

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Fluarix® Tetra**  
**vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)**

### **APRESENTAÇÃO**

Suspensão injetável para administração intramuscular.

**Fluarix® Tetra** é apresentada em embalagem com 1 ou 10 seringas preenchidas com agulha removível, que contém 0,5 mL.

### **USO INTRAMUSCULAR**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE).**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose de 0,5 mL de **Fluarix® Tetra** contém 15 µg de hemaglutinina de cada uma das seguintes cepas:

cepa tipo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

cepa tipo A/ Hong Kong/4801/2014 (H3N2) (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)

cepa tipo B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008, tipo selvagem)

cepa tipo B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem)

**Excipientes:** cloreto de sódio, fosfato dissódico dodecaidratado, fosfato de potássio monobásico, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, hemisuccinato de racealfatocoferol, polissorbat 80, octoxinol 10, e água para injeção.

**Resíduos:** hidrocortisona, sulfato de gentamicina, ovalbumina, formaldeído e desoxicolato de sódio.

**Fluarix® Tetra** é uma vacina inativada (vírus fragmentado) que contém antígenos cultivados em ovos embrionados de galinha.

A vacina está de acordo com as cepas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (Hemisfério Sul) para a temporada de gripe de 2017.

**Fluarix® Tetra** atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre substâncias biológicas e vacinas contra gripe, bem como aos da Farmacopeia Europeia relativos a essas vacinas.

## **II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**Fluarix® Tetra** é uma vacina tetravalente indicada para imunização ativa de adultos e crianças acima de 3 anos para a prevenção da influenza causada pelos vírus influenza dos tipos A e B contidos na vacina.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos clínicos feitos em adultos (D-QIV-001 e D-QIV-008) e em crianças de 3 a 17 anos (D-QIV-003) avaliaram a não inferioridade da **Fluarix® Tetra** em comparação com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** com base na média geométrica dos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação (HI) (GMT) no 21º dia (em adultos) e no 28º dia (em crianças) e na taxa de soroconversão por HI (aumento de 4 vezes no título recíproco ou passagem de indetectável [ $< 10$ ] a um título recíproco  $\geq 40$ ).

Em todos os estudos, a resposta imune induzida pela vacina **Fluarix® Tetra** contra as três cepas em comum não foi inferior à resposta induzida pela **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**. Em comparação com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**, **Fluarix® Tetra** induziu resposta imune superior contra a cepa B adicional nela incluída.

#### **Adultos a partir de 18 anos**

No estudo clínico D-QIV-008, administrou-se uma única dose de **Fluarix® Tetra** a aproximadamente 1.800 adultos a partir de 18 anos e uma única dose da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** a aproximadamente 600 pessoas (Tabela 1).

**Tabela 1:** GMT e as taxas de soroconversão pós-vacinação:

Adultos a partir de 18 anos	Fluarix® Tetra N = 1.809	vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) <sup>1</sup> N = 608
<b>GMT (intervalo de confiança de 95%)</b>		
<b>A/H1N1</b>	201,1 (188,1; 215,1)	218,4 (194,2; 245,6)
<b>A/H3N2</b>	314,7 (296,8; 333,6)	298,2 (268,4; 331,3)
<b>B (Victoria)<sup>2</sup></b>	404,6 (386,6; 423,4)	393,8 (362,7; 427,6)
<b>B (Yamagata)<sup>3</sup></b>	601,8 (573,3; 631,6)	386,6 (351,5; 425,3)
<b>Taxa de soroconversão (intervalo de confiança de 95%)</b>		
<b>A/H1N1</b>	77,5% (75,5; 79,4)	77,2% (73,6; 80,5)
<b>A/H3N2</b>	71,5% (69,3; 73,5)	65,8% (61,9; 69,6)
<b>B (Victoria)</b>	58,1% (55,8; 60,4)	55,4% (51,3; 59,4)
<b>B (Yamagata)</b>	61,7% (59,5; 64,0)	45,6% (41,6; 49,7)

<sup>1</sup>contém A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Victoria).

<sup>2</sup>cepa recomendada pela OMS durante a temporada de 2010-2011.

<sup>3</sup>cepa B adicional contida em **Fluarix® Tetra** recomendada na temporada de 2008-2009.

As taxas de soroproteção pós-vacinação (título recíproco  $\geq 40$  no 21º dia) com **Fluarix® Tetra** foram de 91,3% contra A/H1N1, 96,8% contra A/H3N2, 98,8% contra B (Victoria) e 91,8% contra B (Yamagata).

No estudo clínico D-QIV-001 (composição da vacina da temporada de 2007-2008), as taxas de soroproteção pós-vacinação com **Fluarix® Tetra** foram de 92,3% contra A/H1N1, 97,1% contra A/H3N2, 97,1% contra B (Victoria) e 98,1% contra B (Yamagata).

#### Crianças de 3-17 anos

Em estudo clínico (D-QIV-003), aproximadamente 900 crianças de 3-17 anos foram vacinadas com uma ou duas doses de **Fluarix® Tetra** e da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**, respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 2:** GMT e as taxas de soroconversão pós-vacinação

Crianças de 3 a 17 anos	Fluarix® Tetra N = 791	vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) <sup>1</sup> N = 818
<b>GMT (intervalo de confiança de 95%)</b>		
<b>A/H1N1</b>	386,2 (357,3; 417,4)	433,2 (401,0; 468,0)
<b>A/H3N2</b>	228,8 (215,0; 243,4)	227,3 (213,3; 242,3)
<b>B (Victoria)<sup>2</sup></b>	244,2 (227,5; 262,1)	245,6 (229,2; 263,2)
<b>B (Yamagata)<sup>3</sup></b>	569,6 (533,6; 608,1)	224,7 (207,9; 242,9)
<b>Taxa de soroconversão (intervalo de confiança de 95%)</b>		
<b>A/H1N1</b>	91,4% (89,2; 93,3)	89,9% (87,6; 91,8)
<b>A/H3N2</b>	72,3% (69,0; 75,4)	70,7% (67,4; 73,8)
<b>B (Victoria)</b>	70,0% (66,7; 73,2)	68,5% (65,2; 71,6)
<b>B (Yamagata)</b>	72,5% (69,3; 75,6)	37,0% (33,7; 40,5)

<sup>1</sup>contém A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Victoria)

<sup>2</sup>cepa recomendada pela OMS durante a temporada de 2010-2011

<sup>3</sup>cepa B adicional contida em **Fluarix® Tetra** recomendada na temporada de 2008-2009

As taxas de soroproteção pós-vacinação com **Fluarix® Tetra** foram de 96,6% contra A/H1N1, 98,0% contra A/H3N2, 97,3% contra B (Victoria) e 99,2% contra B (Yamagata).

#### Informações em relação ao uso em idosos ( $\geq 65$ anos)

A imunogenicidade e segurança foram avaliadas em uma coorte de sujeitos com 65 anos de idade ou mais que receberam **Fluarix® Tetra** (N = 1517); 469 destes sujeitos tinham 75 anos de idade ou mais. Nos sujeitos com 65 anos de idade ou mais, a média geométrica dos títulos de anticorpos pós-vacinação e as taxas de conversão sorológica foram menores do que nos sujeitos mais jovens (18 a 64 anos de idade), e as frequências de eventos adversos solicitados e não solicitados foram geralmente menores do que nos sujeitos mais jovens.

**Dados de comparação com VTI-2 obtidos nos principais estudos.**

**Tabela 3:** GMT pós-vacinação e as taxas de conversão sorológica.

Adultos 18 anos de idade ou mais	Fluarix® Tetra N=1809	vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) <sup>1</sup> N=608	VTI-2 <sup>2</sup> N=534
<b>GMT (95% intervalo de confiança)</b>			
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	218,4 (194,2;245,6)	213,0 (187,6, 241,9)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	298,2 (268,4;331,3)	340,4 (304,3, 380,9)
B (Victoria) <sup>3</sup>	404,6 (386,6;423,4)	393,8 (362,7;427,6)	258,5 (234,6, 284,8)
B (Yamagata) <sup>4</sup>	601,8 (573,3;631,6)	386,6 (351,5;425,3)	582,5 (534,6, 634,7)
<b>Taxa de conversão sorológica (95% intervalo de confiança)</b>			
A/H1N1	77,5% (75,5;79,4)	77,2% (73,6;80,5)	80,2 (76,5, 83,5)
A/H3N2	71,5% (69,3;73,5)	65,8% (61,9;69,6)	70,0 (65,9, 73,9)
B (Victoria)	58,1% (55,8;60,4)	55,4% (51,3;59,4)	47,5 (43,2, 51,9)
B (Yamagata)	61,7% (59,5;64,0)	45,6% (41,6;49,7)	59,1 (54,7, 63,3)

<sup>1</sup>contendo A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Victoria)

<sup>2</sup>contendo A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Yamagata)

<sup>3</sup>cepa recomendada pela OMS durante a temporada de 2010-2011

<sup>4</sup>cepa B adicional contida em **Fluarix® Tetra** recomendada na temporada 2008-2009

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Fluarix® Tetra** promove imunização ativa contra quatro cepas do vírus influenza (dois subtipos A e dois tipos B) contidas na vacina e induz a produção de anticorpos humorais contra as hemaglutininas. Esses anticorpos neutralizam os vírus influenza.

Os níveis específicos de títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação (HI) após a administração de vacinas de vírus influenza inativados não foram correlacionados à proteção contra influenza, mas os títulos de anticorpos HI foram usados como medida da atividade da vacina. Em alguns estudos de desafio em seres humanos, os títulos de anticorpos HI  $\geq 1:40$  foram associados à proteção contra influenza em até 50% das pessoas.

Recomenda-se a revacinação anual com a vacina atual porque a imunidade diminui ao longo do ano depois da vacinação e porque as cepas circulantes de vírus influenza podem mudar de um ano para outro.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Fluarix® Tetra** não deve ser administrada em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula ou que tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração prévia de **Fluarix® Tetra** ou de vacinas influenza.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As boas práticas clínicas indicam que a vacinação deve ser precedida de revisão do histórico médico (sobretudo no que diz respeito à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e de exame clínico.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis no caso de evento anafilático após a administração desta vacina.

Da mesma forma que com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Fluarix® Tetra** a indivíduos que apresentam doença febril aguda grave. A presença de infecção leve, como um resfriado, não é motivo para adiar a vacinação.

A resposta imune pode não ser adequada nos pacientes em terapia imunossupressora ou com imunodeficiência.

**Fluarix® Tetra** não é eficaz contra todas as possíveis cepas de vírus influenza. **Fluarix® Tetra** destina-se a conferir proteção contra as cepas do vírus usadas no preparo da vacina e contra cepas intimamente relacionadas.

Como qualquer vacina, **Fluarix® Tetra** pode não induzir resposta imune protetora em todas as pessoas vacinadas.

**Fluarix® Tetra não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravascular.**

Assim como outras vacinas administradas por via intramuscular, **Fluarix® Tetra** deve ser administrada com cuidado a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, já que pode haver sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à agulha de injeção. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

Se a síndrome de Guillain-Barré tiver ocorrido dentro de 6 semanas após a administração prévia de uma vacina contra influenza, a decisão de se administrar **Fluarix® Tetra** deve ser baseada em uma análise cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

As tampas das pontas protetoras das seringas de **Fluarix® Tetra** podem conter látex que pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis ao látex.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de **Fluarix® Tetra** em crianças com menos de 3 anos.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

É improvável que a vacina produza qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

Não foi avaliada a segurança da administração de **Fluarix® Tetra** a gestantes. Estudos com **Fluarix® Tetra** em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos, no que diz respeito à toxicidade, para a reprodução e para o desenvolvimento.

**Fluarix® Tetra** deve ser usada durante a gravidez apenas quando for claramente necessário e quando as possíveis vantagens superarem os possíveis riscos para o feto.

A segurança da administração de **Fluarix® Tetra** a lactantes não foi avaliada. Não se sabe se **Fluarix® Tetra** é excretada no leite humano.

**Fluarix® Tetra** só deve ser usada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superarem os possíveis riscos.

A GlaxoSmithKline monitora a segurança de todos os seus produtos, incluindo desfechos de gravidez e o estado de saúde de recém-nascidos após administração de **Fluarix® Tetra** durante a gravidez. As mulheres que receberam **Fluarix® Tetra** durante a gravidez, ou seus médicos responsáveis, devem ser incentivados a entrar em contato, diretamente, com a GlaxoSmithKline através do telefone 0800 701 22 33.

Categoria B de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram feitos estudos de interação.

Caso **Fluarix® Tetra** seja administrada simultaneamente com outra vacina injetável, estas devem sempre ser administradas em locais diferentes.

**Fluarix® Tetra** não deve ser misturada a outras vacinas na mesma seringa ou frasco.

#### **Alterações nos testes laboratoriais**

Podem ocorrer resultados falso-positivos nos testes sorológicos que utilizam o método ELISA para detectar anticorpos contra HIV-1, hepatite C e, especialmente, HTLV-1 após vacinação contra gripe. Esses resultados falsos-positivos transitórios podem ser causados por reatividade cruzada da IgM produzida em resposta à vacina. Por essa razão, o diagnóstico definitivo de infecção por HIV-1, hepatite C ou HTLV-1 requer a confirmação por resultado positivo de um teste vírus-específico (por ex., *Western blot* ou *imunoblot*).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

##### **Cuidados de armazenamento**

**Fluarix® Tetra**  
**vacina influenza Tetravalente (fragmentada, inativada)**  
 Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Armazenar entre +2°C e +8°C, em refrigerador. Não congelar.  
 Armazenar na embalagem original a fim de proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 12 meses, a contar da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspectos físicos/características organolépticas**

**Fluarix® Tetra** é uma suspensão incolor ou levemente opalescente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de uso**

**Fluarix® Tetra deve ser administrada por via intramuscular.**

**Fluarix® Tetra não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravascular.**

A vacinação deve ser efetuada por injeção intramuscular preferencialmente no músculo deltoide ou ântero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).

Deve-se agitar e fazer a inspeção visual da seringa para verificar se não existem partículas estranhas e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Caso se observe alguma dessas alterações, deve-se descartar a vacina.

Os produtos não utilizados, ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

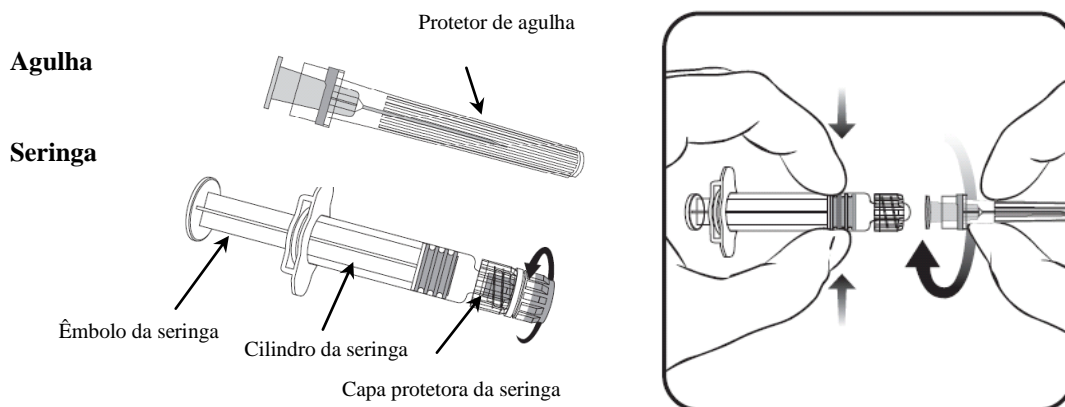
Faz parte das Boas Práticas Clínicas somente injetar uma vacina quando ela tiver atingido a temperatura ambiente.

**Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

**Instruções de uso e manuseio**

Instruções para administração da vacina apresentada em seringa preenchida com PRTC (capa protetora de plástico rígido)



1. Segurando o cilindro da seringa com uma mão (evite segurar o êmbolo), retire a capa protetora da seringa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para acoplar a agulha à seringa, gire a agulha no sentido horário sobre a seringa até travar (ver figura).
3. Retire o protetor de agulha; às vezes há alguma resistência.

4. Administre a vacina.

**Posologia**

**Fluarix® Tetra** deve ser administrada em injeção única de 0,5 mL.

Crianças de 3 a 8 anos (inclusive) nunca vacinadas contra influenza devem receber uma segunda dose de 0,5 mL após intervalo mínimo de 4 semanas.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em dois estudos clínicos, administrou-se a adultos a partir de 18 anos e a crianças de 3 a 17 anos a vacina **Fluarix® Tetra** (mais de 3.000 adultos e 900 crianças) ou a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** (mais de 1.000 adultos e 900 crianças). As taxas observadas de eventos adversos solicitados foram semelhantes entre as pessoas vacinadas com **Fluarix® Tetra** e as vacinadas com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**.

**Adultos:**

O estudo D-QIV-008 foi um estudo de segurança e imunogenicidade, randomizado, duplo-cego (2 braços) e aberto (um braço), controlado por ativo. Neste estudo, os sujeitos receberam **Fluarix® Tetra** (N = 3036) ou uma das duas formulações da vacina trivalente contra influenza de comparação (**vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**), VTI-1, N = 1010 ou VTI-2, N = 610), cada uma contendo um vírus de influenza tipo B que corresponde a um dos dois vírus tipo B de **Fluarix® Tetra** (um vírus tipo B da linhagem Victoria ou um vírus do tipo B da linhagem Yamagata). A população era de 18 anos de idade ou mais (idade média 58 anos) e 57% eram mulheres; 69% eram brancos, 27% eram asiáticos, e 4% eram de outros grupos raciais/étnicos. Os eventos solicitados foram coletados por 7 dias (dia da vacinação e os próximos 6 dias). As frequências dos eventos adversos solicitados são apresentadas na Tabela abaixo:

**Tabela 4:** Incidência das Reações Adversas Locais e Eventos Adversos Sistêmicos Solicitados dentro de 7 Dias<sup>a</sup> da Vacinação em Adultos<sup>b</sup> (Coorte Vacinada Total).

	<b>Fluarix® Tetra<sup>c</sup></b> N = 3011-3015 %	<b>vacina influenza trivalente (VTI)</b>	
		<b>VTI-1</b> <b>(B Victoria)<sup>d</sup></b> N = 1003 %	<b>VTI-2</b> <b>(B Yamagata)<sup>e</sup></b> N = 607 %
<b>Local</b>			
Dor	36	37	31
Vermelhidão	2	2	2
Inchaço	2	2	1
<b>Sistêmico</b>			
Dores musculares	16	19	16
Cefaleia	16	16	13
Fadiga	16	18	15
Artralgia	8	10	9
Sintomas gastrointestinais <sup>f</sup>	7	7	6
Arrepios	4	5	4
Febre ≥37,5°C	2	1	2

Coorte Total Vacinada para segurança incluiu todos os sujeitos vacinados para os quais os dados de segurança estão disponíveis.

a 7 dias incluíram o dia de vacinação e os 6 dias subsequentes.

b Estudo: D-QIV-008.

c Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata adicional.

d Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 (2 vírus de influenza subtipo A e um vírus de influenza tipo B da linhagem Victoria).

e Continha os mesmos 2 vírus de influenza subtipo A que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata.



f Sintomas gastrointestinais incluíram náuseas, vômitos, diarreia, e/ou dor abdominal.

Os eventos não solicitados, que ocorreram dentro de 21 dias da vacinação (dia 0-20), foram relatados em 13%, 14%, e 15% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente. As Reações Adversas não solicitadas que ocorreram com maior frequência ( $\geq 0,1\%$  para **Fluarix® Tetra**) incluíram: tontura, hematoma no local da injeção, prurido no local da injeção e erupção cutânea. Os eventos adversos graves que ocorreram dentro de 21 dias da vacinação foram relatados em 0,5%, 0,6%, e 0,2% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente.

**Crianças:**

O estudo D-QIV-003 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por ativo, de segurança, e imunogenicidade. Neste estudo, os sujeitos receberam **Fluarix® Tetra** (N = 915) ou uma das duas formulações de vacina trivalente contra influenza de comparação (**vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**), VTI-1, N = 912 ou VTI-2, N = 911), cada uma contendo um vírus de influenza tipo B que corresponde a um dos dois vírus de influenza tipo B de **Fluarix® Tetra** (um vírus do tipo B da linhagem Victoria ou um vírus do tipo B da linhagem Yamagata). Os sujeitos tinham de 3 a 17 anos de idade e 52% eram homens; 56% eram brancos, 29% eram asiáticos, 12% eram negros, e 3% eram de outros grupos raciais/étnicos. As crianças de 3 a 8 anos de idade sem histórico de vacinação contra influenza receberam 2 doses com aproximadamente 28 dias entre elas. As crianças de 3 a 8 anos de idade com histórico de vacinação contra influenza e as crianças de 9 anos de idade ou mais velhas receberam uma dose. As reações adversas locais e eventos adversos sistêmicos solicitados foram coletados utilizando fichas de acompanhamento por 7 dias (dia da vacinação e os próximos 6 dias). As frequências dos eventos adversos solicitados são apresentadas na Tabela abaixo:

**Tabela 5:** Incidência das Reações Adversas Locais e Eventos Adversos Sistêmicos Solicitados dentro de 7 Dias<sup>a</sup> Após a Primeira Vacinação em Crianças de 3 a 17 Anos de Idade<sup>b</sup> (Coorte Vacinada Total).

	Fluarix® Tetra <sup>c</sup> %	vacina influenza trivalente (VTI)	
		VTI-1 (B Victoria) <sup>d</sup> %	VTI-2 (B Yamagata) <sup>e</sup> %
<b>3 a 17 Anos de idade</b>			
<b>Local</b>	<b>N = 903</b>	<b>N = 901</b>	<b>N = 905</b>
Dor <sup>f</sup>	44	42	40
Vermelhidão	23	21	21
Inchaço	19	17	15
<b>3 a 5 Anos de idade</b>			
<b>Sistêmico</b>	<b>N = 291</b>	<b>N = 314</b>	<b>N = 279</b>
Sonolência	17	12	14
Irritabilidade	17	13	14
Perda de apetite	16	8	10
Febre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	9	9	8
<b>6 a 17 Anos de idade</b>			
<b>Sistêmico</b>	<b>N = 613</b>	<b>N = 588</b>	<b>N = 626</b>
Fadiga	20	19	16
Dores musculares	18	16	16
Cefaleia	16	19	15
Artralgia	10	9	7
Sintomas gastrointestinais <sup>g</sup>	10	10	7
Arrepios	6	4	5
Febre $\geq 37,5^{\circ}$	6	9	6

Coorte Total Vacinada para segurança incluiu todos os sujeitos vacinados para os quais os dados de segurança estão disponíveis.

a 7 dias incluíram o dia de vacinação e os 6 dias subsequentes.

b Estudo: D-QIV-003.

c Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata adicional.

- d Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 (2 vírus de influenza subtipo A e um vírus de influenza tipo B da linhagem Victoria).
- e Continha os mesmos 2 vírus de influenza subtipo A que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata.
- f Porcentagem de sujeitos com dor por subgrupo etário: 39%, 38%, e 37% para **Fluarix® Tetra**, VTI-1, e VTI-2, respectivamente, em crianças de 3 a 8 anos de idade e 52%, 50%, e 46% para **Fluarix® Tetra**, VTI-1, e VTI-2, respectivamente, em crianças de 9 a 17 anos de idade.
- g Sintomas gastrointestinais incluíram náuseas, vômitos, diarreia, e/ou dor abdominal.

Nas crianças que receberam uma segunda dose de **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, as incidências de eventos adversos após a segunda dose foram geralmente inferiores àquelas observadas após a primeira dose.

Os eventos adversos não solicitados que ocorreram dentro de 28 dias de qualquer vacinação foram relatados em 31%, 33%, e 34% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente. As reações adversas não solicitadas que ocorreram com maior frequência ( $\geq 0,1\%$  para **Fluarix® Tetra**) incluíram prurido no local de injeção e erupção cutânea. Os eventos adversos sérios que ocorreram dentro de 28 dias de qualquer vacinação foram relatados em 0,1%, 0,1%, e 0,1% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente. De acordo com a frequência, as reações adversas descritas com **Fluarix® Tetra** são classificadas em:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ );

Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

Muito raras ( $< 1/10.000$ ).

**Reações muito comuns ( $> 1/10$ ):** irritabilidade<sup>1</sup>, mialgia, dor no local da injeção, fadiga.

**Reações comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ):** perda de apetite<sup>1</sup>, sonolência<sup>1</sup>, cefaleia, sintomas gastrintestinais (inclusive náusea, vômito, diarreia e/ou dor abdominal), artralgia, eritema no local da injeção<sup>4</sup>, edema no local da injeção<sup>4</sup>, calafrios, febre.

**Reações incomuns ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** tontura<sup>2</sup>, erupção cutânea<sup>3</sup>, hematoma no local da injeção<sup>2</sup>, prurido no local da injeção.

<sup>1</sup>Descrito como sintoma esperado em indivíduos com menos de 6 anos.

<sup>2</sup>Descrito em adultos.

<sup>3</sup>Descrito em indivíduos de 3 a 17 anos.

<sup>4</sup>Muito comum em indivíduos de 3 a 17 anos.

Além disso, foram descritas as seguintes reações adversas em estudos prévios com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**:

**Reações comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ):** sudorese e induração no local da injeção.

#### Dados pós-comercialização

Como as três cepas de vírus influenza contidas na **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** estão incluídas na vacina **Fluarix® Tetra**, os seguintes eventos adversos observados durante a vigilância pós-comercialização da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** podem ocorrer em pacientes que receberem **Fluarix® Tetra** após a aprovação.

**Reações raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):** linfadenopatia transitória, reações alérgicas (inclusive reações anafiláticas), neurite, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré\*, urticária, prurido, eritema, angioedema, estado gripal, mal-estar.

\* Relatos espontâneos da síndrome de Guillain-Barré foram recebidos após vacinação com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**, entretanto não foi estabelecida uma associação causal entre a vacinação e a síndrome de Guillain-Barré.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária –**



**NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Dados insuficientes estão disponíveis.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

#### **III – DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0314

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beechman Pharma GmbH & Co. KG, Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden, Alemanha.

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beechman Pharma GmbH & Co. KG, Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden, Alemanha ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 - Wavre, Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals, 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint-Amand-Les-Eaux, França.

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Fluarix Tetra\_inj\_GDS01IPI05(SH)\_L0888

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Fluarix® Tetra**  
**vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)**

### **APRESENTAÇÃO**

Suspensão injetável para administração intramuscular.

**Fluarix® Tetra** é apresentada em embalagem com 1 ou 10 seringas preenchidas com agulha removível, que contém 0,5 mL.

### **USO INTRAMUSCULAR**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE).**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose de 0,5 mL de **Fluarix® Tetra** contém 15 µg de hemaglutinina de cada uma das seguintes cepas:

cepa tipo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

cepa tipo A/Hong Kong/480/2014 (H3N2) (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)

cepa tipo B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008, tipo selvagem)

cepa tipo B/ Phuket/3073/2013 (B/ Phuket/3073/2013, tipo selvagem)

**Excipientes:** cloreto de sódio, fosfato dissódico dodecaidratado, fosfato de potássio monobásico, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, hemisuccinato de racealfatocoferol, polissorbato 80, octoxinol 10, e água para injeção.

**Resíduos:** hidrocortisona, sulfato de gentamicina, ovalbumina, formaldeído e desoxicolato de sódio.

**Fluarix® Tetra** é uma vacina inativada (vírus fragmentado) que contém antígenos cultivados em ovos embrionados de galinha.

A vacina está de acordo com as cepas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (Hemisfério Sul) para a temporada de gripe de 2017.

**Fluarix® Tetra** atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre substâncias biológicas e vacinas contra gripe, bem como aos da Farmacopeia Europeia relativos a essas vacinas.

## **II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**Fluarix® Tetra** é indicada para prevenção da gripe causada pelos vírus influenza dos tipos A e B contidos na vacina.

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**Fluarix® Tetra** é utilizada em adultos e crianças acima de 3 anos de idade para prevenção da gripe, ou seja, para estimular o organismo a produzir defesas contra o agente causador dessa doença, prevenindo-a. A vacina se destina à prevenção da doença, e não ao seu tratamento.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Fluarix® Tetra** não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula ou que tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração prévia de **Fluarix® Tetra** ou de vacinas influenza.

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Fluarix® Tetra não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravascular.**

As boas práticas clínicas indicam que a vacinação deve ser precedida de revisão do histórico médico (sobretudo no que diz respeito à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e de exame clínico.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis no caso de evento anafilático após a administração desta vacina.

Da mesma forma que com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Fluarix® Tetra** a indivíduos que apresentam doença febril aguda grave. A presença de infecção leve, como um resfriado, não é motivo para adiar a vacinação.

A resposta imune pode não ser adequada nos pacientes em terapia imunossupressora ou com imunodeficiência.

**Fluarix® Tetra** não é eficaz contra todas as possíveis cepas de vírus influenza. **Fluarix® Tetra** destina-se a conferir proteção contra as cepas do vírus usadas no preparo da vacina e contra cepas intimamente relacionadas.

Como qualquer vacina, **Fluarix® Tetra** pode não induzir resposta imune protetora em todas as pessoas vacinadas.

Assim como outras vacinas administradas por via intramuscular, **Fluarix® Tetra** deve ser administrada com cuidado a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, já que pode haver sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à agulha de injeção. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

Se a síndrome de Guillain-Barré tiver ocorrido dentro de 6 semanas após a administração prévia de uma vacina contra influenza, a decisão de se administrar **Fluarix® Tetra** deve ser baseada em uma análise cuidadosa do médico dos potenciais benefícios e riscos.

As tampas das pontas protetoras das seringas de **Fluarix® Tetra** podem conter látex que pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis ao látex.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de **Fluarix® Tetra** em crianças com menos de 3 anos.

#### **Gravidez e lactação**

Não foi avaliada a segurança da administração de **Fluarix® Tetra** a gestantes. Estudos com **Fluarix® Tetra** em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos, no que diz respeito à toxicidade, para a reprodução e para o desenvolvimento.

**Fluarix® Tetra** deve ser usada durante a gravidez apenas quando for claramente necessário e quando as possíveis vantagens superarem os possíveis riscos para o feto.

A segurança da administração de **Fluarix® Tetra** a lactantes não foi avaliada. Não se sabe se **Fluarix® Tetra** é excretada no leite humano.

**Fluarix® Tetra** só deve ser usada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superarem os possíveis riscos.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.**

A GlaxoSmithKline monitora a segurança de todos os seus produtos, incluindo desfechos de gravidez e o estado de saúde de recém-nascidos após administração de **Fluarix® Tetra** durante a gravidez. As mulheres que receberam **Fluarix® Tetra** durante a gravidez, ou seus médicos responsáveis, devem ser incentivados a entrar em contato, diretamente, com a GlaxoSmithKline através do telefone 0800 701 22 33.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

É improvável que a vacina produza qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Interações medicamentosas**

Não foram feitos estudos de interação.

Caso **Fluarix® Tetra** seja administrada simultaneamente com outra vacina injetável, estas devem sempre ser administradas em locais diferentes.

**Fluarix® Tetra** não deve ser misturada a outras vacinas na mesma seringa ou frasco.

#### **Alterações de testes laboratoriais**

Podem ocorrer resultados falso-positivos nos testes sorológicos que utilizam o método ELISA para detectar anticorpos contra HIV-1, hepatite C e, especialmente, HTLV-1.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Cuidados de armazenamento**

**Fluarix® Tetra** deve ser armazenada em temperatura entre +2°C e +8°C. Não congelar. Armazenar na embalagem original a fim de proteger da luz.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Aspectos físicos/características organolépticas**

**Fluarix® Tetra** é uma suspensão incolor ou levemente opalescente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Modo de uso**

**Fluarix® Tetra** deve ser administrada por via intramuscular.

**Fluarix® Tetra não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravascular.**

A vacinação deve ser efetuada por injeção intramuscular preferencialmente no músculo deltoide ou ântero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).

Deve-se agitar e fazer a inspeção visual da seringa para verificar se não existem partículas estranhas e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Caso se observe alguma dessas alterações, deve-se descartar a vacina. Os produtos não utilizados, ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

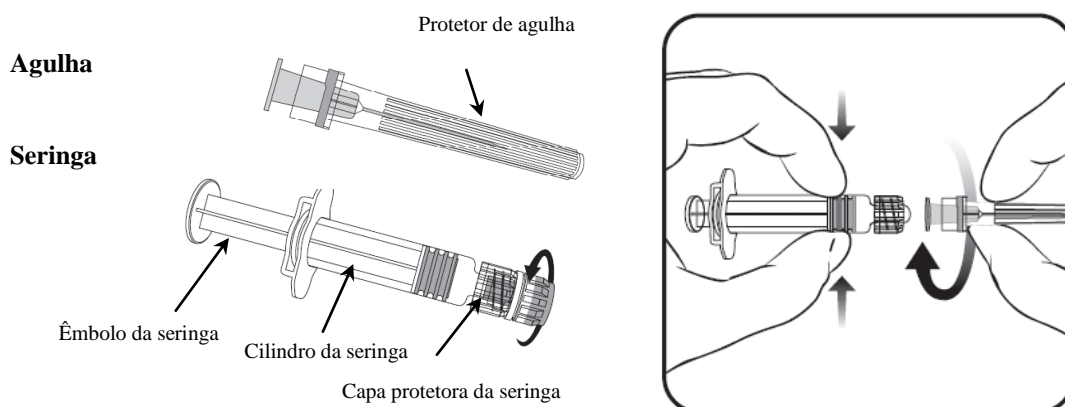
Faz parte das Boas Práticas Clínicas somente injetar uma vacina quando ela tiver atingido a temperatura ambiente.

### **Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

### **Instruções de uso e manuseio**

Instruções para administração da vacina apresentada em seringa preenchida com PRTC (capa protetora de plástico rígido)



1. Segurando o cilindro da seringa com uma mão (evite segurar o êmbolo), retire a capa protetora da seringa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para acoplar a agulha à seringa, gire a agulha no sentido horário sobre a seringa até travar (ver figura).
3. Retire o protetor de agulha; às vezes há alguma resistência.
4. Administre a vacina.

#### **Posologia**

**Fluarix® Tetra** deve ser administrada em injeção única de 0,5 mL.

Crianças de 3 a 8 anos (inclusive) nunca vacinadas contra influenza devem receber uma segunda dose de 0,5 mL após intervalo mínimo de 4 semanas.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Em casos de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como ocorre com todos os medicamentos, **Fluarix® Tetra** pode causar reações indesejáveis, embora nem todos os indivíduos apresentem essas reações. As reações observadas após a administração de **Fluarix® Tetra** são descritas abaixo.

**Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** irritabilidade<sup>1</sup>, mialgia (dor muscular), dor no local da injeção, cansaço.

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** perda de apetite<sup>1</sup>, sonolência<sup>1</sup>, dor de cabeça, sintomas gastrintestinais (inclusive náusea, vômito, diarreia e/ou dor abdominal), artralgia (dor nas articulações), eritema (vermelhidão) no local da injeção<sup>4</sup>, edema (inchaço) no local da injeção<sup>4</sup>, calafrios, febre.

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** tontura<sup>2</sup>, erupção cutânea<sup>3</sup>, hematoma no local da injeção<sup>2</sup>, prurido no local da injeção.

<sup>1</sup>Descrito como sintoma esperado em indivíduos com menos de 6 anos.

<sup>2</sup>Descrito em adultos.

<sup>3</sup>Descrito em indivíduos de 3 a 17 anos.

<sup>4</sup>Muito comum em indivíduos de 3 a 17 anos.

Além disso, foram descritas as seguintes reações adversas em ensaios prévios com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**:

**Reações comuns ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** sudorese e induração no local da injeção.

#### **Dados pós-comercialização**

As reações indesejáveis pós-comercialização, agrupadas de acordo com a frequência dos relatos, foram:

**Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** linfadenopatia transitória (aumento transitório dos gânglios linfáticos), reações alérgicas (inclusive reações anafiláticas), neurite (inflamação dos nervos), encefalomielite aguda disseminada (processo inflamatório do sistema nervoso central), síndrome de Guillain-Barré\* (doença que afeta o sistema nervoso), urticária, prurido, eritema (vermelhidão), angioedema (inchaço sob a pele), estado gripal, mal-estar.

\* Relatos espontâneos da síndrome de Guillain-Barré foram recebidos após vacinação com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**, entretanto não foi estabelecida uma associação causal entre a vacinação e a síndrome de Guillain-Barré.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

Dados insuficientes estão disponíveis.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0314

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beechman Pharma GmbH & Co. KG, Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden, Alemanha.

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beechman Pharma GmbH & Co. KG, Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden, Alemanha ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 – Wavre, Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals, 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint-Amand-Les-Eaux, França.

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Fluarix Tetra\_inj\_GDS01IPI05(SH)\_L0888