 0.2 ml. Cada dosis de

0.2 ml contiene 10^{6.5-7.5} unidades formadoras de foco (UFF) de virus de la influenza vivos atenuados y reagrupados de cada una de las cuatro cepas: A/Slovenia/2903/2015 (H1N1) (un virus similar al A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09), A/New Caledonia/71/2014 (H3N2) (un virus similar al A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)), B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata/16/88) y B/Brisbane/60/2008 (linaje B/Victoria/2/87). Cada dosis de 0.2 ml también contiene 0.188 mg/dosis de glutamato monosódico, 2.00 mg/dosis de gelatina hidrolizada de origen porcino, 2.42 mg/dosis de arginina, 13.68 mg/dosis de sacarosa, 2.26 mg/dosis de fosfato de potasio dibásico y 0.96 mg/dosis de fosfato de potasio monobásico. Cada dosis contiene cantidades residuales de ovalbúmina (<0.024 mcg/dosis) y también puede contener cantidades residuales de sulfato de gentamicina (<0.015 mcg/ml), y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (<0.37 mcg/dosis). FluMist Tetravalente no contiene conservantes.

La punta unida al pulverizador está equipada con una boquilla, la cual produce una fina niebla que se deposita principalmente en la nariz y en la nasofaringe. FluMist Tetravalente es una suspensión de incolora a ligeramente amarillenta y puede ser transparente a ligeramente turbia.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Los mecanismos inmunitarios que confieren protección contra la influenza después de la administración de la vacuna FluMist Tetravalente no se comprenden por completo; es posible que los anticuerpos del suero, los anticuerpos de la mucosa y los linfocitos T específicos de la influenza cumplan una función en estos mecanismos. FluMist y FluMist Tetravalente contienen virus vivos de influenza que deben infectar las células y reproducirse en el revestimiento celular de la nasofaringe de quien recibe la vacuna para inducir la inmunidad. Los virus de la vacuna capaces de producir infección y de reproducirse se pueden cultivar en las secreciones nasales obtenidas de las personas que recibieron la vacuna (eliminación) [consulte Farmacodinámica (12.2)].

12.2 Farmacodinámica

Estudios de eliminación

Se evaluó la eliminación de los virus de la vacuna en un plazo de 28 días después de la vacunación con FluMist en (1) el estudio multicéntrico MI-CP129 en el cual se inscribió a personas sanas de 6 a 59 meses (N = 200); y en (2) el estudio multicéntrico FM026 en el cual se inscribió a personas sanas de 5 a 49 años (N = 344). En cada estudio, se obtuvieron secreciones nasales a diario durante los primeros 7 días y día de por medio hasta el día 25 o el día 28, o después del día 28. En el estudio MI-CP129, para las personas que tuvieron resultado positivo para la eliminación en el día 25 o el día 28 había que obtener muestra adicionales para detectar la eliminación del virus, cada 7 días hasta que el cultivo fuera negativo en 2 muestras consecutivas. Los resultados de estos estudios se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Clasificación de la eliminación con FluMist en los grupos etarios especificados por frecuencia, cantidad y duración (estudio MI-CP129^a y estudio FM026^b)

Edad	Cantidad de sujetos	% de eliminación ^c	Valores pico (TCID ₅₀ /ml) ^d	% de eliminación del virus después del día 11	Día del último cultivo positivo
6-23 meses ^e	99	89	<5 log ₁₀	7.0	Día 23 ^f
24-59 meses	100	69	<5 log ₁₀	1.0	Día 25 ^g
5-8 años	102	50	<5 log ₁₀	2.9	Día 23 ^h
9-17 años	126	29	<4 log ₁₀	1.6	Día 28 ^h
18-49 años	115	20	<3 log ₁₀	0.9	Día 17 ^h

^a NCT00344305; consulte www.clinicaltrials.gov
^b NCT00192140; consulte www.clinicaltrials.gov
^c Proporción de sujetos con virus detectable en cualquier momento durante los 28 días.
^d Valor pico en cualquier momento durante los 28 días entre las muestras positivas de un solo virus de la vacuna.
^e FluMist y FluMist Tetravalente no están aprobados para su uso en niños menores de 24 meses [consulte Reacciones adversas (6.1)].
^f Un solo sujeto que no eliminó virus anteriormente, en los días 1-3; la dosis infecciosa en histocultivo al 50 %, TCID₅₀/ml, fue de menos de 1.5 log₁₀ el día 23.
^g Un solo sujeto que no eliminó virus anteriormente; la TCID₅₀/ml, fue de menos de 1.5 log₁₀.
^h Un solo sujeto que no eliminó virus anteriormente; la TCID₅₀/ml, fue de menos de 1.0 log₁₀.

La proporción más alta de sujetos en cada grupo eliminó una o más cepas de la vacuna en los días 2-3 después de la vacunación. Después del día 11, entre las personas de entre 2 y 49 años (n = 443), las valoraciones del virus no excedieron el 1.5 log₁₀ TCID₅₀/ml.

Estudios en personas inmunodeprimidas

Se evaluó la seguridad y la eliminación del virus de la vacuna después de la administración de FluMist en 28 adultos infectados por el VIH [mediana del recuento de células CD4 de 541 células/mm³] y en 27 adultos no infectados por el VIH de 18 a 58 años. No se informó ningún evento adverso grave durante el período de seguimiento de un mes. Se detectó la cepa de la vacuna (tipo B) en 1 de los 28 sujetos infectados por el VIH en el día 5 únicamente, y en ninguno de los sujetos no infectados por el VIH que recibieron FluMist.

También se evaluó la seguridad y la eliminación del virus de la vacuna luego de la administración de FluMist en niños en un ensayo aleatorizado (1:1), cruzado, doble ciego, controlado con placebo de AF-SPG en 24 niños infectados por el VIH [mediana del recuento de células CD4 de 1013 células/mm³] y en 25 niños no infectados por el VIH de 1 a 7 años, y en un ensayo aleatorizado (1:1), abierto, controlado con vacuna inactivada de la influenza en 243 niños y adolescentes infectados por el VIH de 5 a 17 años que recibían terapia antirretroviral estable. La frecuencia y la duración de la eliminación del virus de la vacuna en los sujetos infectados por el VIH fueron similares a las observadas en personas sanas. No se identificaron efectos adversos en la concentración viral del VIH ni en los recuentos de CD4 después de la administración de FluMist. En el grupo de 5 a 17 años, un sujeto que recibió la vacuna inactivada contra la influenza y un sujeto que recibió FluMist tuvieron neumonía dentro de los 28 días posteriores a la vacunación (días 17 y 13, respectivamente). No se ha evaluado la efectividad de FluMist ni de FluMist Tetravalente en la prevención de la enfermedad causada por la influenza en las personas con inmunodepresión.

Se asignó de manera aleatoria, en una proporción de 1:1, a veinte niños y adolescentes de 5 a 17 años con inmunodepresión de leve a moderada (que estaban recibiendo quimioterapia y/o radioterapia o que habían recibido quimioterapia en las 12 semanas anteriores a la inscripción) para que recibieran FluMist o placebo de AF-SPG. La frecuencia y la duración de la eliminación del virus de la vacuna en estos niños y adolescentes con inmunodepresión fueron similares a las observadas en niños y adolescentes sanos. No se ha evaluado la efectividad de FluMist ni de FluMist Tetravalente en la prevención de la enfermedad causada por la influenza en las personas con inmunodepresión.

Estudio de transmisión

Se realizó un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en una guardería, en niños menores de 3 años para evaluar la transmisión de los virus de la vacuna de personas vacunadas a personas no vacunadas. Se asignó de manera aleatoria a un total de 197 niños de 8 a 36 meses para recibir una dosis de FluMist (N = 98) o placebo de AF-SPG (N = 99). Se evaluó la eliminación de virus durante 21 días mediante un cultivo de muestras de secreción nasal obtenidas con hisopos. Se registró la circulación del virus de influenza de tipo A natural (A/H3N2) en la comunidad y en la población del estudio durante el ensayo, mientras que no se registró la circulación del virus de tipo A (A/H1N1) ni de las cepas de tipo B.

Se aisló por lo menos una cepa de la vacuna en 80 % de quienes recibieron FluMist; las cepas se recuperaron entre 1 y 21 días después de la vacunación (media de duración de 7.6 días ± 3.4 días). Los fenotipos de las cepas adaptadas al frío (ca) y sensibles a la temperatura (ts) se mantuvieron en 135 cepas probadas de 250 cepas aisladas en el laboratorio local. Se cultivaron diez cepas aisladas de influenza (9 de influenza A, 1 de influenza B) de un total de siete sujetos que recibieron placebo. Uno de los sujetos que recibieron placebo presentó una infección

sintomática leve por el virus de tipo B que se confirmó como la transmisión de virus de la vacuna de un receptor de FluMist del mismo grupo de juego. Esta cepa aislada del tipo B conservó los fenotipos ca, ts y att de la cepa de la vacuna y mostró la misma secuencia genética en comparación con el virus de tipo B cultivado de un receptor de la vacuna del mismo grupo de juego. Se confirmaron cuatro cepas aisladas de influenza de tipo A como A/Panamá (H3N2) de tipo natural. No fue posible hacer más clasificaciones de las cepas aisladas restantes.

Suponiendo que hay un solo evento de transmisión (aislamiento de la cepa de la vacuna de tipo B), la probabilidad de que un niño pequeño adquiera el virus de la vacuna tras el contacto cercano con una sola persona vacunada con FluMist en esta guardería fue de 0.58 % (IC del 95 %: 0, 1.7) utilizando el modelo de Reed-Frost. Con la transmisión documentada de una cepa de tipo B en un sujeto que recibió placebo y la posible transmisión de virus de tipo A en cuatro sujetos que recibieron placebo, se calculó que la probabilidad de adquirir un virus proveniente de la vacuna es de 2.4 % (IC del 95 %: 0.13, 4.6) utilizando el modelo de Reed-Frost.

12.3 Farmacocinética

Biodistribución

Se realizó un estudio de la biodistribución de placebo radiomarcado de administración intranasal en 7 voluntarios adultos sanos. Los porcentajes promedio de las dosis administradas fueron: cavidad nasal 89.7 %, estómago 2.6 %, cerebro 2.4 % y pulmones 0.4 %. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado FluMist Tetravalente en cuanto a su potencial carcinogénico ni mutagénico, ni su potencial de causar problemas de infertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de FluMist Tetravalente se basa en los datos que demuestran la eficacia clínica de FluMist en niños y en la efectividad de FluMist en adultos, y en una comparación posterior a la vacunación de los valores geométricos promedio (GMT) de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (HI) entre las personas que recibieron FluMist y FluMist Tetravalente. La experiencia clínica con FluMist es relevante para FluMist Tetravalente porque ambas vacunas se fabrican con el mismo proceso y tienen composiciones coincidentes [consulte Descripción (11)].

14.1 Estudios de eficacia de FluMist en niños y adolescentes

Se realizó un ensayo multinacional, doble ciego, controlado con tratamiento activo (MI-CP111) para evaluar la eficacia de FluMist en comparación con una vacuna de virus inactivada de influenza, de administración intramuscular, fabricada por Sanofi Pasteur Inc. (control activo) en niños de 6 meses a menos de 5 años durante la temporada gripal de 2004-2005. Se asignó de manera aleatoria a un total de 3916 niños sin asma grave, sin uso de broncodilatadores ni corticosteroides, y sin sibilancias durante las 6 semanas anteriores para la administración de FluMist y a 3936 niños para el control activo. Los niños que habían recibido alguna vacuna contra la influenza recibieron una dosis única de la vacuna del estudio, mientras que los niños que nunca habían recibido una vacuna contra la influenza (o de quienes se desconocían sus antecedentes de vacunación contra la influenza) recibieron dos dosis. Se realizó un seguimiento de los participantes durante la temporada gripal para identificar la enfermedad causada por el virus de la influenza. Como criterio de valoración principal, se definió la enfermedad similar a la influenza definida por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC-ILI) modificada confirmada por cultivo como un cultivo positivo de un virus de influenza de tipo natural asociado en los siguientes ±7 días de la CDC-ILI modificada. La CDC-ILI modificada se definió como fiebre (temperatura ≥100 °F oral o equivalente) con tos, dolor de garganta o secreción/congestión nasal en el mismo día o en los días siguientes.

En el análisis principal de eficacia, FluMist demostró una disminución del 44.5 % (IC del 95 %: 22.4, 60.6) en la tasa de influenza en comparación con el control activo, según lo medido en la CDC-ILI modificada confirmada por cultivo, causada por cepas de tipo natural antigénicamente similares a las que contiene la vacuna. Consulte la Tabla 6 para obtener una descripción de los resultados por cepa y similitud antigénica.

Tabla 6: Eficacia comparada con la CDC-ILI^a modificada confirmada por cultivo, causada por cepas de tipo natural (estudio MI-CP111)^{b,c}

	FluMist		Control activo ^d		% Disminución de la tasa para FluMist ^e	IC del 95 %
	Cant. de N	Tasa casos (casos/N)	Cant. de N	Tasa casos (casos/N)		
Cepas coincidentes						
Todas las cepas	3916	53	3936	93	44.5 %	22.4, 60.6
A/H1N1	3916	3	3936	27	89.2 %	67.7, 97.4
A/H3N2	3916	0	3936	0	--	--
B	3916	50	3936	67	27.3 %	-4.8, 49.9
Cepas no coincidentes						
Todas las cepas	3916	102	3936	245	58.2 %	47.4, 67.0
A/H1N1	3916	0	3936	0	--	--
A/H3N2	3916	37	3936	178	79.2 %	70.6, 85.7
B	3916	66	3936	71	6.3 %	-31.6, 33.3
Independientemente de la coincidencia						
Todas las cepas	3916	153	3936	338	54.9 %	45.4, 62.9
A/H1N1	3916	3	3936	27	89.2 %	67.7, 97.4
A/H3N2	3916	37	3936	178	79.2 %	70.6, 85.7
B	3916	115	3936	136	16.1 %	-7.7, 34.7

Población del perfil de tratamiento adulto (ATP).

^a La CDC-ILI modificada se definió como fiebre (temperatura ≥100 °F oral o equivalente) más tos, dolor de garganta o secreción/congestión nasal en el mismo día o en los días siguientes.
^b En niños de 6 meses a 5 años.
^c NCT00128167; consulte www.clinicaltrials.gov
^d Vacuna de virus de influenza inactivado fabricada por Sanofi Pasteur, Inc., administrada intramuscularmente.
^e La disminución en la tasa se ajustó según el país, la edad, la condición anterior de vacunación contra la influenza y el estado de los antecedentes de sibilancias.

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de solución salina (D153-P501) para evaluar la eficacia de FluMist en niños de 12 a 35 meses sin afecciones médicas de alto riesgo contra la enfermedad ocasionada por la influenza confirmada por cultivo. Este estudio se realizó en Asia durante dos temporadas consecutivas (2000-2001 y 2001-2002). El criterio de valoración principal del ensayo fue la prevención de la enfermedad ocasionada por la influenza, confirmada por cultivo debido a la influenza de tipo natural de coincidencia antigénica. La enfermedad respiratoria por la que se realizó un cultivo de influenza, se definió, por lo menos, por uno de los siguientes síntomas: fiebre (≥100.4 °F [38 °C] rectal o ≥99.5 °F [37.5 °C] axilar), sibilancias, falta de aire, congestión pulmonar, neumonía u otitis media; o dos de los siguientes síntomas: secreción/congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores musculares, escalofríos, dolor de cabeza, irritabilidad, disminución de actividad o vómitos. Se asignó de manera aleatoria a 3174 niños a una proporción de 3:2 (vacuna: placebo) para que recibieran 2 dosis de la vacuna del estudio o placebo con, al menos, 28 días de diferencia en el año 1. Consulte la Tabla 7 para obtener una descripción de los resultados.

Durante el segundo año del estudio D153-P501, para los niños que recibieron dos dosis en el año 1 y una dosis en el año 2, FluMist demostró un 84.3 % (IC del 95 %: 70.1, 92.4) de eficacia en comparación con la enfermedad ocasionada por la influenza confirmada por cultivo debido a la influenza de tipo natural de coincidencia antigénica. El estudio AV006 fue un segundo ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de AF-SPG realizado en los EE. UU., en niños sin riesgo de afecciones médicas de alto riesgo para evaluar la eficacia de FluMist en comparación con la influenza confirmada por cultivo durante dos temporadas consecutivas (1996-1997 y 1997-1998). El criterio de valoración principal del ensayo fue la prevención de la enfermedad ocasionada por la influenza, confirmada por cultivo debido a la influenza de tipo natural de coincidencia antigénica en niños que recibieron dos dosis de la vacuna durante el primer año y una sola dosis de refuerzo durante el segundo año. La enfermedad respiratoria por la que se realizó un cultivo de influenza, se definió, por lo menos, por uno de los siguientes síntomas: fiebre ($\geq 101^\circ\text{F}$ rectal u oral; $\geq 100.4^\circ\text{F}$ axilar), sibilancias, falta de aire, congestión pulmonar, neumonía u otitis media; o dos de los siguientes síntomas: secreción/congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores musculares, escalofríos, dolor de cabeza, irritabilidad, disminución de actividad o vómitos. Durante el primer año del estudio, 1602 niños de 15 a 71 meses fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 (vacuna: placebo). Consulte la Tabla 7 para obtener una descripción de los resultados.

Tabla 7: Eficacia^a de FluMist frente a placebo contra la enfermedad de influenza confirmada por cultivo debido a las cepas de tipo natural de coincidencia antigénica (estudios D153-P501^b y AV006^c, año 1)

	D153-P501 ^d			AV006 ^e		
	FluMist n ^f (%)	Placebo n ^f (%)	% de eficacia (IC del 95 %)	FluMist n ^f (%)	Placebo n ^f (%)	% de eficacia (IC del 95 %)
	N ^g = 1653	N ^g = 1111		N ^g = 849	N ^g = 410	
Cualquier cepa	56 (3.4 %)	139 (12.5 %)	72.9 % ^h (62.8, 80.5)	10 (1 %)	73 (18 %)	93.4 % (87.5, 96.5)
A/H1N1	23 (1.4 %)	81 (7.3 %)	80.9 % (69.4, 88.5) ⁱ	0	0	--
A/H3N2	4 (0.2 %)	27 (2.4 %)	90.0 % (71.4, 97.5)	4 (0.5 %)	48 (12 %)	96.0 % (89.4, 98.5)
B	29 (1.8 %)	35 (3.2 %)	44.3 % (6.2, 67.2)	6 (0.7 %)	31 (7 %)	90.5 % (78.0, 95.9)

^a Los datos de D153-P501 y AV006 son de sujetos que recibieron dos dosis de la vacuna del estudio.

^b En niños de 12 a 35 meses

^c En niños de 15 a 71 meses

^d NCT00192244; consulte www.clinicaltrials.gov

^e NCT00192179; consulte www.clinicaltrials.gov

^f Cantidad y porcentaje de sujetos de la población del análisis de eficacia según el protocolo con enfermedad de influenza confirmada por cultivo.

^g Cantidad de sujetos de la población del análisis de eficacia según el protocolo de cada grupo de tratamiento, de cada estudio, para el análisis de "cualquier cepa".

^h Para D153-P501, la influenza circuló durante los 12 meses posteriores a la vacunación.

ⁱ El cálculo incluye las cepas A/H1N1 y A/H1N2. Ambas se consideraron antigénicamente similares a la vacuna.

Durante el segundo año del estudio AV006, los niños permanecieron en el mismo grupo de tratamiento que en el año 1 y recibieron una dosis única de FluMist o placebo. Durante el segundo año, la principal cepa circulante fue la cepa A/Sydney/05/97 H3N2, que era antigénicamente diferente a la cepa H3N2 representada en la vacuna, A/Wuhan/359/95; FluMist demostró una eficacia del 87.0 % (IC del 95 %: 77.0, 92.6) contra la enfermedad de influenza confirmada por cultivo.

14.2 Estudio de respuesta inmunitaria de FluMist Tetravalente en niños y adolescentes

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, de no inferioridad (MI-CP208) para evaluar la inmunogenia de FluMist Tetravalente en comparación con FluMist (control activo) en niños y adolescentes de 2 a 17 años. Se aleatorizó a un total de 2312 sujetos por centro a una proporción de 3:1, para que recibieran FluMist Tetravalente o una de dos formulaciones de la vacuna comparativa FluMist. Cada una contenía una cepa B que correspondía a una de las dos cepas B de FluMist Tetravalente (una cepa B del linaje Yamagata o una cepa B del linaje Victoria).

Los niños de 2 a 8 años recibieron 2 dosis de la vacuna con, aproximadamente, 30 días de diferencia; los niños de 9 años o más recibieron 1 dosis. Para los niños de 2 a 8 años con antecedentes de vacunación contra la influenza, se realizaron evaluaciones de inmunogenia antes de la vacunación y a los 28 días después de la primera dosis. Para los niños de 2 a 8 años sin antecedentes de vacunación contra la influenza, se realizaron evaluaciones de inmunogenia antes de la vacunación y 28 días después de la segunda dosis. Para los niños de 9 años o más, se realizaron evaluaciones de inmunogenia antes de la vacunación y a los 28 días después de la vacunación.

La inmunogenia se evaluó mediante la comparación de los valores medios geométricos (GMT) de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HAI) en suero para 4 cepas específicas después de la dosificación y se demostró que la adición de una segunda cepa de tipo B no provocó interferencia inmunitaria con las demás cepas incluidas en la vacuna.

14.3 Estudio de efectividad de FluMist en adultos

El estudio AV009 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de AF-SPG, realizado en los EE. UU. para evaluar la efectividad de FluMist en adultos de 18 a 64 años sin afecciones médicas de alto riesgo, durante la temporada gripal de 1997-1998. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 (vacuna: placebo). No se obtuvieron cultivos del virus de la influenza de los sujetos del ensayo; por lo tanto, no se evaluó la eficacia contra la influenza confirmada por cultivo. La cepa A/Wuhan/359/95 (H3N2), que estaba presente en FluMist, era antigénicamente distinta de la cepa de circulación predominante del virus durante el período del ensayo, A/Sydney/05/97 (H3N2). Las cepas A/Wuhan (H3N2) y de tipo B también circularon en los EE. UU. durante el período del estudio. El criterio de valoración principal del ensayo fue la disminución en la proporción de participantes con uno o más episodios de cualquier enfermedad febril, y los criterios de valoración secundarios prospectivos fueron la enfermedad febril grave y la enfermedad febril de las vías respiratorias altas. No se demostró la efectividad de ninguno de los tres criterios de valoración en un subgrupo de adultos de 50 a 64 años. Los criterios de valoración principal y secundarios de la efectividad para el grupo etario de 18 a 49 se presentan en la Tabla 8. No se demostró la efectividad para el criterio de valoración principal en los adultos de 18 a 49 años.

Tabla 8: Efectividad de FluMist para prevenir la enfermedad febril en adultos de 18 a 49 años durante el período de brote de 7 semanas específico del centro (estudio AV009)

Criterio de valoración	FluMist N = 2411 ^a n (%)	Placebo N = 1226 ^a n (%)	Porcentaje de disminución	(IC del 95 %)
Participantes con uno o más eventos de:^b				
Criterio de valoración principal:				
Cualquier enfermedad febril	331 (13.73)	189 (15.42)	10.9	(-5.1, 24.4)
Criterios de valoración secundarios:				
Enfermedad febril grave	250 (10.37)	158 (12.89)	19.5	(3.0, 33.2)
Enfermedad febril de las vías respiratorias altas	213 (8.83)	142 (11.58)	23.7	(6.7, 37.5)

^a Cantidad de sujetos evaluables (92.7 % y 93.0 % de las personas que recibieron FluMist y placebo, respectivamente).

^b El virus de circulación predominante durante el período del ensayo fue A/Sydney/05/97 (H3N2), una variante antigénica no incluida en la vacuna.

En un análisis a posteriori, se demostró la efectividad usando un criterio de valoración de CDC-ILI en el grupo etario de 18 a 49 años.

14.4 Estudio de respuesta inmunitaria de FluMist Tetravalente en adultos

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, de no inferioridad (MI-CP185) para evaluar la seguridad y la inmunogenia de FluMist Tetravalente en comparación con FluMist (control activo) en adultos de 18 a 49 años. Se aleatorizó a un total de 1800 sujetos por centro a una proporción de 4:1, para que recibieran 1 dosis de FluMist Tetravalente o 1 dosis de una de dos formulaciones de la vacuna comparativa FluMist. Cada una contenía una cepa B que correspondía a una de las dos cepas B de FluMist Tetravalente (una cepa B del linaje Yamagata y una cepa B del linaje Victoria).

En el estudio MI-CP185, la inmunogenia se evaluó mediante la comparación de los valores medios geométricos (GMT) de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HAI) en suero para 4 cepas específicas después de la dosificación y se demostró que la adición de una segunda cepa de tipo B no provocó interferencia inmunitaria con las demás cepas incluidas en la vacuna.

14.5 Vacunas con virus vivos administradas de modo concomitante

En el estudio AV018, se estudió la administración concomitante de FluMist, MMR (fabricada por Merck & Co., Inc.) y la vacuna de virus vivos de varicela (fabricada por Merck & Co., Inc.) en 1245 sujetos de 12 a 15 meses. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir MMR, vacuna contra la varicela y placebo de AF-SPG (grupo 1); MMR, vacuna contra la varicela y FluMist (grupo 2); o FluMist solo (grupo 3). Las respuestas inmunitarias a la MMR y la vacuna contra la varicela se evaluaron 6 semanas después de la vacunación, mientras que las respuestas inmunitarias a FluMist se evaluaron 4 semanas después de la segunda dosis. No se observó ninguna evidencia de interferencia con la respuesta inmunitaria a las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola, varicela y FluMist.

15 REFERENCIAS

- 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(25):1797-802.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

FluMist Tetravalente se presenta en un envase de 10 pulverizadores intranasales prellenados con una dosis única (0.2 ml). El pulverizador intranasal de uso único no está fabricado con látex de caucho natural.

Envase con 10 pulverizadores intranasales: NDC 66019-304-10

Pulverizador intranasal de uso único: NDC 66019-304-01

16.2 Almacenamiento y manipulación

Se debe mantener la cadena de frío [2 °C-8 °C (35 °F-46 °F)] durante el transporte de FluMist Tetravalente.

FLUMIST TETRAVALENTE SE DEBE ALMACENAR EN UN REFRIGERADOR A 2 °C-8 °C (35 °F-46 °F) DESDE EL MOMENTO DE SU RECEPCIÓN. EL PRODUCTO SE DEBE UTILIZAR ANTES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE SE INDICA EN LA ETIQUETA DEL PULVERIZADOR.

NO CONGELAR.

Mantenga el pulverizador FluMist Tetravalente en su envase para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado que una única desviación de temperatura de hasta 25 °C (77 °F) durante 12 horas no tiene un efecto adverso en la vacuna. Después de una desviación de temperatura, la vacuna debe volver inmediatamente a las condiciones de almacenamiento recomendadas (2 °C-8 °C) y usarse tan pronto como sea posible. No se permiten desviaciones adicionales.

Una vez que se haya administrado FluMist Tetravalente o que haya vencido, debe desechar el pulverizador de acuerdo con los procedimientos estándar para la eliminación de desechos médicos (p. ej., recipientes para objetos punzantes o desechos de riesgo biológico).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique a la persona que reciba la vacuna o a su cuidador que lean el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Información para los pacientes y sus cuidadores).

Informe a las personas que reciban la vacuna o a sus padres/tutores sobre la necesidad de que reciban dos dosis con, al menos, 1 mes de diferencia en el caso de los niños de 2 a 8 años, según sus antecedentes de vacunación. En cada vacunación, se deben proporcionar las declaraciones de información sobre la vacuna (VIS) que son requisito de la Ley Nacional de Lesiones Infantiles por Vacunas de 1986.

17.1 Asma y sibilancias recurrentes

Pregúntele a la persona que recibirá la vacuna o a sus padres/tutor si quien la recibirá tiene asma. Para los niños menores de 5 años, también pregunte si la persona que recibirá la vacuna tiene sibilancias recurrentes debido a que puede ser un equivalente de asma en este grupo etario. Informe a la persona que recibirá la vacuna o a sus padres/tutor que puede haber un mayor riesgo de sibilancias asociado con FluMist Tetravalente en personas menores de 5 años con sibilancias recurrentes y personas de cualquier edad con asma [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

17.2 Vacunación con vacunas con virus vivos

Informe a las personas que reciban la vacuna o a sus padres/tutor que FluMist Tetravalente es una vacuna de virus vivos atenuados y que tiene el potencial de transmitir los virus a otras personas con inmunodepresión que vivan en su hogar.

17.3 Informe de eventos adversos

Indique a la persona que reciba la vacuna o a sus padres/tutor que informen las reacciones adversas a su proveedor de atención médica.

FluMist® es una marca comercial registrada de MedImmune, LLC.



Fabricado por:

MedImmune, LLC
Gaithersburg, MD 20878
1-877-633-4411

Licencia del gobierno de EE. UU. n.º 1799

Fecha de emisión: agosto de 2017 US-14476 10/17

RAL-FLUQV6

Información para los pacientes y sus cuidadores

FluMist® Tetravalente

(vacuna contra influenza con virus vivos, intranasal)

Lea detenidamente esta información para el paciente antes de que usted o su hijo reciba la vacuna FluMist Tetravalente.

Esto es un resumen de la información sobre FluMist Tetravalente. No sustituye hablar con su proveedor de atención médica sobre la vacunación contra la influenza. Si tiene preguntas o desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica.

¿Qué es FluMist Tetravalente?

FluMist Tetravalente es una vacuna que se coloca con un pulverizador, por la nariz, y que ayuda a protegerlo contra la influenza. Se puede usar en niños, adolescentes y adultos de 2 a 49 años. FluMist Tetravalente es similar a la vacuna trivalente contra influenza con virus vivos, intranasal de MedImmune (FluMist), excepto que FluMist Tetravalente proporciona protección contra una cepa más de la influenza. Es posible que FluMist Tetravalente no prevenga la influenza en todas las personas que se vacunen.

¿Quiénes no deben recibir FluMist Tetravalente?

No debe recibir FluMist Tetravalente si usted:

- Tiene alergia grave al huevo o a cualquier ingrediente inactivo de la vacuna (consulte “¿Cuáles son los ingredientes de FluMist Tetravalente?”).
- Ha tenido alguna vez una reacción potencialmente mortal a las vacunas contra la influenza.
- Tiene entre 2 y 17 años y toma aspirina o medicamentos que contengan aspirina. Los niños o adolescentes no deben recibir aspirina durante las 4 semanas posteriores a la administración de FluMist o FluMist Tetravalente a menos que su proveedor de atención médica les indique lo contrario.

Hable con su proveedor de atención médica si no sabe si los puntos mencionados anteriormente rigen para usted o su hijo.

Los niños menores de 2 años tienen un mayor riesgo de presentar sibilancias (dificultad para respirar) después de recibir FluMist Tetravalente.

¿Quiénes no pueden recibir FluMist Tetravalente?

Informe a su proveedor de atención médica si usted o su hijo:

- Tiene sibilancias actualmente.
- Tiene antecedentes de sibilancias si es menor de 5 años.
- Tiene síndrome de Guillain-Barré.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado o vive con alguien con un sistema inmunitario muy debilitado.
- Tiene problemas cardíacos, renales o pulmonares.
- Tiene diabetes.
- Está embarazada o amamantando.
- Está tomando Tamiflu®, Relenza®, amantadina o rimantadina.

Si usted o su hijo no pueden recibir FluMist Tetravalente, es posible que igualmente pueda recibir una vacuna contra la influenza. Hable con su proveedor de atención médica acerca de esto.

¿Cómo se administra FluMist Tetravalente?

- FluMist Tetravalente es un líquido que se pulveriza dentro de la nariz.
- Puede respirar normalmente mientras recibe FluMist Tetravalente. No hay necesidad de inhalarlo ni “aspirarlo”.
- Las personas de 9 años o más necesitan una dosis de FluMist Tetravalente todos los años.

- Es posible que los niños de 2 a 8 años necesiten 2 dosis de FluMist Tetravalente, según sus antecedentes de vacunación contra la influenza. Su proveedor de atención médica decidirá si su hijo necesita regresar para una segunda dosis.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de FluMist Tetravalente?

Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes:

- Secreción o congestión nasal
- Dolor de garganta
- Fiebre de más de 100 °F

Otros posibles efectos secundarios incluyen los siguientes:

- Disminución del apetito
- Irritabilidad
- Cansancio
- Tos
- Dolor de cabeza
- Dolores musculares
- Escalofríos

Llame a su proveedor de atención médica o diríjase directamente al departamento de emergencias si usted o su hijo presentan lo siguiente:

- Urticaria o sarpullido intenso
- Dificultad para respirar
- Hinchazón del rostro, la lengua o la garganta

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de FluMist Tetravalente. Puede pedirle a su proveedor de atención médica una lista completa de los efectos secundarios que se encuentra disponible para profesionales de atención médica.

Llame al proveedor de atención médica para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a VAERS al 1-800-822-7967 o en <http://vaers.hhs.gov>.

¿Cuáles son los ingredientes de FluMist Tetravalente?

Ingrediente activo: FluMist Tetravalente contiene 4 cepas del virus de la influenza que están debilitadas (A(H1N1), A(H3N2), B de linaje Yamagata y B de linaje Victoria).

Ingredientes inactivos: glutamato monosódico, gelatina, arginina, sacarosa, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico y gentamicina.

FluMist Tetravalente no contiene conservantes.

¿Cómo se almacena FluMist Tetravalente?

Luego de que se reciba, FluMist Tetravalente debe almacenarse en un refrigerador (no el congelador) entre 35 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C). El pulverizador FluMist Tetravalente debe mantenerse en su envase hasta su uso, para protegerlo de la luz. FluMist Tetravalente se debe usar antes de la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta del pulverizador.

Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica, visite www.flumistquadrivalent.com o llame al 1-877-633-4411.

FluMist® es una marca comercial registrada de MedImmune, LLC.

Otras marcas mencionadas son marcas comerciales registradas de sus respectivos dueños y no son marcas comerciales de MedImmune, LLC.



Fabricado por:

MedImmune, LLC

Gaithersburg, MD 20878

Fecha de emisión: agosto de 2017 US-14476 10/17 RAL-FLUQV6