



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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):

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

Antígeno *Bordetella Pertussis*
Toxoide 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 injetáveis.

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).

Refortrix® também é indicado para proteção passiva contra coqueluche no início da infância após a imunização materna durante a gravidez (ver item Posologia, Advertências e Precauções - Gravidez e Características Farmacológicas).

O uso de **Refortrix®** deve ser conforme as recomendações oficiais.

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:			
- Toxoide 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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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%.

Proteção passiva contra coqueluche em bebês (abaixo de 3 meses de idade) nascidos de mães vacinadas durante a gravidez

Em um estudo randomizado, cruzado e controlado por placebo, foi demonstrado durante o parto concentrações mais altas de anticorpos contra coqueluche no sangue do cordão umbilical de bebês nascidos de mães vacinadas com **Refortrix®** durante o terceiro trimestre de gravidez (grupo dTpa - N = 291) versus placebo (grupo controle - N = 292). As concentrações médias geométricas do cordão umbilical para os anticorpos contra os antígenos da coqueluche PT, FHA e PRN foram 46,9, 366,1 e 301,8 UI/ml no grupo dTpa e 5,5, 22,7 e 14,6 UI/ml no grupo placebo. As concentrações de anticorpos contra os antígenos de pertussis PT, FHA e PRN foram respectivamente 8, 16 e 21 vezes mais elevadas no sangue do cordão umbilical de bebês nascidos de mães vacinadas versus controle. Esses títulos de anticorpos podem fornecer proteção passiva contra coqueluche, como demonstrado por estudos observacionais de eficácia.

Imunogenicidade em bebês e crianças pequenas nascidas de mães vacinadas durante a gravidez

A imunogenicidade de **Infanrix® Hexa** (vacina conjugada de difteria, tétano, pertussis, hepatite B, poliovírus inativado, *Haemophilus influenzae* tipo b) em bebês e crianças nascidas de mães saudáveis vacinadas com **Refortrix®** durante as semanas 27-36 de gravidez foi avaliada em dois estudos clínicos.

Infanrix® Hexa foi coadministrada com vacina pneumocócica conjugada 13-valente em crianças durante a vacinação primária (n = 268); e para os mesmos bebês/crianças de 11 a 18 meses como dose de reforço (n = 229).

Os dados imunológicos pós-vacinação primária e de reforço não mostraram interferência clinicamente relevante da vacinação materna com **Refortrix®** nas respostas de bebês e crianças à difteria, tétano, hepatite B, poliovírus inativado, *Haemophilus influenzae* tipo b ou antígenos pneumocócicos.

Baixas concentrações de anticorpos contra antígenos de coqueluche após a vacinação primária (PT, FHA e PRN) e após a dose de reforço (PT, FHA) foram observadas em bebês e crianças nascidas de mães vacinadas com **Refortrix®** durante a gravidez. Os aumentos nas concentrações de anticorpos anti-pertussis antes da dose de reforço a 1 mês após a dose de reforço estavam na mesma faixa para bebês e crianças nascidas de mães vacinadas com **Refortrix®** ou com placebo, demonstrando uma preparação eficaz do sistema imunológico. Na ausência de correlação desses dados com a proteção contra a coqueluche, a relevância clínica dessas observações ainda precisa ser totalmente compreendida. No entanto, os dados epidemiológicos atuais sobre a coqueluche após a implementação da imunização materna om **Refortrix®** não sugerem qualquer relevância clínica desta interferência imunológica.

Efetividade na proteção contra coqueluche em crianças nascidas de mães que foram vacinadas durante a gravidez

A efetividade da vacina (VE) **Refortrix®** e **Refortrix IPV®** foi avaliada em três estudos observacionais, no Reino Unido, Espanha e Austrália. A vacina foi utilizada durante o terceiro trimestre de gravidez para proteger crianças abaixo de 3 meses de idade contra coqueluche, como parte de um programa de vacinação materna.

Detalhes de cada desenho do estudo e resultados estão fornecidos na tabela abaixo.

A efetividade da vacina contra coqueluche para crianças abaixo de 3 meses de idade nascidas de mães vacinadas durante o terceiro trimestre de gravidez com **Refortrix®/Refortrix® IPV**:

Local do estudo	Vacina	Desenho do estudo	Efetividade da vacinação
Reino Unido	Refortrix® IPV	Retrospectivo, método de triagem	88% (95% CI: 79, 93)
Espanha	Refortrix®	Prospectivo, caso controle combinado	90.9% (95% CI: 56.6, 98.1)
Austrália	Refortrix®	Prospectivo, caso controle combinado	69% (95% CI: 13, 89)

CI: intervalo de confiança

Se a vacinação materna ocorrer dentro de 2 semanas antes do parto, a efetividade da vacina na criança pode ser menor do que apresentado na tabela.

Persistência da resposta imune

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 Toxóide de Pertussis Hemaglutinina Filamentosa Pertactina	≥ 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®** administrada 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 todos 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 toxóides 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.

Resposta imune e perfil de segurança em pacientes em tratamento ativo contra doenças obstrutivas das vias aéreas

A segurança e a imunogenicidade de **Refortrix®** foram avaliadas em um estudo descritivo de metanálise combinando dados de 222 indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos de idade vacinados com **Refortrix®** enquanto em tratamento ativo contra doenças obstrutivas das vias aéreas como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Um mês após a vacinação com **Refortrix®**, a resposta imune contra os antígenos da difteria e tétano em termos de taxas soroprotetores (≥ 0.1 IU/mL) foram respectivamente 89,0% e 97,2%, e contra o toxóide pertussis em termos de taxas de reforço foram de 78,3%, 96,1% e 92,2% contra toxóide pertussis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN), respectivamente.

Esses resultados são consistentes com as respostas obtidas na população adulta em geral e com um perfil de segurança semelhante.

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®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 ensaio clínico randomizado controlado (341 resultados de gravidez) e de um estudo observacional prospectivo (793 resultados de gravidez), onde **Refortrix®** foi administrada em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre não demonstraram efeitos adversos relacionados à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Dados de segurança de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez não estão disponíveis.



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Dados de vigilância pós-comercialização, onde as mulheres grávidas que foram expostas à **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** no segundo ou no terceiro trimestre não mostraram efeito adverso relacionado à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Refortrix® pode ser administrada durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez conforme as recomendações oficiais.

Para dados relacionados à prevenção da coqueluche em crianças nascidas de mães que foram vacinadas durante a gravidez, ver seção Resultados de Eficácia.

Assim como em outras vacinas inativadas, não é esperado que a vacinação com **Refortrix®** cause danos ao feto em qualquer trimestre da gravidez.

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

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

Refortrix® pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: vacinas sazonais inativadas da gripe sem adjuvante e vacinas dos sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y (MenACWY) conjugadas. Os dados não mostraram nenhuma interferência clinicamente relevante da resposta do anticorpo a cada um dos antígenos da vacina.

Dados clínicos da coadministração de **Refortrix®** com a vacina influenza trivalente inativada em indivíduos entre 19 e 64 anos de idade demonstraram que a resposta imune ao tétano, difteria, toxoide pertussis (PT) e antígenos da influenza não foi afetada. Concentrações médias geométricas (GMCs) mais baixas foram observadas para os antígenos hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN); no entanto, esses dados não sugerem interferência clinicamente relevante. Nenhuma diferença foi observada em uma coorte exploratória predefinida quando as vacinas foram administradas concomitantemente ou separadamente em indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Dados clínicos da coadministração de **Refortrix®** com a vacina conjugada MenACWY em indivíduos de 9 a 25 anos de idade demonstraram que a resposta imune ao tétano, difteria e antígenos meningocócicos não foi afetada. Concentrações médias geométricas (GMCs) mais baixas foram observadas para os antígenos pertussis; no entanto, esses dados não sugerem interferência clinicamente relevante.

É improvável que o uso concomitante de **Refortrix®** com outras vacinas inativadas e com imunoglobulina resulte em interferência clinicamente relevante nas respostas imunes.

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

Prazo de validade

48 meses

Cuidados de armazenamento

Armazenar no refrigerador (2°C-8°C)

Não congelar. Descartar a vacina se for congelada.

Proteger da luz.

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.



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 gestantes durante o segundo ou terceiro trimestre conforme as recomendações oficiais (ver item Indicação, Advertências e Precauções - Gravidez e Características Farmacológicas).

Refortrix® também 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 não deve ser utilizada.

Uma vez retirada do refrigerador, a vacina deve ser usada imediatamente.

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.



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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.

Após a administração de vacinas contendo toxoide tetânico, houve relatos muito raros de reações adversas no sistema nervoso central ou periférico, incluindo paralisia ascendente ou mesmo paralisia respiratória (por exemplo, síndrome de Guillain-Barré).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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: 1.0107.0161

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ N° 12108

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.



L1856_refortrix_sus_inj_GDS15

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/12/2022.



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Paciente

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):

Toxoide diftérico ¹	não menos que 2 Unidades Internacionais (UI)
Toxoide tetânico ¹	não menos que 20 Unidades Internacionais (UI)
Antígeno <i>Bordetella Pertussis</i>	
Toxoide pertussis ¹	8 mcg
Hemaglutinina filamentos 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 injetáveis.

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.

Refortrix® também é indicado para proteção passiva contra coqueluche no início da infância após a imunização materna durante a gravidez (ver item Posologia, Advertências e Precauções - Gravidez e Características Farmacológicas).

O uso de **Refortrix®** deve ser conforme as recomendações oficiais.

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 contém 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.



Refortrix[®]

Modelo de texto de bula – Paciente

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.

O uso de **Refortrix[®]** durante a gravidez ajudará a proteger seu bebê contra a tosse comprida (coqueluche) nos primeiros meses de vida antes dele iniciar a vacinação primária (imunização primária).

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 hiporresponsivos, 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.

Modelo de texto de bula – Paciente

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 ensaio clínico (341 resultados de gravidez) e de um estudo observacional, prospectivo (793 resultados de gravidez), onde **Refortrix®** foi administrada em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre não demonstraram efeito adverso relacionados à vacina na gravidez ou na saúde do recém-nascido.

Dados de segurança de estudos clínicos sobre o uso de **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez não estão disponíveis.

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.

Refortrix® pode ser administrada durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez conforme as recomendações oficiais.

Assim como em outras vacinas inativadas, não é esperado que a vacinação com **Refortrix®** cause danos ao feto em qualquer trimestre da gravidez.

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

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.



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Paciente

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 imunossupressores 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 armazenamento

Armazenar no refrigerador (2°C-8°C)

Não congelar. Descartar a vacina se for congelada.

Proteger da luz.

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 toxoide tetânico. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada concomitantemente, conforme recomendações oficiais.

Refortrix® pode ser administrada durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez conforme as recomendações oficiais

Modo de usar

Refortrix® é para injeção intramuscular profunda, preferencialmente na região deltoide (ver o item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

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



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Paciente

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 não deve ser utilizada.

Uma vez retirada do refrigerador, a vacina deve ser usada imediatamente.

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.



Refortrix®

Modelo de texto de bula – Paciente

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).

Após a administração de vacinas contendo toxoide tetânico, houve relatos muito raros de reações adversas no sistema nervoso central ou periférico, incluindo paralisia ascendente ou mesmo paralisia respiratória (por exemplo, síndrome de Guillain-Barré).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES 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.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ N° 12108

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.



L1856_refortrix_sus_inj_GDS15

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/12/2022.