

เอกสารกำกับยา
(วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่)
สำหรับบุคลากรทางการแพทย์และ
สาธารณสุข

วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่

FluQuadri™

Quadrivalent Influenza Vaccine Types A และ B Subvirion

สูตรปี 2019

ข้อมูลการส่งจ่ายยาฉบับเต็ม

ข้อบ่งใช้ทางการรักษา

FluQuadri (วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ผลิตจากไวรัส 4 สายพันธุ์) เป็นวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ที่ประกอบด้วยไวรัสชนิดเชื้อตาย 4 สายพันธุ์ ใช้สำหรับป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ที่เกิดจากเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ชนิดเอ และชนิดบี ที่เป็นส่วนประกอบในวัคซีน

FluQuadri ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป

ขนาดยา และวิธีการใช้ยา

- ใช้สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ขนาดยาและตารางการฉีดวัคซีน

ดูขนาดยา และตารางการให้วัคซีน FluQuadri ใน [ตารางที่ 1](#)

ตารางที่ 1: ขนาดยา และตารางการให้วัคซีน FluQuadri

| อายุ | ขนาดยา | ตารางการฉีดวัคซีน |
|-----------------|--|---|
| 6 – 35 เดือน | 1 หรือ 2 โดส ^a โดสละ 0.25 มล. | กรณีได้รับวัคซีน 2 โดส ควรฉีดห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน |
| 36 เดือน – 8 ปี | 1 หรือ 2 โดส ^a โดสละ 0.5 มล. | กรณีได้รับวัคซีน 2 โดส ควรฉีดห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน |
| 9 ปีขึ้นไป | 1 โดส 0.5 มล. | - |

^a การให้วัคซีน 1 หรือ 2 โดส ขึ้นกับประวัติการได้รับวัคซีน และคำแนะนำในพื้นที่หรือหน่วยงานของประเทศ

"-" หมายถึง ไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

วิธีการบริหารยา



ตรวจสอบ FluQuadri ด้วยสายตาว่าไม่มีอนุภาคแปลกปลอม และ/หรือการเปลี่ยนสี ก่อนการให้วัคซีน ไม่ควรให้วัคซีนหากพบลักษณะดังกล่าว

ก่อนการให้วัคซีนแต่ละโดส ให้เขย่ากระบอกฉีด และดูวัคซีนโดยใช้เข็มฉีดยาและกระบอกฉีดยาที่ปราศจากเชื้อ ตำแหน่งที่ควรฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ คือ บริเวณกึ่งกลางต้นขาด้านหน้าก่อนไปทางด้านนอก สำหรับทารกอายุ 6-11 เดือน, บริเวณกึ่งกลางต้นขาด้านหน้าก่อนไปทางด้านนอก (หรือกล้ามเนื้อต้นแขน หากมีมวลกล้ามเนื้อเหมาะสม) สำหรับผู้ที่มีอายุ 12-35 เดือน, หรือบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน สำหรับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 36 เดือนขึ้นไป

ไม่ควรฉีดวัคซีนบริเวณสะโพกหรือบริเวณที่อาจมีเส้นประสาทเส้นใหญ่ (major nerve trunk)

ห้ามให้วัคซีนนี้ทางหลอดเลือดดำ ฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ไม่ควรนำ FluQuadri ไปรวม โดยการเตรียมหรือผสมกับวัคซีนใดๆ

รูปแบบเภสัชภัณฑ์และความแรง

FluQuadri เป็นน้ำยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด

FluQuadri มีขนาดบรรจุ 2 รูปแบบ: (ดูขนาดยาและตารางการให้วัคซีนจาก ตารางที่ 1)

- 1) กระบอกฉีดวัคซีนโดสเดี่ยว (prefilled single-dose syringe) ตัวก้านต้นกระบอกฉีดสีชมพู, ขนาด 0.25 มล. สำหรับเด็กที่มีอายุ 6-35 เดือน
- 2) กระบอกฉีดวัคซีนโดสเดี่ยว (prefilled single-dose syringe) ตัวก้านต้นกระบอกฉีดใส, ขนาด 0.5 มล. สำหรับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 36 เดือนขึ้นไป

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีปฏิกิริยาแพ้ยาขั้นรุนแรง (เช่น การแพ้ยาแบบ Anaphylaxis) ต่อส่วนประกอบใดๆ ของวัคซีน [ดูหัวข้อ รายละเอียด] รวมถึงโปรตีนจากไข่ หรือเคยเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาขั้นรุนแรงหลังการได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่เข็มก่อน ถือเป็นข้อห้ามของการให้วัคซีน FluQuadri

คำเตือนและข้อควรระวัง

Guillain-Barré Syndrome

การกลับมาเป็นซ้ำของ Guillain-Barré Syndrome (GBS) มีความเกี่ยวข้องกับแบบชั่วคราวกับการได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ หากเคยมีอาการ GBS เกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์หลังการได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่เข็มก่อน การตัดสินใจว่าจะให้ FluQuadri ควรอยู่บนพื้นฐานของการพิจารณาอย่างรอบคอบถึงประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้น และความเสี่ยงในการรับวัคซีน

การป้องกันและวิธีปฏิบัติกรณีเกิดปฏิกิริยาแพ้

ต้องจัดให้มีการรักษาทางการแพทย์และการดูแลอย่างเหมาะสม หากเกิดอาการแพ้ยาแบบ anaphylaxis หลังการฉีดวัคซีน



ความสามารถในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลง

หากให้ FluQuadri ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมถึงผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยอาจไม่ได้รับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามที่คาดหวัง

ข้อจำกัดของประสิทธิผลของวัคซีน

FluQuadri อาจไม่ให้การป้องกันในผู้ที่ได้รับวัคซีนทุกราย

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ประสบการณ์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก

เนื่องจากการทำการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกหลายการศึกษาภายใต้เงื่อนไขที่มีความหลากหลายมาก จึงไม่สามารถเปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาวินิจฉัยหนึ่งเทียบกับวัคซีนอื่นๆได้โดยตรง และอาจไม่สะท้อนให้เห็นถึงอัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการปฏิบัติจริง

กลุ่มเด็กอายุ 6 เดือน – 8 ปี

จากการศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา ในเด็กอายุ 6-35 เดือน ซึ่งได้รับวัคซีน FluQuadri หรือ วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (comparator Trivalent influenza vaccine) ที่เป็นวัคซีนชนิดเปรียบเทียบ (TIV-1 หรือ TIV-2) ตัวต่อตัวหนึ่ง ขนาด 0.25 มล. จำนวน 1 หรือ 2 โดส และในเด็กอายุ 3-8 ปี ซึ่งได้รับวัคซีน FluQuadri, TIV-1 หรือ TIV-2 ขนาด 0.5 มล. จำนวน 1 หรือ 2 โดส ซึ่งวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ทั้งสองตัว จะมีเชื้อไขหวัดใหญ่ชนิด B ซึ่งสอดคล้องกับ 1 ใน 2 ของเชื้อไวรัสชนิด B ในวัคซีน FluQuadri (ไวรัสชนิด B ของ Victoria lineage หรือ ไวรัสชนิด B ของ Yamagata lineage) อาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนจำนวน 2 โดส จะได้รับการฉีดวัคซีนห่างกันประมาณ 4 สัปดาห์ การประเมินความปลอดภัยครอบคลุมกลุ่มเด็กอายุ 6-35 เดือน จำนวน 1841 คน และ กลุ่มเด็กอายุ 3-8 ปี จำนวน 2506 คน ในกลุ่มเด็กอายุ 6-35 เดือน ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดที่พบบ่อยที่สุด ($\geq 10\%$) คือ อากาการปวด (57.0%)^a หรือ กัดเจ็บ (54.1%)^b, ผื่นแดง (37.3%), และ บวม (21.6%); ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่มีการรายงานบ่อยที่สุด คือ กระจกกระสาย (54.0%)^b, ร้องไห้ผิดปกติ (41.2%)^b, รู้สึกไม่สบาย (38.1%)^a, ง่วงซึม (37.7%)^b, เบื่ออาหาร (32.3%)^b, ปวดกล้ามเนื้อ (26.7%)^a, อาเจียน (14.8%)^b, และ เป็นไข้ (14.3%) ในกลุ่มเด็กอายุ 3-8 ปี ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดที่พบบ่อยที่สุด ($\geq 10\%$) คือ อากาการปวด (66.6%), ผื่นแดง (34.1%), และ บวม (24.8%); ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่มีการรายงานบ่อยที่สุด คือ ปวดกล้ามเนื้อ (38.6%), รู้สึกไม่สบาย (31.9%), และ ปวดศีรษะ (23.1%)

ในช่วงการติดตามหลังการฉีดวัคซีน 28 วัน มีกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน FluQuadri จำนวน 16 คน (0.6%), กลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-1 จำนวน 4 คน (0.5%), และ กลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-2 จำนวน 4 คน (0.6%) เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขั้นร้ายแรง (SAE) อย่างน้อย 1 เหตุการณ์ โดยไม่พบการเสียชีวิต และตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา มีกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน FluQuadri จำนวน 41 คน (1.4%), กลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-1 จำนวน 7 คน (1.0%), และ กลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-2 จำนวน 14 คน (1.9%) เกิดเหตุการณ์



ไม่พึงประสงค์ขั้นร้ายแรง (SAE) อย่างน้อย 1 เหตุการณ์ โดยพบมี SAE 3 เหตุการณ์ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการได้รับวัคซีน: อากาศไอและหายใจลำบากในเด็ก (croup) ในผู้ที่ได้รับวัคซีน FluQuadri และการชักจากการมีไข้ 2 ครั้ง โดยพบในผู้ที่ได้รับวัคซีน TIV-1 และ TIV-2 อย่างละ 1 ราย พบการเสียชีวิต 1 ราย ในกลุ่มผู้ที่ได้รับวัคซีน TIV-1 (เกิดจากสาเหตุการจมน้ำ หลังการฉีดวัคซีนไปแล้ว 43 วัน)

^a ประเมินผลในกลุ่มเด็กอายุ 24-35 เดือน

^b ประเมินผลในกลุ่มเด็กอายุ 6-23 เดือน

กลุ่มผู้ใหญ่

จากการศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับวัคซีน FluQuadri หรือ วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (comparator Trivalent influenza vaccine) ที่เป็นวัคซีนชนิดเปรียบเทียบ (TIV-1 หรือ TIV-2) ตัวใดตัวหนึ่ง จำนวน 1 โดส ซึ่งวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ ทั้งสองตัว จะมีเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิด B ซึ่งสอดคล้องกับ 1 ใน 2 ของเชื้อไวรัสชนิด B ในวัคซีน FluQuadri (ไวรัสชนิด B ของ Victoria lineage หรือ ไวรัสชนิด B ของ Yamagata lineage) การประเมินความปลอดภัยครอบคลุมผู้ได้รับวัคซีนจำนวน 570 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ใหญ่ที่มีอายุ 18-60 ปี ครึ่งหนึ่ง และกลุ่มผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 61 ปีขึ้นไป อีกครึ่งหนึ่ง

ในกลุ่มผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดที่พบบ่อยที่สุด ($\geq 10\%$) คือ อากาศปวด (47.4%); ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่มีการรายงานบ่อยที่สุด คือ ปวดกล้ามเนื้อ (23.7%), ปวดศีรษะ (15.8%), และ รู้สึกไม่สบาย (10.5%)

ในช่วงการติดตามหลังการฉีดวัคซีน พบการเกิด SAE 2 เหตุการณ์ โดยพบในกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน FluQuadri 1 ราย (0.5%) และในกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-2 อีก 1 ราย (0.5%) ไม่พบรายงานการเสียชีวิตในระหว่างที่ทำการศึกษา

กลุ่มผู้สูงอายุ

จากการศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ซึ่งอาจได้รับวัคซีน FluQuadri หรือ วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (comparator Trivalent influenza vaccine) ที่เป็นวัคซีนชนิดเปรียบเทียบ (TIV-1 หรือ TIV-2) ตัวใดตัวหนึ่ง จำนวน 1 โดส ซึ่งวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ แต่ละตัว จะมีเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิด B ซึ่งสอดคล้องกับ 1 ใน 2 ของเชื้อไวรัสชนิด B ในวัคซีน FluQuadri (ไวรัสชนิด B ของ Victoria lineage หรือ ไวรัสชนิด B ของ Yamagata lineage) การประเมินความปลอดภัยครอบคลุมผู้ได้รับวัคซีนจำนวน 675 ราย

ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดที่พบบ่อยที่สุด ($\geq 10\%$) คือ อากาศปวด (32.6%); ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกายที่มีการรายงานบ่อยที่สุด คือ ปวดกล้ามเนื้อ (18.3%), ปวดศีรษะ (13.4%), และ รู้สึกไม่สบาย (10.7%)



ในช่วงการติดตามหลังการฉีดวัคซีน พบรายงานการเกิด SAE 3 เหตุการณ์ โดยพบในกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-1 จำนวน 2 ราย (0.9%) และ ในกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน TIV-2 อีก 1 ราย (0.4%) ไม่พบรายงานการเสียชีวิตในระหว่างที่ทำการศึกษา

การรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ผู้ที่ได้รับวัคซีน และผู้ปกครองควรได้รับคำแนะนำให้รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใดๆหรืออาการผิดปกติต่างๆ จากบุคลากรทางการแพทย์ที่ทำการฉีดวัคซีนให้

ประสบการณ์หลังการจำหน่าย

ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลของวัคซีน FluQuadri หลังการจำหน่ายในท้องตลาด

อาการดังต่อไปนี้เป็นการรายงานแบบสมัครใจหลังการใช้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (Fluzone) ซึ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้ในท้องตลาดแล้ว เนื่องจากเหตุการณ์เหล่านี้ถูกรายงานด้วยความสมัครใจจากกลุ่มประชากรจำนวนที่ไม่แน่นอน จึงไม่สามารถประเมินความถี่ในการเกิดได้อย่างน่าเชื่อถือหรือแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับการได้รับวัคซีน ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รวบรวมได้เพิ่มขึ้นกับปัจจัย ตั้งแต่ 1 ปัจจัยหรือมากกว่าดังต่อไปนี้: ความรุนแรง (Severity), ความถี่ของการรายงาน, หรือความชัดเจนของหลักฐานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างวัคซีน Fluzone และการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

- ความผิดปกติทางระบบไหลเวียนโลหิต และน้ำเหลือง : ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, โรคของต่อมน้ำเหลือง
- ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน : การแพ้ยาแบบ anaphylaxis, มีปฏิกิริยาแพ้หรือภาวะภูมิไวเกินอื่นๆ (รวมถึงลมพิษ, angioedema)
- ความผิดปกติทางสายตา : ภาวะเลือดคั่งที่ตา (Ocular hyperemia)
- ความผิดปกติทางระบบประสาท : GBS, ชัก, ชักจากการมีไข้, เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (รวมถึงสมองและไขสันหลังอักเสบ และ transverse myelitis), facial palsy (Bell's palsy), optic neuritis/neuropathy, brachial neuritis, หมดสติ (ทันทีหลังการฉีดวัคซีน), เวียนศีรษะ, paresthesia
- ความผิดปกติทางหลอดเลือด: หลอดเลือดอักเสบ, หลอดเลือดขยาย/หน้าแดง, คอแดง (vasodilation/ flushing)
- ความผิดปกติทางระบบทางเดินหายใจ, ทรวงอก (Thoracic) และเนื้อเยื่อที่กั้นกลางช่องอก (Mediastinal): หายใจลำบาก, คออักเสบ, เยื่อจมูกอักเสบ, ไอ, หายใจมีเสียงหวีด, จุกแน่นลำคอ (Throat tightness)
- ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง: Stevens-Johnson syndrome
- อาการผิดปกติทั่วไปและปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด: อาการคัน, อ่อนแรง/ล้า, ปวดปลายมือปลายเท้า (pain in extremities), ปวดหน้าอก
- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร : อาเจียน



อันตรายกิริยาของยา

ยังไม่มีข้อมูลการให้ FluQuadri ร่วมกับวัคซีนอื่น

การใช้วัคซีนในประชากรเฉพาะกลุ่ม

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาผลของ FluQuadri ต่อการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง และยังไม่ทราบเช่นกันว่า FluQuadri สามารถทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้วัคซีนในสตรีมีครรภ์หรือมีผลต่อความสามารถในการสืบพันธุ์หรือไม่ จึงควรให้ FluQuadri กับสตรีมีครรภ์เมื่อมีความจำเป็นที่ชัดเจนเท่านั้น

มารดาให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า FluQuadri ถูกขับทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ เนื่องจากมียาหลายชนิดที่ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์ จึงควรระมัดระวังในการให้ FluQuadri ในสตรีที่ให้นมบุตร

การใช้ในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัย และประสิทธิผลของวัคซีน FluQuadri ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน แต่มีการประเมินความปลอดภัย และการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กอายุ 6 เดือนถึง 8 ปี [ดูหัวข้อ ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ และ การศึกษาวิจัยทางคลินิก]

การใช้ในผู้สูงอายุ

มีการประเมินความปลอดภัย และการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป [ดูหัวข้อ ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ และ การศึกษาวิจัยทางคลินิก] การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ FluQuadri ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป จะต่ำกว่าในกลุ่มผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยกว่า

รายละเอียด

FluQuadri สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ที่ผลิตจากไวรัสชนิดเชื้อตาย เตรียมจากการเพาะพันธุ์เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในไข่ไก่ที่ผสมแล้ว ของเหลวในถุงอัลแลนต์อย (Allantoic fluid) ที่มีเชื้อไวรัสจะถูกเก็บรวบรวม (harvested) และทำให้เชื้ออ่อนกำลังด้วยสารฟอรัมาลดีไฮด์ หลังจากนั้นจึงนำไวรัสไข้หวัดใหญ่มาทำให้เข้มข้นและบริสุทธิ์ในสารละลายซูโครส (linear sucrose density gradient solution) โดยใช้ continuous-flow centrifuge จากนั้นนำเชื้อไวรัสมาทำให้แตกออก (disrupted) โดยปฏิกริยาทางเคมีด้วยสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ octylphenol ethoxylate (Triton® X-100) เพื่อจะได้ "split virus" ซึ่งนำมาทำให้บริสุทธิ์ยิ่งขึ้น และแขวนลอยในสารละลายโซเดียมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่เป็น isotonic ด้วยโซเดียมคลอไรด์ ในกระบวนการผลิต FluQuadri ได้เพิ่มขั้นตอนการเพิ่มความเข้มข้น (concentration factor) ขึ้นมาหลังจาก



ขั้นตอน ultrafiltration เพื่อให้ได้แอนติเจนของฮีแมกกลูตินิน (HA) ที่เข้มข้นสูงขึ้น แอนติเจนของเชื้อไวรัสทั้ง 4 สายพันธุ์ที่มีในวัคซีน จะถูกผลิตแยกกัน แล้วจึงนำมารวมกันเพื่อผลิตเป็นวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์

FluQuadri เป็นน้ำยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด มีลักษณะใสและสีออกเหลืองเล็กน้อย (slightly opalescent)

ไม่มีการใช้ทั้งยาปฏิชีวนะและสารกันเสียในกระบวนการผลิต FluQuadri

กระบอกฉีด(prefilled syringe) ที่บรรจุวัคซีน FluQuadri ไม่ได้ทำจากยาง latex ธรรมชาติ

FluQuadri มีมาตรฐานตามข้อกำหนดของ United States Public Health Service และถูกผลิตให้มีปริมาณของ hemagglutinin (HA) 60 ไมโครกรัม ต่อวัคซีนขนาด 0.5 มล. ในอัตราส่วนที่กำหนดให้ ซึ่งประกอบด้วยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้ง 4 สายพันธุ์อย่างละ 15 ไมโครกรัมของ HA ตามคำแนะนำสำหรับฤดูกาลไข้หวัดใหญ่ซีกโลกใต้ปี 2019 ดังต่อไปนี้:

A/Michigan/45/2015 X-275 (H1N1),

A/Brisbane/1/2018 X-311(an A/Switzerland/8060/2017 (H3N2) - like strain,

B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage), และ

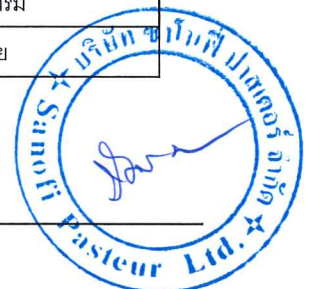
B/Maryland/15/2016 BX-69A (a B/Colorado/6/2017-like virus, B Victoria lineage)

ปริมาณของ HA และส่วนประกอบอื่นต่อวัคซีน 1 โดส แสดงใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2: ส่วนประกอบของ FluQuadri

| ส่วนประกอบ | ปริมาณ (ต่อ 1 โดส) | |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| | FluQuadri ขนาดยา 0.25 มล. | FluQuadri ขนาดยา 0.5 มล. |
| ตัวยาสาคัญ: Split influenza virus, inactivated strains ^a : | 30 ไมโครกรัม ของ HA ทั้งหมด | 60 ไมโครกรัม ของ HA ทั้งหมด |
| A (H1N1) | 7.5 ไมโครกรัม ของ HA | 15 ไมโครกรัม ของ HA |
| A (H3N2) | 7.5 ไมโครกรัม ของ HA | 15 ไมโครกรัม ของ HA |
| B/ (Victoria lineage) | 7.5 ไมโครกรัม ของ HA | 15 ไมโครกรัม ของ HA |
| B/ (Yamagata lineage) | 7.5 ไมโครกรัม ของ HA | 15 ไมโครกรัม ของ HA |
| ส่วนประกอบอื่น: | | |
| สารละลายโซเดียมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่เป็น isotonic ด้วยโซเดียมคลอไรด์ | เต็มจนครบปริมาตร | เต็มจนครบปริมาตร |
| ฟอर्मาลดีไฮด์ | ≤50 ไมโครกรัม | ≤100 ไมโครกรัม |
| Octylphenol ethoxylate | ≤125 ไมโครกรัม | ≤250 ไมโครกรัม |
| สารกันเสีย | ไม่มีสารกันเสีย | ไม่มีสารกันเสีย |

^aตามข้อกำหนดของ United States Public Health Service (USPHS)



เภสัชวิทยาคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์

การเจ็บป่วยด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ และภาวะแทรกซ้อน จะเกิดขึ้นตามหลังการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ การสำรวจการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั่วโลกทำให้สามารถทราบถึง antigenic variants ของแต่ละปี เช่น ตั้งแต่ปี ค.ศ.1977 มีการแพร่กระจาย antigenic variant ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H1N1 และ H3N2) และไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B ทั่วโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 พบมีการระบาดร่วมกัน (co-circulate) ของเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิด B ที่มี lineages ต่างกัน (สายพันธุ์ Victoria และ Yamagata) ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ กับระดับที่เฉพาะเจาะจงของ Antibody titer ของ hemagglutinin inhibition (HI) หลังการฉีดวัคซีน อย่างไรก็ตาม จากบางการศึกษาในมนุษย์พบว่า Antibody titer ที่ $\geq 1:40$ มีความสัมพันธ์กับการป้องกันการเจ็บป่วยจากไข้หวัดใหญ่ในผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ถึง 50% แอนติบอดีที่ต้านเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ต่อ type หรือ subtype หนึ่งจะไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อจากไวรัส type หรือ subtype อื่น ยิ่งไปกว่านั้นแอนติบอดีต่อ antigenic variant ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่หนึ่งอาจไม่ให้การป้องกันต่อ antigenic variant ใหม่ แม้จะเป็นไวรัส type หรือ subtype เดียวกัน พัฒนาการที่เกิดขึ้นเป็นประจำของ antigenic variant โดยวิธี antigenic drift เป็นสาเหตุให้เกิดการระบาดตามฤดูกาล และเป็นเหตุผลของการเปลี่ยนแปลงตามปกติจากสายพันธุ์หนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งสายพันธุ์ใหม่ในแต่ละปีของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ดังนั้นวัคซีนไข้หวัดใหญ่จะถูกรวบรวมผลิตให้เป็นมาตรฐานโดยจะประกอบด้วย hemagglutinin ของสายพันธุ์เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ที่มีแนวโน้มว่าจะมีการแพร่ระบาดในฤดูกาลที่กำลังจะมาถึง จึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนที่มีสายพันธุ์ปัจจุบันทุกปี เนื่องจากภูมิคุ้มกันจะลดลงหลังจากได้รับวัคซีนในช่วงหนึ่งปี และสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ระบาดมีการเปลี่ยนแปลงทุกปี

พิษวิทยา

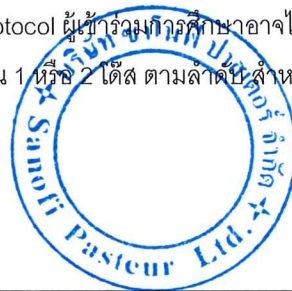
การก่อมะเร็ง, การก่อการกลายพันธุ์, ความบกพร่องของภาวะเจริญพันธุ์

ยังไม่มีผลการประเมินผลของวัคซีน FluQuadri ต่อการก่อให้เกิดมะเร็ง หรือการก่อการกลายพันธุ์ หรือการบกพร่องของภาวะเจริญพันธุ์

การศึกษาวิจัยทางคลินิก

การสร้างภูมิคุ้มกันของ FluQuadri ในเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 8 ปี

จากการศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา ในเด็กอายุ 6-35 เดือน จำนวน 1419 ราย และในเด็กอายุ 3-8 ปี จำนวน 2101 ราย โดยมีการวิเคราะห์ข้อมูลการสร้างภูมิคุ้มกัน แบบ Per-protocol ผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจได้รับวัคซีน FluQuadri, TIV-1, หรือ TIV-2 ในขนาด 0.25 มล. หรือ ขนาด 0.5 มล. จำนวน 1 หรือ 2 โดส ตามลำดับ สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีน 2 โดส จะมีการฉีดวัคซีนห่างกันประมาณ 4 สัปดาห์



ค่า Geometric mean titers (GMTs) ของแอนติบอดีต่อ hemagglutinin inhibition (HI) และ อัตราการเกิด seroconversion หลังการได้รับวัคซีน FluQuadri ไปแล้ว 28 วัน ไม่ต่ำกว่าค่าที่ได้จากการได้รับวัคซีน TIV แต่ละชนิด สำหรับเชื้อทั้ง 4 สายพันธุ์ ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน (ค่าล่างของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของอัตราส่วน GMT [FluQuadri หารด้วย pooled TIV สำหรับสายพันธุ์ A หรือ TIV ที่มีสายพันธุ์ B ที่เหมือนกัน] คือ >0.66 และ ค่าล่างของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของความแตกต่างในอัตราการเกิด seroconversion [FluQuadri ลบด้วยกลุ่ม pooled TIV สำหรับสายพันธุ์ A หรือ TIV ที่มีสายพันธุ์ B ที่เหมือนกัน] คือ $>-10\%$)

สายพันธุ์ A/H1N1, อัตราส่วน GMT คือ 1.03 (95% CI: 0.93; 1.14) และ ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 0.9% (95% CI: -0.9%; 3.0%)

สายพันธุ์ A/H3N2, อัตราส่วน GMT คือ 0.99 (95% CI: 0.91; 1.08) และ ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 3.8% (95% CI: 1.4%; 6.3%)

สายพันธุ์ B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), อัตราส่วน GMT คือ 1.34 (95% CI: 1.20; 1.50) และ ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 10.7% (95% CI: 6.4%; 15.1%)

สายพันธุ์ B/Florida/04/2006 (B Yamagata), อัตราส่วน GMT คือ 1.06 (95% CI: 0.94; 1.18) และ ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 2.0% (95% CI: -2.2%; 6.4%)

การพิจารณาการสร้างภูมิคุ้มกันบนเกณฑ์ GMT ของแอนติบอดีต่อ HI และ อัตราการเกิด seroconversion มีค่าไม่ต่ำกว่าเกณฑ์ เมื่อทำการทดสอบในกลุ่มย่อยตามอายุ (อายุ 6 เดือน ถึง <36 เดือน และ อายุ 3 ปี ถึง <9 ปี)

นอกจากนี้ ค่า GMT ของแอนติบอดีต่อ HI และ อัตราการเกิด seroconversion หลังการได้รับวัคซีน FluQuadri มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการฉีดวัคซีน TIV สำหรับสายพันธุ์ B ที่ไม่ได้มีอยู่ในวัคซีน TIV แต่ละชนิด ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน (ค่าล่างของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของอัตราส่วน GMT [FluQuadri หารด้วย TIV] >1.5 สำหรับแต่ละสายพันธุ์ B ในวัคซีน FluQuadri เทียบกับสายพันธุ์ B ที่ไม่ได้มีอยู่ในวัคซีน TIV แต่ละชนิด และ ค่าล่างของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของความแตกต่างในอัตราการเกิด seroconversion [FluQuadri ลบด้วย TIV] $>10\%$ สำหรับแต่ละสายพันธุ์ B ในวัคซีน FluQuadri เทียบกับสายพันธุ์ B ที่ไม่ได้บรรจุอยู่ในวัคซีน TIV แต่ละชนิด)

การสร้างภูมิคุ้มกันของ FluQuadri ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

จากการศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 565 ราย ซึ่งได้รับวัคซีน FluQuadri, TIV-1, หรือ TIV-2 จำนวน 1 โดส โดยมีการวิเคราะห์ข้อมูลการสร้างภูมิคุ้มกัน แบบ Per-protocol

ค่า GMT ของแอนติบอดีต่อ HI หลังการได้รับวัคซีน FluQuadri ไปแล้ว 21 วัน มีค่าไม่ต่ำกว่าค่าที่ได้จากการได้รับวัคซีน TIV แต่ละชนิด สำหรับเชื้อทั้ง 4 สายพันธุ์ ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน (ค่าล่างของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของอัตราส่วน GMT [FluQuadri หารด้วย pooled TIV สำหรับสายพันธุ์ A หรือ TIV ที่มีสายพันธุ์ B ที่เหมือนกัน] คือ $>2/3$)

สายพันธุ์ A/H1N1, อัตราส่วน GMT คือ 1.06 (95% CI: 0.87; 1.31)

สายพันธุ์ A/H3N2, อัตราส่วน GMT คือ 0.90 (95% CI: 0.70; 1.15)



สายพันธุ์ B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), อัตราส่วน GMT คือ 0.89 (95% CI: 0.70; 1.12)

สายพันธุ์ B/Florida/04/2006 (B Yamagata), อัตราส่วน GMT คือ 1.15 (95% CI: 0.93; 1.42)

การสร้างภูมิคุ้มกันของ FluQuadri ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

จากการศึกษาแบบสหสถาบัน ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป จำนวน 660 ราย โดยมีภาวะโรคหัด
ข้อมูลการสร้างภูมิคุ้มกัน แบบ Per-protocol

ค่า GMT ของแอนติบอดีต่อ HI หลังการได้รับวัคซีน FluQuadri ไปแล้ว 21 วัน มีค่าไม่ต่ำกว่าค่าที่ได้จากการได้รับวัคซีน TIV
แต่ละชนิด สำหรับเชื้อทั้ง 4 สายพันธุ์ ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน (ค่ากลางของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95%
CI ของอัตราส่วน GMT [FluQuadri หารด้วย pooled TIV สำหรับสายพันธุ์ A หรือ TIV ที่มีสายพันธุ์ B ที่เหมือนกัน] คือ
>0.66) สำหรับสายพันธุ์ A/H1N1, อัตราส่วน GMT คือ 0.85 (95% CI: 0.67; 1.09)

สายพันธุ์ A/H3N2, อัตราส่วน GMT คือ 1.55 (95% CI: 1.25; 1.92)

สายพันธุ์ B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), อัตราส่วน GMT คือ 1.27 (95% CI: 1.05; 1.55)

สายพันธุ์ B/Florida/04/2006 (B Yamagata), อัตราส่วน GMT คือ 1.11 (95% CI: 0.90; 1.37)

อัตราการเกิด seroconversion หลังได้รับวัคซีน FluQuadri ไปแล้ว 21 วัน มีค่าไม่ต่ำกว่าค่าที่ได้จากวัคซีน TIV แต่ละชนิด
สำหรับสายพันธุ์ H3N2, B/Brisbane, และ B/Florida แต่ไม่รวมถึง H1N1 ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน (ค่ากลาง
ของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของความแตกต่างในอัตราการเกิด seroconversion [FluQuadri ลบด้วยกลุ่ม
pooled TIV สำหรับสายพันธุ์ A หรือ TIV ที่มีสายพันธุ์ B ที่เหมือนกัน] คือ >-10%)

สำหรับสายพันธุ์ A/H1N1, ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ -3.86% (95% CI: -11.50%; 3.56%)

สายพันธุ์ A/H3N2, ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 9.77% (95% CI: 1.96%; 17.20%)

สายพันธุ์ B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 9.91% (95% CI: 1.96%;
17.70%)

สายพันธุ์ B/Florida/04/2006 (B Yamagata), ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion คือ 1.96% (95% CI: -
6.73%; 10.60%)

ค่า GMT ของแอนติบอดีต่อ HI หลังการได้รับวัคซีน FluQuadri มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการได้รับวัคซีน TIV-1 สำหรับสายพันธุ์
B/Florida แต่ไม่สูงกว่าค่าที่ได้จากการฉีดวัคซีน TIV-2 สำหรับสายพันธุ์ B/Brisbane ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน
(ค่ากลางของ 2 ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของอัตราส่วน GMT [FluQuadri หารด้วย TIV] >1.5 สำหรับแต่ละสายพันธุ์
B ในวัคซีน FluQuadri เทียบกับสายพันธุ์ B ที่ไม่ได้มีอยู่ในวัคซีน TIV แต่ละชนิด) อัตราส่วน GMT สำหรับสายพันธุ์
B/Brisbane คือ 1.75 (95% CI: 1.43; 2.14) ความแตกต่างของอัตราการเกิด seroconversion หลังได้รับวัคซีน FluQuadri มี
ค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากวัคซีน TIV สำหรับสายพันธุ์ B ที่ไม่ได้มีอยู่ในวัคซีน TIV แต่ละชนิด ทั้งนี้พิจารณาโดยเกณฑ์ที่กำหนดไว้



ก่อน (ค่าล่างของ 2-ด้านของช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ของความแตกต่างในอัตราการเกิด seroconversion [FluQuadri ควบ ด้วยกลุ่ม TIV] >10% สำหรับแต่ละสายพันธุ์ B ในวัคซีน FluQuadri เทียบกับสายพันธุ์ B ที่ไม่ได้มีอยู่ในวัคซีน TIV แต่ละชนิด)

ขนาดบรรจุ/ การเก็บรักษา

ขนาดบรรจุ

- วัคซีนชนิดวัคซีนได้สดเดียว (single-dose prefilled syringe) ตัวก้านตันกระบอกฉีดสี่เหลี่ยม แบบไม่มีเข็ม สำหรับวัคซีน 0.25 มล. บรรจุ 10 กระบอกฉีด/กล่อง (ปราศจากยาง latex ธรรมชาติ)
- วัคซีนชนิดวัคซีนได้สดเดียว (single-dose prefilled syringe) ตัวก้านตันกระบอกฉีดสี่เหลี่ยม แบบไม่มีเข็ม สำหรับวัคซีน 0.25 มล. บรรจุ 5 กระบอกฉีด/กล่อง (ปราศจากยาง latex ธรรมชาติ)
- วัคซีนชนิดวัคซีนได้สดเดียว (single-dose prefilled syringe) ตัวก้านตันกระบอกฉีดใส แบบไม่มีเข็มสำหรับวัคซีน 0.5 มล. บรรจุ 10 กระบอกฉีด/กล่อง (ปราศจากยาง latex ธรรมชาติ)
- วัคซีนชนิดวัคซีนได้สดเดียว (single-dose prefilled syringe) ตัวก้านตันกระบอกฉีดใส แบบไม่มีเข็มสำหรับวัคซีน 0.5 มล. บรรจุ 5 กระบอกฉีด/กล่อง (ปราศจากยาง latex ธรรมชาติ)

การเก็บรักษา

เก็บ FluQuadri ทุกขนาดบรรจุในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2° ถึง 8° เซลเซียส (35° ถึง 46° ฟาเรนไฮต์)

ห้ามแช่แข็ง

แนะนำให้ทิ้งวัคซีนที่มีการแช่แข็ง

ห้ามใช้วัคซีนหลังวันหมดอายุที่ระบุบนฉลาก

FluQuadri เป็นชื่อการค้าที่ขึ้นทะเบียนของ Sanofi Pasteur Inc.



FluQuadri™
Quadrivalent Influenza Vaccine
Types A and B subvirion
2019 Formula

FULL PRESCRIBING INFORMATION:

INDICATIONS AND USAGE

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

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

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For intramuscular use only

Dose and Schedule

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

Table 1: Dose and Schedule for FluQuadri

| Age | Dose | Schedule |
|----------------------------|--|---|
| 6 months through 35 months | One or two doses ^a , 0.25 mL each | If 2 doses, administer at least 1 month apart |
| 36 months through 8 years | One or two doses ^a , 0.5 mL each | If 2 doses, administer at least 1 month apart |
| 9 years and older | One dose, 0.5 mL | - |

^a1 or 2 doses depends on vaccination history and local or national recommendations

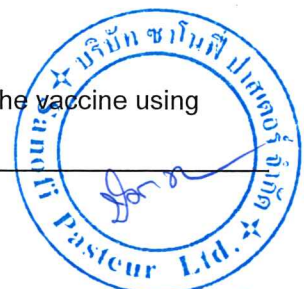
"-" indicates information is not applicable

Administration

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

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

Confidential/ Proprietary Information



รับรองสำเนาถูกต้อง

a sterile needle and sterile syringe.

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

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

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

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FluQuadri is a suspension for injection.

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

- 1) Prefilled single-dose syringe (pink syringe plunger rod), 0.25 mL, for persons 6 months through 35 months of age.
- 2) Prefilled single-dose syringe (clear syringe plunger rod), 0.5 mL, for persons 36 months of age and older.

CONTRAINDICATIONS

A severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine [see **Description**], including egg protein, or to a previous dose of any influenza vaccine is a contraindication to administration of FluQuadri.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Guillain-Barré Syndrome

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

Preventing and Managing Allergic Reactions

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



Altered Immunocompetence

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

Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with FluQuadri may not protect all recipients.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trials Experience

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

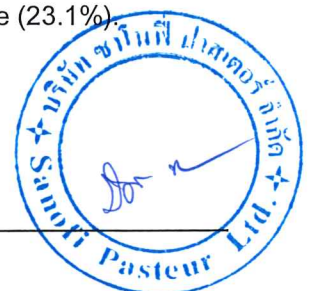
Children 6 Months through 8 Years of Age

In a multi-center study conducted in the US, children 6 months through 35 months of age received one or two 0.25 mL doses of either FluQuadri or one of two formulations of a comparator trivalent influenza vaccine (TIV-1 or TIV-2), and children 3 years through 8 years of age received one or two 0.5 mL doses of either FluQuadri, TIV-1, or TIV-2. Each of the trivalent formulations contained an influenza type B virus that corresponded to one of the two type B viruses in FluQuadri (a type B virus of the Victoria lineage or a type B virus of the Yamagata lineage). For participants who received two doses, the doses were administered approximately 4 weeks apart. The safety analysis set included 1841 children 6 months through 35 months of age and 2506 children 3 years through 8 years of age.

In children 6 months through 35 months of age, the most common ($\geq 10\%$) injection-site reactions were pain (57.0%)^a or tenderness (54.1%)^b, erythema (37.3%), and swelling (21.6%); the most common solicited systemic adverse reactions were irritability (54.0%)^b, abnormal crying (41.2%)^b, malaise (38.1%)^a, drowsiness (37.7%)^b, appetite loss (32.3%)^b, myalgia (26.7%)^a, vomiting (14.8%)^b, and fever (14.3%). In children 3 years through 8 years of age, the most common ($\geq 10\%$) injection-site reactions were pain (66.6%), erythema (34.1%), and swelling (24.8%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (38.6%), malaise (31.9%), and headache (23.1%).

^a Assessed in children 24 months through 35 months of age

^b Assessed in children 6 months through 23 months of age



During the 28 days following vaccination, a total of 16 (0.6%) recipients in the FluQuadri group, 4 (0.5%) recipients in the TIV-1 group, and 4 (0.6%) recipients in the TIV-2 group, experienced at least one SAE; no deaths occurred. Throughout the study period, a total of 41 (1.4%) recipients in the FluQuadri group, 7 (1.0%) recipients in the TIV-1 group, and 14 (1.9%) recipients in the TIV-2 group, experienced at least one SAE. Three SAEs were considered to be possibly related to vaccination: croup in a FluQuadri recipient and 2 episodes of febrile seizure, 1 each in a TIV-1 recipient and a TIV-2 recipient. One death occurred in the TIV-1 group (a drowning 43 days postvaccination).

Adults

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

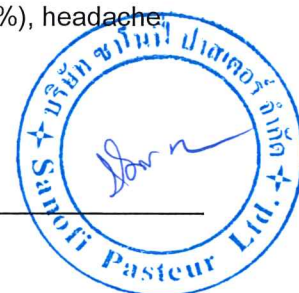
In adults 18 years and older, the most common ($\geq 10\%$) injection-site reaction was pain (47.4%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (23.7%), headache (15.8%), and malaise (10.5%).

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

Geriatric Adults

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

In adults 65 years of age and older, the most common ($\geq 10\%$) injection-site reaction was pain (32.6%); the most common solicited systemic adverse reactions were myalgia (18.3%), headache (13.4%), and malaise (10.7%).



Three SAEs were reported during the follow-up period, 2 (0.9%) in the TIV-1 group and 1 (0.4%) in the TIV-2 group. No deaths were reported during the trial period.

Reporting adverse reactions

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

Post-Marketing Experience

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

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

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

DRUG INTERACTIONS

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



USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

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

Nursing Mothers

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

Pediatric Use

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

Geriatric Use

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

DESCRIPTION

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

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

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

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

Confidential/ Proprietary Information



FluQuadri is standardized according to United States Public Health Service requirements and is formulated to contain 60 micrograms (mcg) HA per 0.5 mL dose in the recommended ratio of 15 mcg HA of each of the following four influenza strains recommended for the 2019 Southern Hemisphere influenza season: A/Michigan/45/2015 X-275 (H1N1), A/Brisbane/1/2018 X-311 (an A/Switzerland/8060/2017 (H3N2) - like strain), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage), and B/Maryland/15/2016 BX-69A (a B/Colorado/6/2017-like virus, B Victoria lineage). The amounts of HA and other ingredients per dose of vaccine are listed in [Table 2](#).

Table 2: FluQuadri Ingredients

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

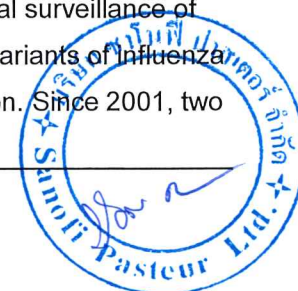
^aper United States Public Health Service (USPHS) requirement

^bQuantity Sufficient

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Influenza illness and its complications follow infection with influenza viruses. Global surveillance of influenza identifies yearly antigenic variants. For example, since 1977, antigenic variants of influenza A (H1N1 and H3N2) viruses and influenza B viruses have been in global circulation. Since 2001, two



distinct lineages of influenza B (Victoria and Yamagata lineages) have cocirculated worldwide. Protection from influenza virus infection has not been correlated with a specific level of hemagglutination inhibition (HI) antibody titer post-vaccination. However, in some human studies, antibody titers $\geq 1:40$ have been associated with protection from influenza illness in up to 50% of subjects.

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

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

NON-CLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

CLINICAL STUDIES

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

In a multi-center study conducted in the US, 1419 children 6 months through 35 months of age and 2101 children 3 years through 8 years of age were included in the per-protocol immunogenicity analysis. Participants received one or two 0.25 mL doses or one or two 0.5 mL doses, respectively of FluQuadri, TIV-1, or TIV-2. For participants who received two doses, the doses were administered approximately 4 weeks apart.

HI antibody geometric mean titers (GMTs) and seroconversion rates 28 days following vaccination with FluQuadri were non-inferior to those following each TIV for all four strains, based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of GMTs [FluQuadri divided by pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was >0.66 and the



lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference in seroconversion rates [FluQuadri minus pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was >-10%). For strain A /H1N1, the GMT ratio was 1.03 (95% CI: 0.93; 1.14) and the difference of seroconversion rates was 0.9% (95% CI: -0.9%; 3.0%). For strain A /H3N2, the GMT ratio was 0.99 (95% CI: 0.91; 1.08) and the difference of seroconversion rates was 3.8% (95% CI: 1.4%; 6.3%). For strain B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), the GMT ratio was 1.34 (95% CI: 1.20; 1.50) and the difference of seroconversion rates was 10.7% (95% CI: 6.4%; 15.1%). For strain B/Florida/04/2006 (B Yamagata), the GMT ratio was 1.06 (95% CI: 0.94; 1.18) and the difference of seroconversion rates was 2.0% (95% CI: -2.2%; 6.4%). Non-inferiority immunogenicity criteria based on HI antibody GMTs and seroconversion rates were also met when age subgroups (6 months to <36 months and 3 years to <9 years) were examined.

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

Immunogenicity of FluQuadri in Adults ≥18 Years of Age

In a multi-center study conducted in the US, 565 adults 18 years of age and older who had received one dose of FluQuadri, TIV-1, or TIV-2 were included in the per-protocol immunogenicity analysis.

HI antibody GMTs 21 days following vaccination with FluQuadri were non-inferior to those following each TIV for all four strains, based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of GMTs [FluQuadri divided by pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was >2/3). For strain A /H1N1, the GMT ratio was 1.06 (95% CI: 0.87; 1.31), for strain A /H3N2, the GMT ratio was 0.90 (95% CI: 0.70; 1.15), for strain B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), the GMT ratio was 0.89 (95% CI: 0.70; 1.12), and for strain B/Florida/04/2006 (B Yamagata), the GMT ratio was 1.15 (95% CI: 0.93; 1.42).

Immunogenicity of FluQuadri in Geriatric Adults ≥65 Years of Age



In a multi-center study conducted in the US, 660 adults 65 years of age and older were included in the per-protocol immunogenicity analysis.

HI antibody GMTs 21 days following vaccination with FluQuadri were non-inferior to those following TIV for all four strains, based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of GMTs [FluQuadri divided by pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was >0.66). For strain A /H1N1, the GMT ratio was 0.85 (95% CI: 0.67; 1.09), for strain A /H3N2, the GMT ratio was 1.55 (95% CI: 1.25; 1.92), for strain B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), the GMT ratio was 1.27 (95% CI: 1.05; 1.55), and for strain B/Florida/04/2006 (B Yamagata), the GMT ratio was 1.11 (95% CI: 0.90; 1.37). Seroconversion rates 21 days following FluQuadri were non-inferior to those following TIV for H3N2, B/Brisbane, and B/Florida, but not for H1N1, based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference in seroconversion rates [FluQuadri minus pooled TIV for the A strains, or the TIV containing the corresponding B strain] was $>-10\%$). For strain A /H1N1, the difference of seroconversion rates was -3.86% (95% CI: -11.50% ; 3.56%), for strain A /H3N2, the difference of seroconversion rates was 9.77% (95% CI: 1.96% ; 17.20%), for strain B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), the difference of seroconversion rates was 9.91% (95% CI: 1.96% ; 17.70%), and for strain B/Florida/04/2006 (B Yamagata), the difference of seroconversion rates was 1.96% (95% CI: -6.73% ; 10.60%).

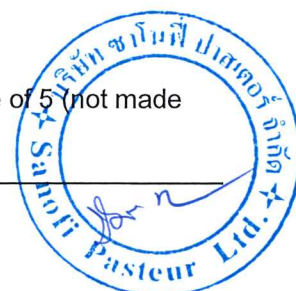
The HI antibody GMT following FluQuadri was higher than that following TIV-1 for B/Florida but not higher than that following TIV-2 for B/Brisbane, based on pre-specified criteria (the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio of the GMTs [FluQuadri divided by TIV] >1.5 for each B strain in FluQuadri compared with the corresponding B strain not contained in each TIV). The GMT ratio for B/Brisbane was 1.75 (95% CI: 1.43; 2.14). Seroconversion rates following FluQuadri were higher than those following TIV for the B strain not contained in each respective TIV, based on pre-specified criteria (the lower limit of the two 2-sided 95% CI of the difference of the seroconversion rates [FluQuadri minus TIV] $>10\%$ for each B strain in FluQuadri compared with the corresponding B strain not contained in each TIV).

HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Single-dose, prefilled syringe (pink plunger rod), without needle, 0.25 mL, package of 10 (not made with natural rubber latex).

Single-dose, prefilled syringe (pink plunger rod), without needle, 0.25 mL, package of 5 (not made with natural rubber latex).



Single-dose, prefilled syringe (clear plunger rod), without needle, 0.5 mL, package of 10 (not made with natural rubber latex).

Single-dose, prefilled syringe (clear plunger rod), without needle, 0.5 mL, package of 5 (not made with natural rubber latex).

Storage and Handling

Store all FluQuadri presentations 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.

FluQuadri is a trademark of Sanofi Pasteur Inc.

Manufactured by:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

SANOFI PASTEUR 

