

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refortrix® IPV

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável para administração intramuscular.

Embalagens com: 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5mL) da vacina reconstituída contém:

Toxóide diftérico ¹ não menos que 2,0 UI
Toxóide tetânico ¹ não menos que 20,0 UI
Antígeno <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxóide pertussis ¹ (PT) 8µg
Hemaglutinina filamentososa ¹ (FHA) 8µg
Pertactina ¹ (PRN, ou 69kDa OMP) 2,5µg
Poliiovírus inativado	
tipo 1 (cepa <i>Mahoney</i>) ² 40 unidades de antígeno D
tipo 2 (cepa <i>MEF-1</i>) ² 8 unidades de antígeno D
tipo 3 (cepa <i>Saukett</i>) ² 32 unidades de antígeno D
Excipientes q.s.p. 0,5mL

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

² propagado em células VERO

*Excipientes: sais de alumínio, meio 199 (como estabilizante contendo aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias), cloreto de sódio, água para injeção. Formaldeído, polissorbato 80, sulfato de neomicina e sulfato de polimixina B estão presentes como resíduos do processo de fabricação.

ESSA VACINA É INDICADA APENAS COMO DOSE DE REFORÇO.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Refortrix® IPV é indicada para vacinação de reforço contra difteria, tétano, pertussis e poliomielite em indivíduos a partir de 3 anos de idade, após esquema de imunização primária.

Refortrix® IPV não se destina à imunização primária de crianças abaixo de 3 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resposta Imune

Foram observadas as seguintes respostas imunes entre os estudos, um mês após a vacinação com **Refortrix® IPV** em crianças, adolescentes e adultos.

Tabela: Resposta imune em crianças, adolescentes, e adultos

Antígeno	Resposta	Crianças entre 3 a 9 anos N = 1195 (% vacinados)	Adultos, adolescentes e crianças com idade a partir de 10 anos N = 923 (% vacinados)
Difteria	≥ 0.1 UI/mL	100%	82,2 – 100%
Tétano	≥ 0.1 UI/mL	99,9 – 100%	99,6 – 100%
Pertussis Toxóide pertussis Hemaglutinina Filamentosa Pertactina	Resposta imune de reforço*	84,6 – 90,6% 90,1 – 98,8% 94,2 – 96,6%	79,8 – 94,0% 90,7 – 97,2% 90,0 – 96,7%
Poliovírus inativado tipo 1 tipo 2 tipo 3	≥ 8 ED50	98,8 – 100% 99,2 – 100% 99,4 – 100%	99,6 – 100% 99,6 – 100% 99,1 – 100%

N = número de indivíduos

*Resposta imune de reforço é definida como:

- para indivíduos inicialmente soronegativos, concentração de anticorpos é pelo menos 4 vezes o cut-off (concentração após vacinação ≥ 20 EI.U/ml)

- para indivíduos inicialmente soropositivos com concentração antes da vacinação de reforço ≥ 5 EI.U/ml e <20 EI.U/ml: um aumento na concentração de anticorpo de pelo menos 4 vezes a concentração antes da vacinação de reforço.

- para indivíduos inicialmente soropositivos com concentração de vacinação antes do reforço ≥ 20EI.U/ml: um aumento de concentração de anticorpo de ao menos 2 vezes a concentração antes da vacinação de reforço.

Como ocorre com outras vacinas contra difteria e tétano (dT) para adultos, **Refortrix® IPV** induz taxas mais altas de soroproteção e títulos mais altos de anticorpos tanto anti-d como anti-T em crianças e adolescentes, em comparação com adultos.

Eficácia na proteção contra pertussis

Os antígenos de pertussis contidos em **Refortrix® IPV** são parte integrante da vacina pediátrica acelular contra pertussis combinada (vacina DTPa), para a qual já foi demonstrada a eficácia após vacinação primária, em um estudo de eficácia em contato doméstico. Os títulos de anticorpos para os 3 componentes de pertussis após vacinação com **Refortrix® IPV** são pelo menos tão elevados quanto ou mais altos que aqueles observados durante o estudo clínico de eficácia em contato doméstico. Com base nessas comparações, **Refortrix® IPV** forneceria proteção contra pertussis, embora o grau e a duração da proteção fornecida pela vacina sejam indeterminados.

Persistência da resposta imune

As seguintes taxas de soroproteção/soropositividade foram observadas 5 anos após a vacinação com **Refortrix® IPV** em crianças e 10 anos após a vacinação com **Refortrix® IPV** em adolescentes e adultos.

Tabela: Persistência da resposta imune em crianças, adolescentes e adultos

Antígeno	Soroproteção/ Soropositividade	5 anos após vacinação de crianças (com idade entre 4-8 anos) N= 344 (% vacinados)	10 anos após vacinação de adolescentes e adultos (com idade a partir de 15 anos) N=201 (%vacinados)
Difteria	≥ 0,1 IU/ml	89,4%*	81,0%**
Tétano	≥ 0,1 IU/ml	98,5%	98,4%
Pertussis Toxóide pertussis Hemaglutinina filamentosa Pertactina	≥ 5 EL.U/ml	40,9% 99,7% 97,1%	78,7% 100% 88,7%
Poliovírus inativado Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	≥ 8 ED50	98,8% 99,7% 97,1%	100% 100% 98,3%

* 98,2 % dos indivíduos com concentração de anticorpos associados com a proteção contra doença ≥ 0,016 IU/ml por ensaio in vitro de neutralização de células Vero.

** 92,1 % de indivíduos com concentração de anticorpos associados com a proteção contra a doença $\geq 0,01$ IU/ml por ensaio in vitro de neutralização de células Vero.

Resposta imune após a repetição da dose de Refortrix® IPV

Foi avaliada a imunogenicidade de **Refortrix® IPV**, administrada 5 anos após uma dose reforço de **Refortrix® IPV** aplicada aos 4 a 8 anos de idade. Um mês após a vacinação > 99% dos indivíduos foram soropositivos contra pertussis e soroprotetidos contra difteria, tétano e todos os três tipos de pólio.

Em adultos, uma dose de **Refortrix® IPV** administrada 10 anos após a dose anterior induziu a resposta imune protetora em mais de 96,8% dos indivíduos (para o antígeno de difteria) e em 100% dos indivíduos (para antígenos de tétano e poliomielite). A resposta imune de reforço contra antígeno de pertussis foi entre 74,2% e 98,4%.

Resposta imune em indivíduos com histórico de vacinação anterior incompleto ou desconhecido

Em adolescentes com idade entre 11 e 18 anos, sem vacinação anterior contra pertussis e sem vacinação contra difteria e tétano nos 5 anos anteriores, uma dose de **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) induziu a formação de anticorpo resposta contra pertussis e todos os indivíduos foram protegidos contra tétano e difteria.

Em indivíduos ≥ 40 anos de idade que não foram vacinados com nenhuma vacina contendo difteria ou tétano nos últimos 20 anos (incluindo aqueles que nunca foram vacinados ou aqueles com situação de vacinação desconhecida) uma dose de **Refortrix® IPV** induziu uma resposta de anticorpos contra os três antígenos de pertussis e protegeu contra tétano e difteria na maioria dos casos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vacinas bacterianas e virais combinadas, código ATC J07CA02.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Refortrix® IPV não deverá ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação da vacina (veja o item Composição) ou a pessoas que anteriormente tenham demonstrado sinais de hipersensibilidade após terem recebido vacinas contra difteria, tétano, pertussis ou poliomielite.

Refortrix® IPV é contraindicada se a pessoa já sofreu quadro de encefalopatia de etiologia desconhecida dentro dos 7 dias seguintes a uma vacinação com vacina que contenha pertussis. Nessas circunstâncias, a vacinação contra pertussis deverá ser suspensa, dando-se continuidade ao curso das vacinas contra difteria, tétano e poliomielite.

Refortrix® IPV não deverá ser administrada a pessoas que tenham sofrido complicações de natureza neurológica após imunização anterior contra difteria e/ou tétano (para convulsões ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos, veja o item Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A boa prática clínica recomenda que toda vacinação seja precedida de revisão da história clínica (especialmente com relação à vacinação anterior e à possível ocorrência de reações adversas) e de exame clínico.

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico, deverão estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática rara, após a aplicação da vacina.

Assim como ocorre com outras vacinas, a administração de **Refortrix® IPV** deverá ser adiada em pessoas que apresentem doença febril aguda grave. A presença de infecção leve não representa contraindicação.

Na ocorrência de qualquer uma das reações a seguir que representem relação temporal com o recebimento na infância de vacina que continha pertussis, a decisão de administrar as doses subsequentes dessas vacinas deverá ser considerada cuidadosamente:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (retal) dentro de 48 horas após a vacinação e não por qualquer outra causa identificável.
- Colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) dentro de 48 horas da vacinação.
- Choro persistente e inconsolável por período ≥ 3 horas e ocorrendo dentro das 48 horas após a vacinação.
- Convulsões com ou sem febre dentro dos 3 dias após a vacinação.

Pode haver circunstâncias, como nos períodos de alta incidência de coqueluche, em que os benefícios em potencial superem os possíveis riscos, especialmente porque esses episódios não estão associados a sequelas permanentes. De acordo com os dados clínicos disponíveis, o risco dessas reações é menor com as vacinas acelulares contra coqueluche que com as vacinas de células inteiras contra essa infecção.

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, inclusive espasmos infantis, epilepsia não controlada ou encefalopatia progressiva, é preferível postergar a imunização contra coqueluche (acelular [Pa] ou de células inteiras [Pw]) até que o quadro seja corrigido ou estabilizado. Entretanto, a decisão de administrar a vacina contra coqueluche deverá ser feita em bases individuais, após consideração cuidadosa dos riscos e benefícios.

Refortrix® IPV não deve ser, em nenhuma circunstância, aplicada por via intravascular.

Refortrix® IPV deverá ser administrada com cautela em pessoas com trombocitopenia ou desordem hemorrágica, uma vez que nesses pacientes pode haver sangramento após a administração intramuscular da vacina. Deve-se aplicar pressão firme sobre o sítio da injeção (sem esfregar) durante pelo menos 2 minutos.

Foram relatados muito raramente colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões após imunização de crianças com produtos que continham um ou mais dos constituintes antigênicos de **Refortrix® IPV**.

História de convulsões febris, história familiar de convulsões, história familiar da síndrome da morte súbita do lactente (SIDS) e história familiar de reação adversa após vacinação DTP (difteria + tétano + coqueluche) não constituem contraindicações.

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

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

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

Grupos de risco

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

Capacidade de dirigir ou operar máquinas

Não é provável que a vacina provoque qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Categoria A de risco na gravidez.

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

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam risco específico para os seres humanos, com base em estudos convencionais da fertilidade de fêmeas de ratos e coelhos.

Gravidez

Os dados de segurança de um estudo observacional prospectivo, onde **Refortrix®** (componente dTPa de **Refortrix® IPV**) 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® IPV** pode ser considerado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Como ocorre com outras vacinas inativadas, não é esperado que os antígenos da poliomielite da vacina **Refortrix® IPV** causem prejuízo ao feto.

Dados humanos de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **Refortrix® IPV** 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® IPV** 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® IPV 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® IPV** quando administrada a mulheres em fase de amamentação. Não é conhecido se **Refortrix® IPV** é excretada no leite humano.

Refortrix® IPV só deverá ser administrada em mulheres nesse período quando as possíveis vantagens superarem os riscos potenciais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Refortrix® IPV pode ser dado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas combinadas ou monovalentes: sarampo, caxumba, rubéola, varicela e vacina contra o papilomavírus humano (ver Reações Adversas).

É improvável que ocorra uma interferência na resposta imune com o uso concomitante com outras vacinas inativadas e imunoglobulinas.

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

Como ocorre com outras vacinas, é possível que a resposta imunológica adequada não seja obtida em pacientes sob terapia de imunossupressão ou naqueles com deficiência imunológica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Refortrix® IPV deverá ser armazenada sob refrigeração entre +2°C e +8°C.

Não congelar. Descartar se a vacina for congelada.

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

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

Refortrix® IPV é uma suspensão turva branca. Durante o armazenamento podem ser observados um depósito branco e um sobrenadante claro. Esta 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

Modo de usar

Refortrix® IPV é administrada por injeção intramuscular profunda, preferivelmente na região do deltoide (ver o item Advertências e Precauções).

Antes de ser usada, a vacina deverá estar em temperatura ambiente e ser bem agitada, para que se obtenha uma suspensão branca turva e homogênea. Antes da administração, a vacina deverá ser inspecionada visualmente quanto a presença de qualquer material particulado e/ou a variação do aspecto físico.

Uma vez retirada do refrigerador, a vacina deve ser usada imediatamente. No entanto, dados de estabilidade indicam que a vacina é estável a temperaturas de até 21°C por 8 horas. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde em caso de desvio temporário de temperatura.

Qualquer produto não utilizado ou material perdido deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Posologia

Recomenda-se uma dose única da vacina (0,5 mL).

Refortrix® IPV pode ser administrada a partir dos 3 anos de idade e deverá ser aplicada conforme as recomendações oficiais e/ou a prática local de uso de vacinas com conteúdo reduzido de antígeno de toxoide diftérico mais toxoide tetânico em combinação com os antígenos de pertussis e poliomielite.

Refortrix® IPV 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, coqueluche e poliomielite (ver Resultados de Eficácia). Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas entre um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano.

Refortrix® IPV pode ser usada no tratamento de lesões suscetíveis a infecção tetânica em pessoas que receberam previamente uma série de vacinação primária da vacina com toxoide tetânico. A imunoglobulina tetânica deverá ser administrada concomitantemente, de acordo com as recomendações oficiais.

A vacinação de repetição contra difteria, tétano, pertussis e poliomielite deverá ser realizada de acordo com as recomendações oficiais (geralmente 10 anos).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

O perfil de segurança apresentado a seguir é baseado em dados obtidos a partir de estudos clínicos onde **Refortrix® IPV** foi administrada a 908 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 955 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade). As reações mais comuns após a aplicação da vacina em ambos grupos ocorreram no local da injeção (dor, vermelhidão e inchaço), foram informadas por 31,3% e 82,3% da população total envolvida. Todas as manifestações ocorreram no primeiro dia após a vacinação e se resolveram sem sequelas.

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 3 anos de idade

Nos estudos clínicos com crianças de 3 anos de idade, **Refortrix® IPV** foi coadministrado com vacinas MMR/V. Não foram gerados dados de segurança para esta população quando o **Refortrix® IPV** foi administrado isolado. No entanto, as reações adversas descritas para os outros grupos etários também podem ocorrer em crianças de 3 anos de idade.

Crianças de 4 a 9 anos de idade

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

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): anorexia, irritabilidade, dor de cabeça, febre $\geq 37,5$ °C (incluindo febre >39°C), reações no local da injeção (como hemorragia).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): linfadenopatia, distúrbios no sono, apatia, garganta seca, diarreia, vômito, dor abdominal, náusea, fadiga.

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.

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

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): herpes oral, linfadenopatia, diminuição do apetite, parestesia, sonolência, tontura, asma, prurido, mialgia, artralgia, febre > 39°C, calafrios, dor.

Coadministração com vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (MMR/V) em crianças com idade entre 3 e 6 anos

Refortrix® IPV foi coadministrado com vacinas MMR/V em 2 estudos clínicos com 406 crianças com idade entre 3 e 6 anos. Nestes estudos, a infecção de trato respiratório superior e rash foram reportadas comumente. Febre, irritabilidade, fadiga, perda de apetite e distúrbios gastrointestinais (incluindo diarreia e vômito) foram reportados com frequência mais alta (muito comum) quando comparado com todos os outros efeitos adversos que ocorreram com igual ou menor frequência.

Reações adversas reportadas adicionalmente durante estudos clínicos com **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade) estão listadas a seguir:

Crianças de 4 a 9 anos de idade

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): distúrbios na atenção, conjuntivite, reações no local de injeção (como inchaço), dor.

Adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade

Reações muito comuns (> 1/10): mal-estar.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): náusea, reações no local de 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, síncope, tosse, diarreia, vômito, hiperidrose, rash, rigidez articular, rigidez muscular, doença semelhante a de gripe.

Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix® IPV

Indivíduos totalmente imunizados com 4 doses de DTPa seguido de **Refortrix® IPV** aos 4-8 anos de idade não demonstraram aumento reatogenicidade após a segunda dose de **Refortrix® IPV** administrada 5 anos depois.

Indivíduos a partir de 15 anos de idade sem vacinação recente para difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, que receberam a dose de **Refortrix® IPV** ou outra vacina com conteúdo reduzido de antígeno, seguido de uma dose adicional de **Refortrix® IPV** 10 anos após a última dose, não mostraram aumento na reatogenicidade.

Indivíduos que foram imunizados com 4 doses de DTPw e receberam uma dose da vacina dTpa aos 10 anos de idade apresentaram um aumento de reatogenicidade local após uma dose adicional da vacina dTpa administrada 10 anos mais tarde.

Vigilância pós-comercialização

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

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, ou para 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.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0282

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 - 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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/03/2018

L1113_refortrix_ipv_sus_inj_GDS09



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refortrix® IPV

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável para administração intramuscular.

Embalagens com: 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5mL) da vacina reconstituída contém:

Toxoide diftérico ¹	não menos que 2,0 UI
Toxoide tetânico ¹	não menos que 20,0 UI
Antígeno <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxoide pertussis ¹ (PT).....	8µg
Hemaglutinina filamentosa ¹ (FHA)	8µg
Pertactina ¹ (PRN, ou 69kDa OMP).....	2,5µg
Poliovírus inativado	
tipo 1 (cepa <i>Mahoney</i>) ²	40 unidades de antígeno D
tipo 2 (cepa <i>MEF-1</i>) ²	8 unidades de antígeno D
tipo 3 (cepa <i>Saukett</i>) ²	32 unidades de antígeno D
Excipientes	q.s.p.....0,5mL

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

² propagado em células VERO

*Excipientes: sais de alumínio, meio 199 (como estabilizante contendo aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias), cloreto de sódio, água para injeção. Formaldeído, polissorbato 80, sulfato de neomicina e sulfato de polimixina B estão presentes como resíduos do processo de fabricação.

ESSA VACINA É INDICADA APENAS COMO DOSE DE REFORÇO.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Refortrix® IPV é indicada para a prevenção da difteria, tétano, coqueluche e poliomielite em indivíduos a partir de 3 anos de idade, após esquema de imunização primária.

Refortrix® IPV não se destina à imunização primária de crianças abaixo de 3 anos de idade.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Refortrix® IPV é utilizada na prevenção da difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, ou seja, a vacina, estimula o organismo a produzir defesas contra os agentes que causam essas doenças e, assim, a preveni-las. A vacina se destina a prevenção e não ao tratamento.

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 aos 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 no ouvido, infecção nas vias aéreas (bronquite), a qual pode durar um longo período, infecção nos pulmões (pneumonia), convulsões, danos cerebrais e até mesmo a morte.

Poliomielite (Pólio): é uma infecção viral. Pólio é frequentemente somente uma doença leve. Entretanto, algumas vezes pode tornar-se grave e pode causar danos permanentes ou até mesmo a morte. Pólio pode provocar incapacidade de movimento dos músculos (paralisia). Isto inclui os músculos necessários para respiração e caminhada. Os braços ou pernas afetadas pela doença podem ser dolorosamente torcidos (deformados).

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

Refortrix®IPV 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® IPV não deverá ser administrada a indivíduos com alergia (hipersensibilidade) conhecida a qualquer um dos componentes da formulação ou a pessoas que anteriormente tenham demonstrado sinais de reações alérgicas (hipersensibilidade) após receber vacinas contra difteria, tétano, coqueluche ou poliomielite anteriormente. Os sinais de reação alérgica podem incluir coceira da pele, *rash*, falta de ar e inchaço do rosto e língua.

Refortrix® IPV é contraindicada a pessoas que sofreram quadro neurológico de causa desconhecida dentro dos 7 dias seguintes ao recebimento de vacina que continha pertussis. Nessas circunstâncias, a vacinação contra pertussis deverá ser suspensa, dando continuidade ao curso das vacinas contra difteria, tétano e poliomielite.

Refortrix® IPV não deverá ser administrada a pessoas que tenham sofrido complicações de natureza neurológica (para convulsões ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos, veja o item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO) após imunização anterior contra difteria e/ou tétano.

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?

A boa prática clínica recomenda que toda vacinação seja precedida de revisão da história clínica (especialmente com relação à vacinação anterior e à possível ocorrência de reações adversas) e de exame clínico.

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico deverão estar sempre disponíveis para o caso de reação anafilática rara após a aplicação da vacina.

Assim como ocorre com outras vacinas, a administração de **Refortrix® IPV** deverá ser adiada para pessoas que apresentem doença febril aguda grave. A presença de infecção leve não representa contraindicação.

Na ocorrência de qualquer uma das reações a seguir que representem relação temporal com o recebimento na infância de vacina que continha pertussis, a decisão de administrar as doses subsequentes dessas vacinas deverá ser considerada cuidadosamente:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (retal) dentro de 48 horas após a vacinação e não por qualquer outra causa identificável.
- Colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo - estado de apatia e flacidez muscular generalizada) dentro de 48 horas da vacinação.
- Choro persistente e inconsolável por período ≥ 3 horas e dentro das 48 horas após a vacinação.
- Convulsões com ou sem febre dentro dos 3 dias após a vacinação.

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, inclusive espasmos infantis ou epilepsia não controlada, é preferível postergar a imunização contra coqueluche (acelular [Pa] ou de células inteiras [Pw]) até que o quadro seja corrigido ou estabilizado. Entretanto, a decisão de administrar a vacina contra coqueluche deverá ser feita em bases individuais, após consideração cuidadosa dos riscos e benefícios.

Refortrix® IPV não deve ser, em nenhuma circunstância, aplicada por via intravascular.

Refortrix® IPV deverá ser administrada com cautela em pessoas com trombocitopenia (número baixo de plaquetas no sangue) ou distúrbio hemorrágico, uma vez que nesses pacientes pode haver sangramento após a administração intramuscular da vacina. Deve-se aplicar pressão firme sobre o sítio da injeção (sem esfregar) durante pelo menos 2 minutos.

Foram relatados muito raramente colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões após imunização de crianças com produtos que continham um ou mais dos constituintes antigênicos de **Refortrix® IPV**.

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

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

Grupos de risco

A infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não é considerada uma contra-indicação 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.

Capacidade de dirigir / Operar máquinas

Não é provável que a vacina provoque qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir veículos motorizados ou de operar máquinas. Entretanto, não dirija ou opere máquinas se não estiver se sentindo bem.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam risco específico para os seres humanos, com base em estudos convencionais da fertilidade de fêmeas de ratos e coelhos.

Gravidez

Os dados de segurança de um estudo observacional prospectivo, onde **Refortrix®** (componente dTPa de **Refortrix® IPV**) 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® IPV** pode ser considerado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Como ocorre com outras vacinas inativadas, não é esperado que os antígenos da poliomielite da vacina **Refortrix® IPV** causem prejuízo ao feto.

Dados humanos de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **Refortrix® IPV** 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® IPV** 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® IPV 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® IPV** quando administrada a mulheres em fase de amamentação. Não é conhecido se **Refortrix® IPV** é excretada no leite humano.

Refortrix® IPV só deverá ser administrada a mulheres nesse período quando as possíveis vantagens superarem os riscos potenciais.

Interações Medicamentosas

É improvável que ocorra uma interferência na resposta imune com o uso concomitante com outras vacinas inativadas e imunoglobulinas.

Quando considerado necessário **Refortrix® IPV** pode ser aplicada concomitantemente com outras vacinas ou imunoglobulinas.

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

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

Informe seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

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

Cuidados de armazenamento

Refortrix® IPV deverá ser armazenada sob refrigeração entre +2°C e +8°C.

Não congelar. Descartar se a vacina for congelada.

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

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

Refortrix® IPV é uma suspensão turva branca. Durante o armazenamento podem ser observados um depósito branco e um sobrenadante claro. Esta 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 médico ou 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 usar

Refortrix® IPV é administrada por meio de injeção intramuscular profunda, preferivelmente na região do deltoide.

Antes de ser usada, a vacina deverá estar em temperatura ambiente e ser bem agitada, para se obter uma suspensão branca turva e homogênea. Antes da administração, a vacina deverá ser inspecionada visualmente quanto a presença de qualquer material particulado e/ou a variação do aspecto físico.

Uma vez retirada do refrigerador, a vacina deve ser usada imediatamente. No entanto, dados de estabilidade indicam que a vacina é estável a temperaturas de até 21°C por 8 horas. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde em caso de desvio temporário de temperatura.

Qualquer produto não utilizado ou material perdido deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Posologia

Recomenda-se uma dose única da vacina (0,5 mL).

Refortrix® IPV pode ser administrada a partir dos 3 anos de idade e deverá ser aplicada conforme as recomendações oficiais e/ou a prática local de uso de vacinas com conteúdo reduzido de antígeno de toxoide diftérico mais toxoide tetânico em combinação com os antígenos de pertussis e poliomielite.

Refortrix® IPV 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, coqueluche e poliomielite. Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas entre um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano.

Refortrix® IPV pode ser usada no tratamento de lesões suscetíveis a infecção tetânica em pessoas que receberam previamente uma série de vacinação primária da vacina com toxoide tetânico. A imunoglobulina tetânica deverá ser administrada concomitantemente, de acordo com as recomendações oficiais.

A vacinação de repetição contra difteria, tétano, pertussis e poliomielite deverá ser realizada de acordo com as recomendações oficiais (geralmente 10 anos).

Siga a orientação do 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 caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

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

O perfil de segurança apresentado a seguir é baseado em dados obtidos a partir de estudos clínicos onde **Refortrix® IPV** foi administrada a 908 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 955 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade). As reações mais comuns após a aplicação da vacina em ambos grupos ocorreram no local da injeção (dor, vermelhidão e inchaço), foram informadas por 31,3% e 82,3% da população total envolvida. Todas as manifestações ocorreram no primeiro dia após a vacinação e se resolveram sem sequelas.

Crianças de 3 anos de idade

Nos estudos clínicos com crianças de 3 anos de idade, **Refortrix® IPV** foi coadministrado com vacinas MMR/V. Não foram gerados dados de segurança para esta população quando o **Refortrix® IPV** foi administrado isolado. No entanto, as reações adversas descritas para os outros grupos etários também podem ocorrer em crianças de 3 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): sonolência, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): anorexia, irritabilidade, dor de cabeça, febre $\geq 37,5$ °C (incluindo febre > 39 °C), reações no local da injeção (como hemorragia).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): linfadenopatia (aumento dos gânglios linfáticos – íngua), distúrbios no sono, apatia, garganta seca, diarreia, vômito, dor abdominal, náusea, fadiga.

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.

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

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): herpes oral, linfadenopatia (aumento dos gânglios linfáticos – íngua), diminuição do apetite, parestesia (formigamento), sonolência, tontura, asma, prurido (coceira), mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações), febre > 39 °C, calafrios, dor.

Coadministração com vacinas contra caxumba sarampo rubéola e varicela (MMR/V) em crianças com idade entre 3 e 6 anos

Refortrix® IPV foi coadministrado com vacinas MMR/V em 2 estudos clínicos com 406 crianças com idade entre 3 e 6 anos. Nestes estudos, a infecção de trato respiratório superior e *rash* foram reportadas comumente. Febre, irritabilidade, fadiga, perda de apetite e distúrbios gastrointestinais (incluindo diarreia e vômito) foram reportados com frequência mais alta (muito comum) quando comparado com todos os outros efeitos adversos que ocorreram com igual ou menor frequência.

As reações adversas adicionalmente notificadas durante os ensaios clínicos com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (componente dTpa de Refortrix® IPV) administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade) estão listadas a seguir:

Crianças de 4 a 9 anos de idade

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios na atenção, conjuntivite, 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): mal-estar.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, reações no local de injeção (como massa 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, síncope (desmaio), tosse, diarreia, vômito, hiperidrose (transpiração aumentada), *rash* (erupção na pele), rigidez articular, rigidez muscular, sintomas de gripe.

Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix® IPV

Indivíduos totalmente imunizados com 4 doses de DTPa seguido de **Refortrix® IPV** aos 4-8 anos de idade não demonstraram aumento reatogenicidade após a segunda dose de **Refortrix® IPV** administrada 5 anos depois.

Indivíduos a partir de 15 anos de idade sem vacinação recente para difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, que receberam a dose de **Refortrix® IPV** ou outra vacina com conteúdo reduzido de antígeno, seguido de uma dose adicional de **Refortrix® IPV** 10 anos após a última dose, não mostraram aumento na reatogenicidade.

Indivíduos que foram imunizados com 4 doses de DTPw e receberam uma dose da vacina **Refortrix®** aos 10 anos de idade apresentaram um aumento de reatogenicidade local após uma dose adicional da vacina dTpa administrada 10 anos mais tarde.

Vigilância pós-comercialização

Reação rara (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): angioedema, convulsões (com ou sem febre), urticária, inchaço extenso do membro vacinado, astenia.

Reação muito rara (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.

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: 1.0107.0282

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 - 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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/03/2018

L1113_refortrix ipv_sus inj_GDS09

