

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refortrix®
vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável. **Refortrix®** é apresentada em 1 seringa preenchida (0,5 mL).

USO INTRAMUSCULAR.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 4 ANOS).

COMPOSIÇÃO

Uma dose (0,5 mL contém):

Toxóide diftérico¹.....não menos que 2 Unidades Internacionais (UI)
Toxóide tetânico¹.....não menos que 20 Unidades Internacionais (UI)

Antígeno *Bordetella Pertussis*
Toxóide pertussis¹.....8 mcg
Hemaglutinina filamentosa¹.....8 mcg
Pertactina¹.....2,5 mcg

¹ adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)₃) e fosfato de alumínio (AlPO₄)

Excipientes: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção. As seguintes substâncias são encontradas como resíduos: formaldeído, polissorbato 80 e glicina.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Refortrix® é indicada para vacinação de reforço contra difteria, tétano e coqueluche em indivíduos com idade a partir de 4 anos (ver item Posologia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resposta Imune

A tabela abaixo apresenta os resultados relativos à resposta imune dos componentes difteria, tétano e pertussis acelular observados em estudos clínicos. Aproximadamente um mês após a vacinação de reforço com a vacina **Refortrix®**, as seguintes taxas de soroproteção/soropositividade foram observadas:

Antígeno	Soroproteção/Soropositividade	Adultos e adolescentes a partir dos 10 anos de idade, pelo menos 1.690 indivíduos (% vacinados)	Crianças de 4 a 9 anos de idade, pelo menos 415 indivíduos (% vacinados)
Difteria	≥ 0,1 UI/ mL*	97,2%	99,8%
Tétano	≥ 0,1 UI/ mL*	99,0%	100,0%
Pertussis:			
- Toxóide pertussis	≥ 5 EL.U / mL	97,8%	99,0%
- Hemaglutinina filamentosa	≥ 5 EL.U / mL	99,9%	100,0%
-Pertactina	≥ 5 EL.U / mL	99,4%	99,8%

* “cut-off” aceito como indicativo de proteção

Os resultados dos estudos comparativos com vacinas dT comerciais indicam que o grau e a duração da proteção não seriam diferentes dos obtidos com essas vacinas.

Eficácia na proteção contra coqueluche

Atualmente não há nenhuma correlação definida entre **Refortrix®** e a proteção contra coqueluche. No entanto, nos estudos primários de três doses descritos a seguir demonstrou-se a eficácia da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa) da GlaxoSmithKline Biologicals contra a coqueluche típica definida pela OMS (tosse paroxística por 21 dias ou mais, com confirmação laboratorial).

- Estudo prospectivo cego, realizado em contatos intradomiciliares na Alemanha, com esquema vacinal de três, quatro e cinco meses. Com base nos dados coletados de contatos secundários intradomiciliares vacinados, entre os quais ocorreu um caso-índice de coqueluche típica, a eficácia protetora da vacina DTPa foi de 88,7%. A proteção contra a coqueluche branda, definida como tosse de qualquer tipo por 14 dias ou mais e com confirmação laboratorial, foi de 73% e a proteção contra a doença com as mesmas características e duração de sete dias ou mais foi de 67%.
- Estudo de eficácia patrocinado pelos National Institutes of Health (NIH) e realizado na Itália, com esquema vacinal de dois, quatro e seis meses.

A eficácia da vacina foi de 84%. Quando se ampliou a definição de coqueluche para incluir casos clinicamente mais brandos em relação ao tipo de tosse e à sua duração, a eficácia da vacina DTPa foi de 71% contra tosse de qualquer tipo e com duração superior a sete dias e de 73% contra a tosse de qualquer tipo com duração superior a 14 dias.

Os imunizados com **Refortrix®** atingiram títulos de anticorpos antipertussis superiores aos obtidos no estudo alemão de contatos domiciliares, no qual a eficácia protetora foi de 88,7%.

Persistência da resposta imune

As seguintes taxas de soroproteção/soropositividade foram observadas de 3 a 3,5 anos, 5 a 6 anos e 10 anos após vacinação com **Refortrix®**:

Antígeno	Soroproteção/ Soropositividade	Adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade (% vacinados)						Crianças a partir de 4 anos de idade (% vacinados)	
		3 - 3,5 anos de persistência		5 anos de persistência		10 anos de persistências		3 - 3,5 anos de persistência	5 - 6 anos de persistência
		Adulto	Adoles- cente	Adulto	Adoles- cente	Adulto	Adoles- cente		
Difteria	≥ 0.1 IU/ml	71.2%	91.6%	84.1%	86.8%	64.6%	82.4%	97.5 %	94.2 %
	≥0.016 IU/ml*	97.4%	100%	94.4%	99.2%	89.9%	98.6%	100 %	Não determinado
Tétano	≥ 0.1 IU/ml	94.8%	100%	96.2%	100%	95.0%	97.3%	98.4 %	98.5 %
Pertussis	≥ 5 EL.U/ml	90.6%	81.6%	89.5%	76.8%	85.6%	61.3%	58.7 %	51.5 %
		100%	100%	100%	100%	99.4%	100%	100 %	100 %
		94.8%	99.2%	95.0%	98.1%	95.0%	96.0%	99.2 %	100 %

* Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpo associadas com proteção contra a doença (≥0,1UI/mL por ensaio de ELISA ou ≥0,016 UI/mL por um ensaio in vitro de neutralização células Vero).

Resposta imune após repetição da dose de Refortrix

Avaliou-se a imunogenicidade de **Refortrix®** administrado 10 anos depois de 1 dose de reforço prévia com teor reduzido de antígenos de difteria, tétano e da(s) vacina(s) acelular(es) contra coqueluche. Um mês depois da vacinação, > 99% dos indivíduos estavam soroprotetidos contra difteria e tétano e eram soropositivos para coqueluche.

Resposta imune em pessoas com história anterior desconhecida ou inexistente de vacinação



Em adolescentes com idade entre 11 e 18 anos, sem vacinação anterior contra coqueluche e sem vacinação contra difteria e tétano nos últimos 5 anos, uma dose de **Refortrix®** induziu a anticorpo resposta contra coqueluche e todas as pessoas foram protegidas contra tétano e difteria.

Nos indivíduos com 40 anos de idade ou mais que não haviam recebido nenhuma vacina que contém toxoides diftéricos ou tetânicos nos últimos 20 anos (inclusive os que nunca tinham sido vacinados ou cujo estado de vacinação era desconhecido), 1 dose de **Refortrix®** induziu a anticorpos resposta contra a coqueluche e protegeu contra tétano e difteria na maioria dos casos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vacinas bacterianas combinadas, código ATC J07AJ52.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Refortrix® não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da sua fórmula (ver o item Composição) nem a indivíduos que já tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano ou coqueluche.

Refortrix® é contraindicada a indivíduos que já tenham apresentado encefalopatia de etiologia desconhecida nos sete dias seguintes à utilização de vacina que contém pertussis. Nestas circunstâncias, a vacinação contra pertussis deve ser descontinuada e o curso de vacinação deve continuar com as vacinas contra difteria e tétano.

Refortrix® não deve ser administrada a indivíduos que tenham apresentado trombocitopenia transitória ou complicações neurológicas após o uso anterior de vacina contra difteria e/ou tétano (para convulsões ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos ver o item Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como ocorre com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Refortrix®** a indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de infecção leve não representa contraindicação.

Refortrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

A vacinação deve ser precedida de avaliação da história médica (especialmente no que diz respeito a vacinação prévia e à possível ocorrência de reações adversas) e de exame clínico. Se qualquer uma das reações descritas a seguir ocorrer em uma relação temporal com o uso de vacina que contém pertussis, deve-se avaliar cuidadosamente a administração de doses adicionais de vacina com esse componente:

- temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ no período de 48 horas após a vacinação e que não tenha outra causa identificável;
- colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) no período de 48 horas após a vacinação;
- choro persistente e inconsolável com duração ≥ 3 horas no período de 48 horas após a vacinação;
- convulsões com ou sem febre no período de três dias após a vacinação.

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, que incluem espasmos infantis, epilepsia não controlada e encefalopatia progressiva, é melhor suspender a imunização contra a coqueluche (Pa ou Pw) até que a condição seja corrigida ou que esteja estável. No entanto, a decisão de administrar a vacina contra a coqueluche deve ser tomada caso a caso, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Refortrix® deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou distúrbios de coagulação pois pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nestes indivíduos. Deve-se aplicar firme pressão no local da injeção (sem esfregar) por pelo menos dois minutos.

História pessoal ou familiar de convulsões e história familiar de evento adverso após vacinação com DTP não constituem contraindicações.



Foram relatados casos extremamente raros de colapso ou estado semelhante ao choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões dentro de 2 a 3 dias após a vacinação com a vacina DTPa e vacinas combinadas com DTPa.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio.

Assim como ocorre com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados.

Esta vacina não deve ser usada para imunização primária de crianças abaixo de 4 anos de idade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que a vacina produza efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso em idosos

Não existem recomendações especiais para idosos. Devem ser observadas as mesmas precauções indicadas para adultos.

Grupos de risco

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não é considerada contraindicação à vacinação contra difteria, tétano e coqueluche. Em pacientes imunodeprimidos, pode não ocorrer a resposta imunológica esperada.

Gravidez e lactação

Categoria A de risco na gravidez.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais em relação à fertilidade feminina.

Gravidez

Os dados de segurança de um estudo observacional, prospectivo, onde **Refortrix®** foi administrado em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre (793 resultados de gravidez), bem como dados de vigilância pós-comercialização, onde as mulheres grávidas que foram expostas à **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** não mostraram efeito adverso relacionado à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

O uso de **Refortrix®** pode ser considerado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Dados humanos de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **Refortrix®** durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez não estão disponíveis.

Dados limitados indicam que os anticorpos maternos podem reduzir a magnitude da resposta imunológica à vacinas em crianças nascidas de mães que foram vacinadas com **Refortrix®** durante a gravidez. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Refortrix® só deve ser utilizada durante a gravidez quando as possíveis vantagens superam os possíveis riscos para o feto.

Lactação

Não foi avaliada a segurança de **Refortrix®** quando administrada a mulheres em fase de amamentação.

Desconhece-se se **Refortrix®** é excretada no leite materno.

Refortrix® só deve ser utilizada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superam os riscos potenciais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É improvável que o uso concomitante de **Refortrix®** com outras vacinas inativadas e com imunoglobulina resulte em interferência nas respostas imunes. Quando necessário, **Refortrix®** pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas ou com imunoglobulinas.



Se **Refortrix®** for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável ou imunoglobulina, estas devem ser sempre administradas em locais diferentes.

Como ocorre com outras vacinas, em pacientes que recebem terapia com imunossuppressores ou apresentam imunodeficiência pode-se não atingir resposta adequada à **Refortrix®**. Nesses indivíduos, quando a administração de vacina contra tétano for necessária para lesões com propensão a essa doença, deve-se optar pela vacina monovalente contra tétano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Refortrix® deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C e protegida da luz. No transporte, deve-se respeitar as condições de armazenagem recomendadas. Não congele. Descarte a vacina se ela tiver sido congelada.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto. A vacina deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente.

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

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

Características físicas

Refortrix® é apresentada como uma suspensão branca e turva em um recipiente de vidro. Durante o armazenamento podem ser observados um depósito branco e um sobrenadante claro. Essa situação é normal.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se usar dose única de 0,5 mL da vacina.

Refortrix® pode ser administrada de acordo com as práticas médicas locais de imunização de reforço com vacina com conteúdo reduzido de antígenos, combinada contra difteria e tétano para adultos quando se deseja um reforço contra a coqueluche.

Refortrix® pode ser administrada em adolescentes e adultos com história incompleta ou inexistente de vacinação prévia contra a difteria, tétano e coqueluche como parte de uma série de imunização contra difteria, tétano e coqueluche (ver Resultados de Eficácia). Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas em um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano.

De acordo com as atuais recomendações relativas à manutenção da proteção contra difteria e tétano, o intervalo entre as doses não deve ultrapassar dez anos.

Refortrix® pode ser usada em caso de lesão com propensão a tétano, em indivíduos que receberam a série primária de vacinação com o toxoide tetânico. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada concomitantemente, conforme recomendações oficiais.

Modo de usar

Refortrix® é para injeção intramuscular profunda, preferencialmente na região deltoide (ver o item Advertências e Precauções).

Refortrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Refortrix® não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Antes do uso, a vacina deve ser bem agitada para que se obtenha uma suspensão branca, turva e homogênea. Essa suspensão deve ser visualmente inspecionada para que se verifique se há alguma partícula estranha e/ou variação de aspecto físico, antes da administração. Caso se observe uma dessas situações, a vacina deve ser descartada.

Refortrix® deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente.



Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

O perfil de segurança a seguir é baseado em dados obtidos de ensaios clínicos, onde **Refortrix®** foi administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1.931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade).

As reações adversas relatadas são listadas de acordo com a seguinte frequência:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Crianças de 4 a 9 anos de idade:

Reações muito comuns (> 1/10): irritabilidade, sonolência, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): anorexia, dor de cabeça, diarreia, vômito, distúrbios gastrointestinais, febre $\geq 37,5$ °C (incluindo febre > 39°C).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): infecções do trato respiratório superior, distúrbios na atenção, conjuntivite, *rash*, outras reações no local de injeção (como endurecimento), dor.

Adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade:

Reações muito comuns (> 1/10): dor de cabeça, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga, mal-estar.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): tontura, náusea, distúrbios gastrointestinais, febre $\geq 37,5$ °C, reações no local da injeção (como inchaço no local de injeção e abscesso estéril no local de injeção).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): infecções do trato respiratório superior, faringite, linfadenopatia, síncope, tosse, diarreia, vômito, hiperidrose, prurido, *rash*, artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez muscular, febre > 39°C, doença semelhante a de gripe, dor.

Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix®

Os dados de 146 indivíduos sugerem que há um pequeno aumento da reatogenicidade local (dor, vermelhidão, inchaço) com a vacinação em doses repetidas, de acordo com um esquema de 0, 1 e 6 meses, em adultos (>40 anos de idade).

Em indivíduos com cerca de 10 anos de idade que receberam as 4 doses primárias de DTPw seguidas por dose de **Refortrix®**, mostrou-se aumento da reatogenicidade local depois de dose adicional de **Refortrix®** administrada 10 anos depois.

Vigilância pós-comercialização

Reação muito rara (< 1/10.000): reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): angioedema, convulsão (com ou sem febre), urticária, inchaço extenso do membro vacinado, astenia.

Em caso de eventos adversos notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdosagem durante a vigilância pós-comercialização. Os eventos adversos após a superdosagem, quando relatados, foram similares aos relatados com a administração normal da vacina.

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

Refortrix®
vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular)
Modelo de texto de bula profissional de saúde



III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0161

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals - 637 Rue des Aulnois, 59230 Saint-Amand-Les-Eaux - França

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Parc de La Noire Epine - Rue Fleming 20, 1300 - Wavre - Bélgica ou

GlaxoSmithKline Biologicals - Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden - Alemanha filial de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co.

KG 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.



Refortrix_sus_inj_GDS009_L1058



I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refortrix®
vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável. **Refortrix®** é apresentada em 1 seringa preenchida (0,5 mL).

USO INTRAMUSCULAR.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 4 ANOS).

COMPOSIÇÃO

Uma dose (0,5 mL contém):

Toxóide diftérico ¹	não menos que 2 Unidades Internacionais (UI)
Toxóide tetânico ¹	não menos que 20 Unidades Internacionais (UI)
Antígeno <i>Bordetella Pertussis</i>	
Toxóide pertussis ¹	8 mcg
Hemaglutinina filamentosa ¹	8 mcg
Pertactina ¹	2,5 mcg

¹ adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)₃) e fosfato de alumínio (AlPO₄)

Excipientes: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção. As seguintes substâncias são encontradas como resíduos: formaldeído, polissorbato 80 e glicina.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Refortrix® é indicada para a vacinação de reforço contra difteria, tétano e coqueluche em indivíduos a partir de 4 anos de idade.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Refortrix® é indicada para a vacinação de reforço contra difteria, tétano e coqueluche (tosse comprida). Ou seja, ela ajuda o organismo a continuar produzindo defesas contra os agentes causadores dessas doenças.

Difteria: é uma infecção bacteriana grave que afeta principalmente as vias aéreas e algumas vezes a pele. As vias aéreas ficam inchadas causando sérios problemas respiratórios e algumas vezes asfixia. A bactéria também libera uma toxina. Isto pode causar danos nos nervos, problemas no coração e até mesmo a morte.

Tétano: a bactéria do tétano entra no corpo através de cortes, arranhões ou lesões na pele. As lesões mais susceptíveis à infecção por tétano são queimaduras, fraturas, lesões profundas ou lesões que contêm terra, poeira, farpas de madeira ou fezes de cavalo. A bactéria libera uma toxina. Isto pode causar rigidez muscular,



espasmos musculares doloridos, convulsões e até mesmo a morte. Os espasmos musculares podem ser fortes o suficiente para causar fraturas ósseas da coluna vertebral.

Coqueluche (Tosse comprida): uma doença altamente infecciosa que afeta as vias aéreas. Ela provoca tosse grave que pode levar a problemas respiratórios. A tosse frequentemente tem um som de “guincho”. A tosse pode durar de um a dois meses ou mais. A coqueluche pode causar infecção nos ouvidos, infecção nas vias aéreas (bronquite), a qual pode durar um longo período, infecção nos pulmões (pneumonia), convulsões, danos cerebrais e até mesmo a morte.

Assim como ocorre com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados.

Refortrix® irá protegê-lo somente contra as infecções causadas pelos patógenos para os quais a vacina foi desenvolvida.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Refortrix® não deve ser administrada a:

- pessoas com alergia (hipersensibilidade) conhecida a qualquer componente da fórmula (ver o item Composição) ou que já tenham apresentado sinais de alergia após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano ou coqueluche. Os sinais de alergia podem incluir coceira da pele, *rash*, falta de ar e inchaço do rosto, face e língua

- pessoas que já tenham apresentado quadro neurológico (encefalopatia) de causa desconhecida nos sete dias seguintes ao uso de vacina que contém pertussis. Nestas circunstâncias, a vacinação contra pertussis deve ser descontinuada e o curso de vacinação deve continuar com as vacinas contra difteria e tétano.

- pessoas que tenham apresentado temporariamente baixa contagem de plaquetas (células que atuam na coagulação do sangue, evitando, por exemplo, sangramento excessivo) ou complicações neurológicas após vacinação anterior contra difteria e/ou tétano (para convulsões e episódios hipotônicos e hiporesponsivos, ver o item 4. *O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?*).

Consulte seu médico para confirmar se algum destes casos aplicam-se a você ou à sua criança.

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

Caso você ou seu filho apresente uma infecção grave e febre alta (>38°), seu médico deve avaliar a necessidade de adiar a administração de **Refortrix®**, como faria com outras vacinas. Uma infecção menor, como o resfriado, não deve ser problema, mas se ocorrer, converse com seu médico antes da vacinação.

Consulte seu médico antes da vacinação.

Refortrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Quem já apresentou uma das reações descritas a seguir após receber qualquer vacina que contém pertussis deve consultar um médico antes de tomar esta ou outra vacina com esse componente. O uso desse tipo de vacina nesses casos deve ser avaliado cuidadosamente.

- Temperatura corporal $\geq 40^{\circ}\text{C}$ no período de 48 horas após a vacinação e sem outra causa identificável.
- Colapso ou estado semelhante a choque no período de 48 horas após a vacinação.
- Choro persistente e inconsolável com duração ≥ 3 horas no período de 48 horas após a vacinação.
- Convulsões com ou sem febre no período de três dias após a vacinação.



Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, como espasmos (contração dos músculos) infantis, epilepsia não controlada e doença neurológica progressiva, é melhor suspender a vacinação contra coqueluche (Pa - acelular ou Pw – células inteiras) até que a condição seja corrigida ou que esteja estável. No entanto, a decisão de administrar a vacina contra a coqueluche deve ser tomada caso a caso, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Assim como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação alérgica grave (chamada de reação anafilática), que é rara, após a administração da vacina.

Refortrix® deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia (que apresentam redução no número de plaquetas) ou distúrbios sanguíneos pois pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nestes indivíduos. O médico ou profissional de saúde treinado deve aplicar firme pressão no local da injeção (sem esfregar) por pelo menos dois minutos.

Foram relatados casos extremamente raros de colapso ou estado semelhante ao choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões dentro de 2 a 3 dias após a vacinação com a vacina DTPa e vacinas combinadas com DTPa.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio.

Assim como ocorre com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais em relação à fertilidade feminina.

Gravidez

Os dados de segurança de um estudo observacional, prospectivo, onde **Refortrix®** foi administrado em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre (793 resultados de gravidez), bem como dados de vigilância pós-comercialização, onde as mulheres grávidas que foram expostas à **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** não mostraram efeito adverso relacionado à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

O uso de **Refortrix®** pode ser considerado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Dados humanos de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **Refortrix®** durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez não estão disponíveis.

Dados limitados indicam que os anticorpos maternos podem reduzir a magnitude da resposta imunológica à vacinas em crianças nascidas de mães que foram vacinadas com **Refortrix®** durante a gravidez. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Refortrix® só deve ser utilizada durante a gravidez quando as possíveis vantagens superam os possíveis riscos para o feto.

Lactação

Não foi avaliada a segurança de **Refortrix®** quando administrada a mulheres em fase de amamentação. Desconhece-se se **Refortrix®** é excretada no leite materno.



Refortrix® só deve ser utilizada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superam os riscos potenciais.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que a vacina produza efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, não dirija ou opere máquinas se não estiver se sentindo bem.

Uso em idosos

Não existem recomendações especiais para idosos. Devem ser tomadas as mesmas precauções indicadas na vacinação de adultos.

Grupos de risco

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não é considerada uma contraindicação à vacinação contra difteria, tétano e coqueluche. Em pacientes com a imunidade prejudicada, os chamados imunodeprimidos, a vacinação pode não trazer a resposta imunológica esperada – ou seja, a proteção contra essas doenças.

Interações medicamentosas

É improvável que o uso concomitante de **Refortrix®** com outras vacinas inativadas e com imunoglobulinas interfira nas respostas imunes das pessoas vacinadas. Quando necessário, **Refortrix®** pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas ou com imunoglobulina.

Se **Refortrix®** for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável ou imunoglobulina, estas devem ser sempre administradas em locais diferentes.

Como ocorre com outras vacinas, a resposta à **Refortrix®** pode não ser adequada nos pacientes que recebem terapia com imunossuppressores ou que apresentam imunodeficiência. Nesses indivíduos, quando o uso da vacina contra tétano for necessário para lesões com propensão a essa doença, deve-se optar pela vacina monovalente contra tétano.

Informe ao seu médico 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 conservação

Refortrix® deve ser armazenada em temperatura entre +2°C e +8°C e protegida da luz. **Não congelar.** Descartar a vacina se tiver sido congelada.

A vacina deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

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

Características físicas

Refortrix® é apresentada como suspensão branca e turva em um recipiente de vidro. Durante o armazenamento, pode ser observado um depósito branco e um sobrenadante claro. Essa situação é normal.



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?

Posologia

Recomenda-se usar dose única de 0,5 mL da vacina.

Refortrix® pode ser administrada de acordo com as práticas médicas locais de imunização de reforço com vacina com conteúdo reduzido de antígenos, combinada contra difteria e tétano para adultos quando se deseja um reforço contra a coqueluche.

Refortrix® pode ser administrada em adolescentes e adultos com história incompleta ou inexistente de vacinação prévia contra a difteria, tétano e coqueluche como parte de uma série de imunização contra difteria, tétano e coqueluche (ver Resultados de Eficácia). Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas em um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano.

De acordo com as atuais recomendações relativas à manutenção da proteção contra difteria e tétano, o intervalo entre as doses não deve ultrapassar dez anos.

Refortrix® pode ser usada em caso de lesão com propensão a tétano, em indivíduos que receberam a série primária de vacinação com o toxóide tetânico. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada concomitantemente, conforme recomendações oficiais.

Modo de usar

Refortrix® é para injeção intramuscular profunda, preferencialmente na região deltoide (ver o item Advertências e Precauções).

Refortrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Refortrix® não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Antes do uso, a vacina deve ser bem agitada para que se obtenha uma suspensão branca, turva e homogênea. Essa suspensão deve ser visualmente inspecionada para que se verifique se há alguma partícula estranha e/ou variação de aspecto físico, antes da administração. Caso se observe uma dessas situações, a vacina deve ser descartada.

Refortrix® deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

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 seu médico ou farmacêutico.

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

Estudos clínicos

O perfil de segurança a seguir é baseado em dados obtidos de ensaios clínicos, onde **Refortrix®** foi administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1.931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade).

Crianças de 4 a 9 anos de idade

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): irritabilidade, sonolência, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): anorexia, dor de cabeça, diarreia, vômito, distúrbios gastrointestinais, febre $\geq 37,5$ °C (incluindo febre > 39 °C).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções do trato respiratório superior, distúrbios na atenção, conjuntivite, *rash* (erupção na pele), outras reações no local de injeção (como rigidez), dor.

Adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga, mal-estar.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, náusea, distúrbios gastrointestinais, febre $\geq 37,5$ °C, reações no local da injeção (como inchaço no local de injeção e abscesso estéril no local de injeção).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções do trato respiratório superior, faringite (dor de garganta ou dificuldade para engolir), linfadenopatia (glândulas inchadas no pescoço, axila ou virilha), síncope (desmaio), tosse, diarreia, vômito, hiperidrose (transpiração aumentada), prurido (coceira), *rash* (erupção na pele), artralgia (dor nas articulações), mialgia (dor muscular), rigidez articular, rigidez muscular, febre > 39 °C, sintomas semelhantes aos da gripe (tais como, tais como febre, dor de garganta, corrimento nasal, tosse e calafrios), dor.

Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix®:

Os dados de 146 indivíduos sugerem que há um pequeno aumento da reatogenicidade local (dor, vermelhidão, inchaço) com a vacinação em doses repetidas, de acordo com um esquema de 0, 1 e 6 meses, em adultos (>40 anos de idade).

Em indivíduos com cerca de 10 anos de idade que receberam as 4 doses primárias de DTPw seguidas por dose de **Refortrix®**, mostrou-se aumento da reatogenicidade local depois de dose adicional de **Refortrix®** administrada 10 anos depois.

Vigilância pós-comercialização

Reações muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides. Essas reações são reconhecidas pelos sintomas: erupção cutânea com coceira nas mãos e pés, inchaço dos olhos e rosto, dificuldade em respirar ou engolir, queda súbita na pressão sanguínea e perda de consciência.

Essas reações ocorrem normalmente antes de deixar a clínica de vacinação. Entretanto, se você ou sua criança apresentar estes sintomas, você deve contatar o médico urgentemente.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): angioedema (inchaço na face, lábios, boca, língua ou garganta, o que pode causar dificuldade de engolir ou respirar),



convulsão (com ou sem febre), urticária (coceira, irritação), inchaço extenso do membro vacinado, astenia (fraqueza muscular).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe-o também à empresa, através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Foram relatados casos de superdosagem durante a vigilância pós-comercialização. Os eventos adversos após a superdosagem, quando relatados, foram similares aos relatados com a administração normal da vacina.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0161

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira
CRF-RJ N° 18875

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



Refortrix_susp_inj_GDS009_L1058