

TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DA SAÚDE

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

CEPAS 2014 – Hemisfério Sul

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 20 frascos-ampola com 10 doses de 0,5 mL.

A VACINA INFLUENZA TRIVALENTE (FRAGMENTADA E INATIVADA) DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA.

NÃO UTILIZE A VACINA POR VIA INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 MESES.

COMPOSIÇÃO:

Esta vacina é composta por diferentes cepas de *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados, cuja composição e concentração de antígenos hemaglutinina (HA) são atualizadas a cada ano, em função de dados epidemiológicos, segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Conforme recomendação da OMS para a temporada de 2014 do hemisfério sul, cada dose de 0,5 mL da vacina contém:

Cepas de <i>Myxovirus influenzae</i> , propagadas em ovos embrionados de galinha, equivalentes à:	
A/California/7/2009 (H1N1) pdm09.....	15 microgramas de hemaglutinina
A/Texas/50/2012 (H3N2).....	15 microgramas de hemaglutinina
B/Massachusetts/2/2012.....	15 microgramas de hemaglutinina
timerosal (conservante)	2 microgramas
Solução fisiológica tamponada.....	q.s.p. 0,5 mL

Composição da solução fisiológica tamponada a pH = 7,2:

cloreto de sódio	0,800 g
cloreto de potássio	0,020 g
fosfato de sódio dibásico di-hidratado.....	0,115 g
fosfato de potássio monohidratado.....	0,020 g
água para injetáveis.....	100 mL

Cada dose de 0,5 mL da vacina pode conter até 30 microgramas de formaldeído, traços de neomicina e de Triton-X-100 (octoxinol 9).

Conforme recomendação da OMS para a temporada de 2014 do hemisfério sul, cada dose de 0,25 mL da vacina contém:

Cepas de <i>Myxovirus influenzae</i> , propagadas em ovos embrionados de galinha, equivalentes à:	
A/California/7/2009 (H1N1) pdm09.....	7,5 microgramas de hemaglutinina
A/Texas/50/2012 (H3N2).....	7,5 microgramas de hemaglutinina

B/Massachusetts/2/2012.....	7,5 microgramas de hemaglutinina
timerosal (conservante)	1 micrograma
Solução fisiológica tamponada.....	q.s.p. 0,25 mL

Composição da solução fisiológica tamponada a pH = 7,2:

cloreto de sódio	0,800 g
cloreto de potássio	0,020 g
fosfato de sódio dibásico di-hidratado.....	0,115 g
fosfato de potássio monohidratado.....	0,020 g
água para injetáveis.....	100 mL

Cada dose de 0,25 mL da vacina pode conter até 15 microgramas de formaldeído, traços de neomicina e de Triton-X-100 (octoxinol 9).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é indicada na prevenção da infecção pelo vírus influenza (*Myxovirus influenzae*), causador de doenças do trato respiratório, para todas as pessoas a partir dos 6 meses de idade. A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) deve ser usada de acordo com as recomendações oficiais a fim de se obter o quadro de imunização desejado.

A vacinação é recomendada principalmente para:

- Pessoas com idade igual ou superior a 50 anos;
- Moradores de casas de repouso e outras instituições que abriguem pessoas de qualquer idade portadoras de patologia crônicas;
- Adultos e crianças com alterações crônicas dos sistemas cardiovascular ou pulmonar, incluindo asma;
- Adultos e crianças que tenham necessitado de seguimento médico regular ou hospitalização durante o ano precedente devido a doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão (incluindo aquelas causadas por medicação);
- Crianças e adolescentes dos 6 meses aos 18 anos que estejam recebendo terapia prolongada com aspirina e, portanto, estejam sob risco de desenvolver Síndrome de *Reye* após um quadro gripal;
- Gestantes a partir do segundo trimestre de gestação (Vide seção “Uso na gravidez e lactação”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A imunidade conferida pela vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) se estabelece 2 a 3 semanas após a vacinação e apresenta duração geralmente de 6 a 12 meses. Uma vez que os títulos máximos de anticorpos obtidos 1 a 2 meses após a imunização declinam gradativamente e devido à característica mutante do vírus influenza, é recomendável que a vacinação seja realizada anualmente nos meses de outono objetivando-se, assim, que os níveis máximos de anticorpos sejam coincidentes com os meses de inverno onde a doença é mais incidente em consequência da maior circulação viral.

Um estudo em 2013 avaliou a eficácia da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) produzida pelo Instituto Butantan entre homens e mulheres e incluiu 47 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 60 anos, e 13 idosos com idade maior do que 60 anos.¹ Os participantes tiveram amostras de sangue coletadas antes de serem vacinados e 21 dias após a vacinação para a realização da dosagem de anticorpos anti-hemaglutinina através de hemaglutinação indireta (HI), para cada cepa vacinal. Os desfechos utilizados para avaliar a imunogenicidade da vacina foram baseados no guia para

harmonização de requerimentos para vacinas de influenza da Agência Europeia do Medicamento (EMA)² e incluam:

Porcentagem de soroconversão: definida como títulos de HI $\geq 1:40$ pós-vacinação em participantes com títulos de HI $< 1:10$ pré-vacinação, ou como um aumento de 4 vezes nos títulos de HI pós-vacinação em participantes com títulos de HI pré-vacinação $\geq 1:10$;

Porcentagem de soroproteção: definida como títulos de HI $\geq 1:40$ pós-vacinação;

Aumento da média geométrica de títulos de HI.

Tanto os adultos saudáveis quanto os idosos apresentaram porcentagens de soroconversão, soroproteção e aumento da média geométrica de HI satisfatórios para todas as cepas vacinais, conforme os critérios da EMA, 2 comprovando a imunogenicidade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) produzida pelo Instituto Butantan. Os resultados estão descritos na Tabela 1. As reações adversas encontradas no estudo foram semelhantes às relatadas para vacinas de influenza e nenhuma reação adversa grave foi relatada.

Tabela 1. Resultados de imunogenicidade.

	Adultos (N = 42) (IC 95%)	Idosos (N = 13)
Aumento da média geométrica HI		
H1N1	5,34 (3,52–8,1)	8,4 (3,8–19,0)
H3N2	9,6 (6,5–14,1)	8,4 (3,4–21,0)
Influenza B	3,6 (2,8–4,8)	4,5 (2,4–8,2)
Soroconversão (%)		
H1N1	57,1 (41,0–72,3)	77,0 (46,2–95,0)
H3N2	78,6 (63,2–89,7)	61,5 (31,6–86,1)
Influenza B	52,4 (36,4–68,0)	69,2 (38,6–91,0)
Soroproteção (%)		
H1N1	95,2 (83,8–99,4)	100 (75,3–100)
H3N2	95,2 (83,8–99,4)	93,3 (64,0–99,8)
Influenza B	90,5 (77,4–97,3)	92,3 (64,0–99,8)

1 Relatório Final: Estudo de Coorte Prospectivo para Avaliar a Segurança e Imunogenicidade da Vacina Influenza Sazonal (Fragmentada e Inativada) do Instituto Butantan em Adultos Saudáveis e Idosos – FLU-01-IB (OF.LEECF.014/13).

2EMA/CPMB. Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines [Internet]. London:European Medicines Agency/Committee for Proprietary Medicinal Products; 1996. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é utilizada para a imunização contra a influenza, também denominada gripe. A gripe é uma doença respiratória aguda causada pelo *Myxovirus influenzae*, caracterizando-se por provocar um quadro febril agudo e prostrante, frequentemente associado a sintomas sistêmicos como mialgia e cefaleia. Em algumas situações, apresenta elevado risco de complicações como pneumonias virais e bacterianas.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) contém três cepas de vírus (em geral, duas do tipo A e uma do tipo B), representando os mais prováveis causadores da gripe do próximo inverno. A composição viral da vacina é determinada anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base em dados epidemiológicos acerca da circulação de diferentes tipos e subtipos de vírus influenza no mundo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer componente da vacina, ao timerosal, a neomicina, ao formaldeído, ao Triton-X-100 (octoxinol 9), ao ovo ou a proteína de galinha, a qualquer medicamento ou substância que contenha os mesmos componentes desta vacina ou após a administração prévia deste produto.
- Pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, doenças menos graves com ou sem febre não contraindicam o uso da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), particularmente em crianças com infecções do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diferentemente da vacina de vírus influenza de origem suína utilizada em 1976 e 1977, as vacinas preparadas subsequentemente a partir de outras cepas virais não têm sido claramente associadas com aumento da frequência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB – CID G61.1). Mesmo se a SGB fosse um evento adverso que tivesse relação causal com a vacinação, a administração da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) ainda se justificaria devido à estimativa extremamente baixa de risco de ocorrência de SGB quando comparado ao elevado número de complicações graves associadas à infecção pelo vírus influenza. Em termos globais, tem sido apontado que a SGB pode ocorrer até seis a doze meses após a vacinação contra gripe com uma incidência de um a dois casos para cada milhão de pessoas vacinadas. Por outro lado, as taxas estimadas de hospitalização por complicações associadas à gripe, para cada 1.000.000 de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, varia entre 200 a 1000 internações por ano. Ao considerarmos a faixa etária entre 45 a 64 anos, a mesma oscila entre 20 a 40 internações por ano e 80 a 400 internações por ano, respectivamente, em pessoas saudáveis e nos indivíduos de risco. Para pessoas com idade inferior a 45 anos, o risco estimado de SGB associado à vacinação é mais baixo em comparação com o encontrado em idosos.

A vacinação deve ser avaliada com atenção em portadores de desordens neurológicas em atividade.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), não deve sob circunstância alguma, ser administrada por via intravascular.

Embora a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) contenha apenas traços de neomicina, triton-X-100 (octoxinol 9) e formaldeído, os quais são utilizados durante a fabricação da vacina, qualquer reação alérgica prévia deve ser considerada pelo médico responsável.

A proteção conferida pela vacina relaciona-se apenas com as cepas de vírus influenza que compõem a vacina ou que apresentam relação antigênica próxima. O grau de proteção proporcionado pela imunização pode ser parcial ou insuficiente para prevenir as manifestações clínicas da doença, se a exposição ao agente infeccioso for intensa, ou se as cepas responsáveis pela infecção não forem antígenicamente relacionadas com aquelas utilizadas na produção da vacina.

Se a vacina for utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

Uso na gravidez e lactação:

Devido ao risco de graves complicações associadas ao aumento de hospitalização e óbito em gestantes expostas ao vírus influenza, à vacinação contra gripe pode ser considerada para mulheres que estarão com mais de 14 semanas de gestação durante a temporada de vacinação contra a gripe. A preferência por se realizar a vacinação a partir do segundo trimestre de gestação visa evitar a associação temporal com a ocorrência de abortos espontâneos, comum durante o primeiro trimestre de gestação. Por outro lado, independentemente do estágio de gestação, deve-se considerar a vacinação antes da temporada de gripe das mulheres que apresentam condições de saúde que aumente o risco de complicações pelo vírus influenza.

Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

A lactação não constitui uma contraindicação para a vacinação, não afetando negativamente a resposta induzida pela vacina.

Uso pediátrico:

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode ser utilizada na imunização de crianças a partir de 6 meses. Após a imunização, a ocorrência de eventos adversos como febre, cansaço, fraqueza e dores musculares é mais comum em lactentes e crianças por serem mais sensíveis que os adultos, devido a um menor número de exposições anteriores aos vírus influenza relacionados aos antígenos vacinais.

Uso em adultos e idosos:

Não é provável que a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) cause problemas ou eventos adversos, em idosos, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens, nem há situações específicas dos pacientes geriátricos que limitem o emprego da vacina.

Após a imunização, pacientes geriátricos podem apresentar títulos de anticorpos inferiores aos obtidos em adultos jovens e, portanto, podem permanecer suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, causadas pelo vírus influenza. Entretanto, embora a eficácia da vacina possa ser menor neste grupo do que para os adultos jovens saudáveis, os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe, frequentes nesta faixa etária e que são responsáveis por internações e óbito.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento com imunossupressores ou radioterapia podem reduzir ou anular a resposta imune à vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada). Este fenômeno não se aplica a corticosteroides utilizados na terapêutica de reposição, em tratamentos sistêmicos de curto prazo (menos de 2 semanas) ou por outras vias de administração que não causem imunossupressão.

O intervalo entre a descontinuação do tratamento imunossupressor e a recuperação da capacidade do paciente responder a um agente imunizante ativo, depende da intensidade e do tipo de terapêutica imunossupressora usada, da doença subjacente e de outros fatores. Estima-se que este intervalo possa variar de 3 meses a 1 ano.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode ser administrada simultaneamente, utilizando-se diferentes sítios de aplicação, às vacinas antidiftérica e antitetânica, ou sob forma de vacinação combinada antitetânica e antigripal. Também pode ser administrada simultaneamente com as vacinas polissacarídicas, como pneumocócica polivalente, meningocócica, vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, vacinas de vírus atenuados (sarampo, caxumba, rubéola e poliomielite) e vacinas recombinantes contra a hepatite B.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode inibir o "clearance" hepático de aminopirina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, teofilina e varfarina. Contudo, os estudos clínicos realizados não demonstraram efeitos adversos da vacinação nos pacientes tratados com estas drogas.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode interferir na interpretação de alguns testes laboratoriais. Após a vacinação, foram observadas reações falso-positivas nos testes sorológicos utilizando o método de ELISA para a detecção de anticorpos contra HIV1, hepatite C e HTLV1, não confirmadas pela reação de *Western Blot*. Estas reações falso-positivas foram devidas à resposta IgM induzida pela vacinação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) deve ser armazenada e transportada sob refrigeração, entre +2°C e +8°C. **Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contraindicado.**

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja coloração ou na presença de partículas estranhas.

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é de 06 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Esta vacina é uma suspensão injetável, que se apresenta como um líquido levemente opalescente.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja alteração na coloração ou a presença de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

A vacinação deve ser realizada anualmente, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza, devendo-se utilizar a vacina preconizada pela Organização Mundial da Saúde para o período.

Esquema vacinal de acordo com a faixa etária:

-Crianças de 6 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25 mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25 mL.

-Crianças de 36 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5 mL.

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

Como usar:

A administração da vacina deve ser feita por via intramuscular ou subcutânea. Não utilizar a via intravenosa. Esta vacina deve ser mantida entre +2°C e +8°C e administrada em temperatura ambiente.

Agite levemente o frasco-ampola antes do uso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos:

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

- Sistêmica: cefaleia, sudorese, mialgia, artralgia, febre, mal-estar, tremor, astenia.
- Local: eritema, edema, dor no local da injeção, equimoses, induração.

Estas reações tendem a desaparecer em aproximadamente um ou dois dias sem a necessidade de tratamento.

- Reações adversas observadas pelo monitoramento Pós-Comercialização:

Reações na pele que podem se espalhar pelo corpo incluindo prurido, urticária e “rash” (exantema).

Neuralgia, parestesia, convulsões febris, encefalomielite, neurite e síndrome de Guillain-Barré.

Trombocitopenia transitória e linfadenopatia transitória.

Reações alérgicas:

- Levando a choque em casos raros,
- Angioedema em casos muito raros,
- Vasculite com envolvimento renal transitório em casos muito raros.

A ocorrência de reação anafilática é muito rara.

Esta vacina contém timerosal como conservante e reações de hipersensibilidade podem ocorrer.

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 tenha qualquer efeito desagradável. Entretanto, no caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan para que o devido acompanhamento seja dado.

Em caso de intoxicação ligue para o Centro Assistência Toxicológica (CEATOX), o número do disque-Intoxicação é 0800 7226001, se você precisar de mais orientações de como proceder.

DIZERES LEGAIS:

Registro MS Nº. 1.2234.0020

Farmacêutica Responsável: Dra. Ivone K. Yamaguchi - CRF-SP nº 6057

Fabricado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 São Paulo – SP

Ou

SANOFI PASTEUR S.A.
Campus Mérieux
1541, Marcel Mérieux
69280 - Marcy l'Étoile – França

Ou

SANOFI PASTEUR S.A.
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil - França

Registrado por:
INSTITUTO BUTANTAN
Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã
CEP: 05503-900 São Paulo – SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor
(SAC): 0800 701 2850
sac@butantan.gov.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO PROFISSIONAL
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/12/2013.



Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula – Vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da Notificação	Data de Aprovação	Itens Alterados
0512470/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	26/06/2013	Não se aplica	Inclusão inicial do texto de bula ao bulário eletrônico – ANVISA, adequado a RDC 47/09.
Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO: Notificação de Alteração de texto de Bula (RDC 60/12)	10/09/2014	Não se aplica	Atualização de cepa para campanha de vacinação do hemisfério sul 2014