

# **Vacina influenza tríplice (subunitária, inativada) 2017**

Novartis Biociências S.A.

Suspensão injetável

15 µg de HA/0,5 mL

**Texto de Bula:****VACINA INFLUENZA TRIVALENTE (SUBUNITÁRIA, INATIVADA) 2015****I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****NOME COMERCIAL:**

Vacina influenza trivalente (subunitária, inativada) **2015**

**DENOMINAÇÃO GENÉRICA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS:**

Vacina influenza trivalente (subunitária, inativada)

**APRESENTAÇÕES**

Seringa preenchida com uma dose de 0,5 mL de suspensão injetável.

Cartuchos com 1 seringa preenchida e cartuchos com 10 seringas preenchidas.

**SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA PROFUNDA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE****FORMA FARMACÊUTICA:**

Suspensão injetável.

Volume líquido: 0,5 mL.

**COMPOSIÇÃO**

Cada dose de 0,5 mL da suspensão injetável contém:

**Ingredientes ativos:** Antígenos de superfície (hemaglutinina e neuraminidase) do vírus influenza, propagados em ovos fertilizados de galinhas saudáveis de granja, das seguintes cepas:

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 – [cepa análoga: (A/California/7/2009, NYMC X-181)].....15 µg de HA\*

A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) – [cepa análoga: (A/Switzerland/9715293/2013, NIB-88)].....15 µg de HA\*

B/Phuket/3073/2013 – [cepa análoga: (B/Brisbane/9/2014, tipo selvagem)].....15 µg de HA\*

\* Hemaglutinina viral por dose de 0,5 mL.

A composição da vacina segue a recomendação da Organização Mundial da Saúde para o Hemisfério Sul para o ano 2015.

**Excipientes:**

cloreto de sódio; cloreto de potássio; fosfato de potássio monobásico; fosfato de sódio dibásico di-hidratado; cloreto de magnésio hexa-hidratado; cloreto de cálcio di-hidratado e

água para injetáveis.

A vacina influenza trivalente (subunitária, inativada) pode conter resíduos das seguintes substâncias: ovos, proteínas de galinha, canamicina e sulfato de neomicina, formaldeído, brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), polissorbato 80 e sulfato de bário.

Esta vacina não contém tiomersal ou outra substância conservante.

Esta vacina não contém mais do que 0,2 µg de ovalbumina por dose de 0,5 mL e 0,1 µg de ovalbumina por dose de 0,25 mL.

### **III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

A **vacina influenza trivalente (subunitária, inativada)** é indicada para a profilaxia da influenza.

A vacina é recomendada para crianças a partir de 6 (seis) meses de idade e adultos sem limite de idade, principalmente para aqueles com risco aumentado de complicações associadas à influenza.

Segundo as orientações do Ministério da Saúde brasileiro, a vacinação anual é recomendada para idosos a partir dos 60 anos, e, para pessoas a partir dos 6 (seis) meses de vida com as seguintes condições de risco:

- HIV/AIDS;
- Transplantados de órgãos sólidos e medula óssea;
- Doadores de órgãos sólidos e medula óssea devidamente cadastrados nos programas de doação;
- Imunodeficiências congênitas;
- Imunodepressão devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
- Cuidadores domiciliares de imunodeprimidos;
- Cardiopatias crônicas;
- Pneumopatias crônicas;
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- Diabetes mellitus;
- Fibrose cística;
- Trissomias;
- Implante coclear;
- Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico;
- Nefropatia crônica / síndrome nefrótica;
- Asma;
- Hepatopatias crônicas.

A vacinação anual é também recomendada a todos os profissionais de saúde.

A vacina pode ser utilizada também em todas as pessoas com idade igual ou superior a 6 (seis) meses que desejem reduzir o risco de contrair influenza e suas complicações.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crianças de 6 meses a 35 meses de idade

Dados de segurança e imunogenicidade referentes à população pediátrica (6 meses a 35 meses de idade) são provenientes de um estudo clínico controlado por substância ativa, realizado na estação de gripe de 2005/2006 no Hemisfério Norte, em crianças previamente não imunizadas, que receberam duas doses de 0,25 mL da vacina (7,5µg HA/cepa influenza) com um intervalo de 4 semanas.

Resultados de segurança provenientes dos eventos adversos solicitados locais (local da injeção) e sistêmicos são apresentados abaixo. Os eventos adversos solicitados locais e sistêmicos relatados e mais frequentemente observados foram sensibilidade e irritabilidade, respectivamente (Tabela 1). Os eventos adversos solicitados locais foram de curta duração, geralmente com intensidade leve ou moderada, sendo que poucos eventos adversos locais foram relatados como graves (1% dos participantes ou menos).

**Tabela 1: Percentuais de Crianças Jovens com Eventos Adversos Solicitados após cada Imunização**

Tipo de Evento Adverso Solicitado	Percentuais de Indivíduos	
	1ª dose da vacina	2ª dose da vacina
	N=93	N=89
<b>Local</b>		
Equimose	2	0
Eritema	9	4
Enduração	0	1
Inchaço	0	1
Sensibilidade	19	17
<b>Sistêmico</b>		
Alteração nos hábitos alimentares	10	9
Sonolência	10	9
Irritabilidade	25	15
Choro incomum	4	3
Vômito	1	0
Diarreia	2	6
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2

Os resultados de imunogenicidade provenientes do teste de IH (Inibição da Hemaglutinação) são apresentados na Tabela 2. Os títulos de anticorpos IH para cada cepa influenza na 7ª formulação da vacina foram avaliados em soros obtidos 21 dias após a administração da segunda dose (dia 50).

**Tabela 2: Respostas de Anticorpos Inibidores da Hemaglutinação em Crianças Jovens após Duas Doses da Vacina (População por Protocolo)**

	A/H1N1	A/H3N2	B
Percentuais de indivíduos com título de IH $\geq 1:40$ de soroproteção (Intervalo de Confiança a 95%)	43% (32-55)	76% (65-85)	28% (18-39)
Percentuais de indivíduos com soroconversão ou aumento significativo <sup>a</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	43% (32-55)	76% (65-85)	28% (18-39)
Relação Geométrica Média <sup>b</sup>	4,66 (3,68-5,9)	11 (9,02-14)	3,05 (2,42-3,84)

<sup>a</sup>Soroconversão = indivíduos com um título de IH pré-vacinação (valor basal)  $< 1:10$  e título de IH pós-vacinação  $\geq 1:40$ ; Aumento Significativo = indivíduos com um título de IH pré-vacinação  $\geq 1:10$  e aumento de  $\geq 4$  vezes no título de anticorpos IH pós-vacinação.

<sup>b</sup>Relação do título geométrico médio Dia 50 (pós-vacinação)/Dia 1 (pré-vacinação).

Adultos entre 18 e 49 anos de idade

Um estudo clínico controlado, multinacional, randomizado, observador-cego foi realizado para avaliar a eficácia clínica e a segurança da vacina influenza durante a estação de gripe de 2007-2008 no Hemisfério Norte, em adultos de 18 a 49 anos de idade. Todos os eventos adversos solicitados locais (local da injeção) e sistêmicos foram coletados de indivíduos que completaram o diário de sintomas por sete dias após a imunização.

Os dados de segurança são apresentados na Tabela 3:

**Tabela 3: Percentuais de Adultos (18 a 49 anos de idade) com Eventos Adversos Solicitados após a Imunização**

	Percentual de Indivíduos com Reações Adversas	
	Vacina Influenza N=3669	Placebo N=3894
<b>Reações Adversas Locais</b>		
<b>Dor</b>	<b>24</b>	<b>10</b>
<b>Enduração</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>Inchaço</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<b>Eritema</b>	<b>13</b>	<b>10</b>
<b>Equimose</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Reações Adversas Sistêmicas</b>		
<b>Dor de Cabeça</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>Mialgia</b>	<b>10</b>	<b>7</b>
<b>Mal-estar</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Fadiga</b>	<b>11</b>	<b>10</b>

Calafrios	6	6
Artralgia	3	3
Sudorese	3	3
Febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	<1	<1

A eficácia da vacina influenza foi avaliada pela prevenção da doença gripal sintomática confirmada por cultura, causada pelas cepas do vírus semelhantes às da vacina em relação ao placebo. Os casos de influenza foram identificados pela vigilância ativa e passiva da doença semelhante à gripe (*Influenza-like Illness – ILI*). A ILI foi definida de acordo com a definição de caso dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (*Centers of Disease Control and Prevention – CDC*), ou seja, febre (temperatura oral  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) e tosse ou dor de garganta. Após um episódio de ILI, amostras de swabs obtidas do nariz e garganta foram coletadas para análise. A eficácia da vacina foi calculada contra as cepas antigenicamente semelhantes àsquelas presentes na vacina, contra todas as cepas influenza e contra todos os subtipos individuais de influenza. Os dados são apresentados nas Tabelas 4 e 5.

**Tabela 4: Eficácia Geral da Vacina contra a Influenza confirmada por Cultura (população com intenção de tratar modificada)**

	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Taxa de Ataque %	Eficácia da Vacina <sup>1</sup>	
				%	LL <sup>4</sup> 97,5% IC
<b>Cepas Antigenicamente Combinadas</b>					
Vacina Influenza	3638	9	0,25	78,4	52,1
Placebo	3843	44	1,14	--	--
<b>Influenza Total Confirmada por Cultura</b>					
Vacina Influenza	3638	49	1,35	63,0	46,7
Placebo	3843	140	3,64	--	--

<sup>1</sup>Intervalos de confiança simultâneos unilaterais a 97,5% para a eficácia da vacina influenza em relação ao placebo, em todas as 3 cepas influenza, com base na pontuação dos intervalos de confiança corrigidos por Sidak para os dois riscos relativos. Eficácia da vacina =  $(1 - \text{Risco Relativo}) \times 100\%$ .

<sup>2</sup>N = número de indivíduos na população por protocolo para eficácia.

<sup>3</sup>n = número de indivíduos com influenza;

<sup>4</sup>LL = limite inferior do IC unilateral a 97,5%.

**Tabela 5: Eficácia da Vacina Influenza versus Placebo contra Influenza confirmada por Cultura por Subtipo de Influenza**

	Vacina Influenza (N=3638)		Placebo (N=3843)		Eficácia da Vacina <sup>1</sup>	
	Taxa de Ataque	N.º de indivíduos com Influenza	Taxa de Ataque	N.º de indivíduos com Influenza	%	Limite Inferior do IC unilateral a 97,5%
<b>Cepas Antigenicamente Combinadas</b>						
A/H3N2 <sup>2</sup>	0,03%	1	0	0	--	--
A/H1N1	0,22%	8	1,12%	43	80,3	54,7
B <sup>2</sup>	0	0	0,03%	1	--	--
<b>Influenza Total Confirmada por Cultura</b>						
A/H3N2	0,33%	12	0,65%	25	49,3	-9,0

A/H1N1	0,27%	10	1,48%	57	81,5	60,9
B	0,74%	27	1,59%	61	53,2	22,2

<sup>1</sup>Intervalos de confiança simultâneos unilaterais a 97,5% para a eficácia da vacina referente a cada vacina influenza em relação ao placebo, com base na pontuação dos intervalos de confiança corrigidos por Sidak para os dois riscos relativos. Eficácia da vacina = (1 – Risco Relativo) x 100%. <sup>2</sup>Houve poucos casos de influenza devido a cepas combinadas H3N2 ou B da vacina para avaliar adequadamente a eficácia da vacina.

As respostas de anticorpos à vacina, avaliadas pelo teste de IH, 21 dias após uma única imunização em uma subpopulação de indivíduos neste estudo, são apresentadas na Tabela 6. As respostas de imunogenicidade nesta população de adultos foram avaliadas de acordo com os critérios de imunogenicidade do CHMP (CPMP/BWP/214/96). A Tabela 6 demonstra que todos os três critérios de imunogenicidade foram atendidos para todas as três cepas influenza, após a imunização com a vacina influenza.

**Tabela 6: Respostas de Anticorpos séricos IH em Adultos 21 Dias Após a Imunização com a Vacina Influenza**

	A/H1N1	A/H3N2	B
Percentuais de indivíduos com título de IH $\geq 1:40$ <sup>1</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	<b>98%</b> (97-99)	<b>99%</b> (98-100)	<b>92%</b> (90-94)
Percentuais de indivíduos com soroconversão ou aumento significativo <sup>2</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	<b>75%</b> (71-78)	<b>68%</b> (64-71)	<b>68%</b> (65-72)
Relação Geométrica Média <sup>3</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	<b>14</b> (12-16)	<b>8,68</b> (7,74-9,73)	<b>9,41</b> (8,45-10)

**Negrito** = critérios do CHMP [Comitê para Medicamentos de Uso Humano] atendidos.

<sup>1</sup>O critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se > 70% dos indivíduos demonstrarem um título de IH pós-vacinação  $\geq 1:40$  para cada cepa influenza.

<sup>2</sup>Taxa de Soroconversão = porcentagem de indivíduos com um título de IH pré-vacinação < 1:10 e um título de IH pós-vacinação > 1:40 ou um título de IH pré-vacinação > 1:10 e pelo menos um aumento de quatro vezes no título de anticorpos IH pós-vacinação; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido para cada cepa influenza se > 40% dos indivíduos demonstrarem soroconversão ou aumento significativo no título de IH.

<sup>3</sup>GMR = Relação Geométrica Média; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido para cada cepa influenza se a GMR do pós-vacinação à pré-vacinação for maior que 2,5 neste grupo etário.

Adultos de 18 a 60 anos de idade e idosos (61 anos de idade ou mais)

Um total de 126 indivíduos foram incluídos em um estudo clínico com a vacina influenza 2013/2014 no Hemisfério Norte. (A vacina influenza 2013/2014 do Hemisfério Norte é idêntica à vacina influenza 2014 do Hemisfério Sul) Desses indivíduos, 125 foram incluídos na análise de segurança (62 adultos e 63 idosos). Um indivíduo retirou-se do estudo após a visita 1.

Em adultos, os eventos adversos solicitados mais comuns (relatados por mais de 10% dos indivíduos) foram dor, enduração e eritema no local da injeção, seguidos por fadiga. Todos os outros eventos adversos solicitados foram relatados por não mais de 8% dos adultos (Tabela 7).

Em indivíduos idosos, os eventos adversos solicitados mais comuns (relatados por mais de 10% dos indivíduos) foram dor, enduração e eritema no local da injeção e fadiga. Todos os outros eventos adversos solicitados foram relatados por não mais de 6% dos indivíduos idosos (Tabela 7).

Os percentuais de indivíduos com reações locais e sistêmicas são fornecidos abaixo:

**Tabela 7: Percentuais de Adultos de 18 a 60 anos de Idade e Idosos (61 anos de idade ou mais) com Eventos Adversos Solicitados após a Imunização**

		Número (%) de Indivíduos com Reações Locais e Sistêmicas		
		18-60	≥ 61	TOTAL
		Anos de Idade	Anos de Idade	
		N=62	N=63	N=125
Equimose (mm)	Qualquer intensidade	4	1	5
	> 50 mm (intensa)	0	1	1
Eritema (mm)	Qualquer intensidade	10	8	18
	> 50 mm (intensa)	1	1	2
Enduração (mm)	Qualquer intensidade	13	9	22
	> 50 mm (intensa)	0	0	0
Dor	Qualquer intensidade	34	12	46
	Intensa	0	0	0
Calafrios / Tremores	Qualquer intensidade	0	0	0
	Intensos	0	0	0
Mal-estar	Qualquer intensidade	2	4	6
	Intenso	0	0	0
Mialgia	Qualquer intensidade	1	1	2
	Intensa	0	0	0
Artralgia	Qualquer intensidade	0	1	1
	Intensa	0	0	0



Dor de cabeça	Qualquer intensidade	5	3	8
	Intensa	0	0	0
Fadiga	Qualquer intensidade	15	8	23
	Intensa	0	0	0
Febre (Temp. $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	Presente	0	0	0

As respostas de anticorpos à vacina avaliadas pelo teste de Hemólise Radial Simples (HRS), 21 dias após uma única imunização em adultos não idosos, são apresentadas na Tabela 8. As respostas de imunogenicidade nesta população de adultos foram avaliadas de acordo com os critérios de imunogenicidade do CHMP (CPMP/BWP/214/96). Em adultos, a Tabela 8 demonstra que todos os 3 critérios do CHMP foram atendidos contra as cepas A/H1N1 e A/H3N2 da vacina. Contra a cepa B da vacina, dois critérios foram atendidos: o percentual de indivíduos com soroconversão ou significativo aumento e o percentual de indivíduos com área HRS  $\geq 25 \text{ mm}^2$ ; o critério de GMR ( $> 2,5$ ) não foi atendido contra a cepa B. As análises de imunogenicidade foram baseadas no conjunto por protocolo (PPS – Per Protocol Set). O PPS incluiu indivíduos que receberam corretamente a vacina do estudo e não apresentaram desvios significativos ao protocolo conforme definido antes da análise. Na coorte de idade entre 18 a  $\leq 60$  anos, dois indivíduos foram excluídos do PPS devido a desvios significativos ao protocolo.

**Tabela 8: Respostas de Anticorpos Séricos avaliadas por HRS em Adultos de 18 a 60 anos de idade, 21 dias após a Imunização com a Vacina Influenza**

	A/H1N1	A/H3N2	B
Percentuais de indivíduos com área HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$ <sup>1</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	100% (94-100)	92% (82-97)	92% (82-92)
Percentuais de indivíduos com soroconversão ou aumento significativo <sup>2</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	69% (56-80)	70% (57-81)	70% (57-81)
Relação Geométrica Média <sup>3</sup> (Intervalo de Confiança a 95%)	3,41 (2,51-4,63)	3,07 (2,45-3,85)	2,06 (1,75-2,42)

**Negrito** = critérios de imunogenicidade do CHMP [Comitê para Medicamentos de Uso Humano] atendidos.

<sup>1</sup> HRS = Hemólise Radial Simples; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se  $> 70\%$  dos indivíduos demonstrarem área HRS  $\geq 25 \text{ mm}^2$  para cada cepa influenza.

<sup>2</sup> Soroconversão ou aumento significativo: proporção de indivíduos com soroconversão ou aumento significativo; Soroconversão: proporção de indivíduos com amostra de soro negativo pré-vacinação e área de soro pós-vacinação  $\geq 25 \text{ mm}^2$ ; Aumento significativo: proporção de indivíduos com pelo menos 50% de aumento na área em relação ao soro positivo pré-vacinação; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se  $> 40\%$  dos indivíduos demonstrarem soroconversão ou aumento significativo para cada cepa influenza.

<sup>3</sup> GMR = Relação Geométrica Média; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se a GMR for  $> 2,5$ .

As respostas de anticorpos à vacina avaliadas pelo teste de Hemólise Radial Simples (HRS), 21 dias após uma única imunização em idosos, são apresentadas na Tabela 9. Em pacientes idosos, a Tabela 9 demonstra que dois critérios foram atendidos contra as cepas A/H1N1, A/H3N2. Contra a cepa B, o critério de percentual de indivíduos com área HRS  $\geq 25 \text{ mm}^2$  foi atendido e para o critério de percentual de indivíduos com soroconversão ou significativo aumento, 19 dos 63 indivíduos apresentaram soroconversão ou significativo aumento (30,15%), portanto, o critério foi atendido. O critério de GMR ( $>2,0$ ) não foi atendido contra as cepas A/H1N1, A/H3N2 e B da vacina.

**Tabela 9: Respostas de Anticorpos Séricos avaliadas por HRS em Idosos, 21 dias após a Imunização com a Vacina Influenza**

	A/H1N1	A/H3N2	B
Percentuais de indivíduos com área HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$ <sup>1</sup> (95% de Intervalo de Confiança)	78% (66-87)	78% (66-87)	89% (78-95)
Percentuais de indivíduos com soroconversão ou aumento significativo <sup>2</sup> (95% de Intervalo de Confiança)	49% (36-62)	43% (30-56)	30% (19-43)
Relação Geométrica Média <sup>3</sup> (95% de Intervalo de Confiança)	1,85 (1,52-2,25)	1,74 (1,46-2,08)	1,49 (1,29-1,73)

**Negrito** = critérios de imunogenicidade do CHMP [Comitê para Medicamentos de Uso Humano] atendidos.

<sup>1</sup>HRS = Hemólise Radial Simples; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se  $> 60\%$  dos indivíduos demonstrarem área HRS  $\geq 25 \text{ mm}^2$  para cada cepa influenza.

<sup>2</sup>Soroconversão ou aumento significativo: proporção de indivíduos com soroconversão ou aumento significativo; Soroconversão: proporção de indivíduos com amostra de soro negativo pré-vacinação e área de soro pós-vacinação  $\geq 25 \text{ mm}^2$ ; Aumento significativo: proporção de indivíduos com pelo menos 50% de aumento na área em relação ao soro positivo pré-vacinação; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se  $> 30\%$  dos indivíduos demonstrarem soroconversão ou aumento significativo para cada cepa influenza.

<sup>3</sup>GMR = Relação Geométrica Média; o critério de imunogenicidade do CHMP é atendido neste grupo etário se a GMR for  $> 2,0$ .

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina influenza trivalente (subunitária, inativada)** é uma suspensão clara contendo antígenos de superfície do *Myxovirus influenzae* (hemaglutinina e neuraminidase) de três cepas, cuja composição é atualizada a cada ano, em função de dados epidemiológicos e segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o Hemisfério Sul.

Estudos clínicos demonstraram que a maioria dos indivíduos vacinados produzem anticorpos que conferem proteção contra os tipos designados de vírus influenza.

#### Farmacologia

## **Farmacodinâmica**

Grupo farmacoterapêutico: vacina influenza, Código ATC: J07BB02.

A obtenção de títulos protetores de anticorpos geralmente ocorre de 2 a 3 semanas após a aplicação. A duração da proteção a cepas análogas às da vacina ou muito semelhantes varia, mas é de 06 (seis) meses a 1 ano.

## **Farmacocinética**

Não se aplica.

## **Outras observações**

Esta vacina oferece proteção somente contra influenza. A vacina não protege contra doenças semelhantes à influenza que não foram causadas pelo *Myxovirus influenzae* (vírus influenza).

**A vacina não contém conservantes.**

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pessoas com alergia verdadeira às proteínas do ovo, isto é, que tenham apresentado uma reação anafilática após a ingestão de ovo; hipersensibilidade aos componentes da vacina, seus excipientes, substâncias residuais ou proteínas de galinha, tais como ovalbumina.

Esta vacina pode conter resíduos das seguintes substâncias: canamicina e sulfato de neomicina, formaldeído, brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), polissorbato 80 e sulfato de bário.

A vacinação deve ser adiada no caso de doença febril ou infecção aguda.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A vacina não pode ser aplicada em nenhuma circunstância por via intravascular.

Como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamentos médicos devem estar sempre facilmente disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse, podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item **9. Reação Adversas**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

A resposta à vacina pode ser reduzida na vigência de doença ou tratamento que leve ao comprometimento imunológico.

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não deve ser misturada com outros produtos farmacêuticos.

### **Uso durante gravidez e lactação**

Gravidez: Categoria B

Os dados limitados sobre o uso em gestantes não indicam efeito adverso sobre o feto e a gestação.

**A utilização dessa vacina pode ser considerada a partir do segundo trimestre da gravidez. Para gestantes com condições clínicas que predisponham a complicações na eventualidade de contraírem influenza, a vacinação é recomendada, independentemente do período de gestação.**

Esta vacina pode ser usada durante a lactação.

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

### **Impacto na habilidade de dirigir ou utilizar maquinário**

A probabilidade de a vacina comprometer a habilidade de dirigir ou utilizar maquinário é mínima.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não é necessário intervalo para administração de outras vacinas. Deve ser lembrado que os eventos adversos podem ser intensificados. A vacina pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas, desde que em locais anatômicos diferentes.

A resposta à vacina pode ser reduzida na vigência de doença ou tratamento que leve ao comprometimento imunológico.

A **vacina influenza trivalente (subunitária, inativada)** pode determinar resultados falso-positivos aos testes do tipo ELISA para o diagnóstico do HIV-1, vírus da hepatite C e HTLV-1. Nestes casos, o teste Western Blot esclarece a reação falso-positiva do teste ELISA. As reações falso-positivas transitórias podem ser devidas à resposta de anticorpos do tipo IgM induzidos pela vacina.

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

A vacina deve ser armazenada e transportada sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), protegida da luz. Não deve ser colocada no congelador ou freezer; o congelamento é estritamente contraindicado.

A seringa contendo a vacina deve ser mantida em seu invólucro e protegida da luz.

### **Prazo de validade**

Desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas, o prazo de validade da

vacina é de 01 ano a partir da data de fabricação.

A vacina é uma suspensão injetável em uma seringa preenchida que apresenta-se como um líquido claro.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

- Crianças de 6 a 35 meses de idade não vacinadas previamente: 2 doses de 0,25 mL, com um mês de intervalo entre as doses. Para crianças vacinadas anteriormente, uma única dose é suficiente.

- Crianças de 3 a 8 anos de idade não vacinadas previamente: 2 doses de 0,5 mL, com um mês de intervalo entre as doses. Para crianças vacinadas anteriormente, uma única dose é suficiente.

- Adultos e crianças a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5 mL.

Não é necessário intervalo para administração de outras vacinas.

A vacina pode ser aplicada simultaneamente a outras vacinas, desde que em locais anatômicos diferentes.

Idealmente, a vacina deve ser administrada de preferência no período que antecede o aumento da circulação do vírus influenza, no início do outono. No entanto, a vacinação em outros períodos pode ser indicada dependendo da situação epidemiológica e local.

A vacinação anual é recomendada.

### **Via de administração, local e cuidados na aplicação**

A administração deve ser feita preferencialmente por via intramuscular, podendo ser feita por via subcutânea profunda. Não deve ser aplicada em nenhuma circunstância por via intravascular.

### **Cuidados na administração**

Esta vacina deve ser administrada somente por um profissional de saúde habilitado.

A vacina deve estar na temperatura ambiente antes da aplicação.

A suspensão da vacina deve ser agitada antes da aplicação. A solução injetável apresenta-se como um líquido claro. Antes da administração, inspecione a vacina quanto à presença de partículas ou descoloração, sempre que a suspensão e o recipiente permitirem. Se houver qualquer uma dessas condições, não use o conteúdo.

A vacina deve ser aplicada por via intramuscular, de preferência no músculo deltoide, em

crianças maiores de 2 anos e adultos; na região do vasto lateral da coxa em crianças menores de 2 anos; ou por via subcutânea profunda.

Se for necessária a administração de uma dose de 0,25 mL para crianças utilizando a seringa com uma dose de 0,5 mL, inicialmente deve-se descartar metade do conteúdo até a marca correspondente (um traço preto pequeno na seringa) e, posteriormente, aplicar o volume remanescente de 0,25 mL.

Todos os produtos não utilizados ou material residual devem ser descartados, de acordo com a legislação local.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O médico deve ser informado caso seja observada alguma reação adversa.

### **Reações Adversas observadas em estudos clínicos**

A segurança das vacinas trivalentes inativadas de influenza é avaliada em ensaios abertos, não controlados realizados como exigência da atualização anual. Estes ensaios incluem pelo menos 50 adultos com idade de 18 a 60 anos e pelo menos 50 adultos com idade igual ou superior a 61 anos. A avaliação da segurança é realizada nos primeiros três dias após a vacinação.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante ensaios clínicos, de acordo com a frequência de sua ocorrência:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ ); Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Incomuns ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muito raros ( $< 1/10.000$ ), incluídos aqui relatos isolados.

Alterações do sistema nervoso:

Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Cefaleia\*.

Alterações da pele e tecido subcutâneo:

Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Sudorese\*.

Alterações músculo-esqueléticas e do tecido conectivo:

Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Mialgia, artralgia\*.

Alterações gerais e do local de administração:

Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Febre, mal-estar, calafrios, fadiga.

**Reações locais:** eritema, edema, dor, equimose, enduração\*.

\*Estas reações usualmente desaparecem em um a dois dias, sem tratamento.

### **Reações adversas relatadas durante a vigilância pós-comercialização (farmacovigilância)**

Como esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição da vacina.

As reações adversas relatadas através do sistema de farmacovigilância são, além das relatadas acima, as seguintes:

**Distúrbios hematológicos e do sistema linfático:**

Trombocitopenia (alguns casos muito raros foram graves, com contagem de plaquetas abaixo de 5.000 por mm<sup>3</sup>), linfadenopatia.

**Alterações gerais e no local de administração:**

Reações tipo celulite no local da injeção (alguns casos de edema (inchaço), dor e vermelhidão se estendendo por mais de 10 cm e durando mais do que uma semana). Edema extenso no membro injetado durando mais do que uma semana.

**Distúrbios do sistema imunológico:**

Reações alérgicas raramente evoluindo para choque e angioedema.

**Distúrbios do sistema nervoso:**

Neuralgia, parestesia, convulsão febril, distúrbios neurológicos como encefalomielite, neurite, síndrome de Guillain-Barré, síncope e pré-síncope.

**Distúrbios vasculares:**

Vasculite em casos muito raros com comprometimento renal transitório.

**Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo:**

Reações cutâneas generalizadas, incluindo prurido, urticária e rash inespecífico.

Embora raras, foram relatadas reações alérgicas com quadro de choque.

Se estas reações surgirem, consulte um médico.

É importante informar ao médico sobre o aparecimento de efeitos indesejáveis não descritos nesta bula.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

É improvável que a superdose cause algum efeito desfavorável; se isso ocorrer, o médico deve ser avisado imediatamente.

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

## **DIZERES LEGAIS:**

Reg. MS n.º 1.0068.1067

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF - SP 18.150

Novartis Biociências S.A.  
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3  
Taboão da Serra - SP  
CNPJ: 56.994.502/0098-62  
Indústria Brasileira

**SIC (Serviço de Informações ao Cliente): 0800 888 3003**

Fabricado e embalado por:  
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Bellaria-Rosia, 53018 Sovicille (SI) - Itália.

Registrado e Importado por:  
Novartis Biociências S.A.  
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3  
Taboão da Serra – SP.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2014.**





## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/03/14	0191147143	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/13	1086313/13-3	1518 – PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da (s) cepa (s) de produção da vacina influenza	17/02/14	- Identificação; - Composição; - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
							- Identificação; - Composição; - 2. Resultados de eficácia; - 9. Reações Adversas	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
12/05/15		10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/14	1150260146	1518 – PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da (s) cepa (s) de produção da vacina influenza	13/04/15	- Identificação; - Composição; - O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Quais os males que este medicamento pode me causar?; - Dizeres legais	VP	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
							- Identificação; - Composição; - 5. Advertências e Precauções; - 9. Reações Adversas; - Dizeres legais.	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML