

Refortrix
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Suspensão injetável
0,5mL

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refortrix®
vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) reforço – dTpa-R

APRESENTAÇÕES

Refortrix® é apresentada em 1 ou 10 seringas monodose (0,5 mL).

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

COMPOSIÇÃO

Uma dose (0,5 mL contém);

Toxoide diftérico¹não menos que 2 Unidades Internacionais (UI)
Toxoide tetânico¹não menos que 20 Unidades Internacionais (UI)

Antígeno *Bordetella Pertussis*
Toxoide pertussis¹8 mcg
Hemaglutinina filamentosa¹8 mcg
Pertactina¹2,5 mcg

¹ adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)_3) e fosfato de alumínio (AlPO_4)

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A tabela abaixo apresenta os resultados observados em estudos comparativos de **Refortrix®** versus dT relativos à resposta imune aos componentes da vacina (o toxoide diftérico, o tetânico e a pertussis acelular) após uso como reforço em diversos grupos etários.

| Idade na época do reforço | Vacinações anteriores | Resultados após o uso de Refortrix® | | | | |
|---------------------------|---|--|-----------|-----------|---------------|-------------|
| | | anti-PT* | anti-FHA* | anti-PRN* | antidifteria* | antitétano* |
| 4-6 anos | 4 doses de pertussis de células inteiras (DTPw) (primária mais reforço) | 98,3% | 91,1% | 94,8% | 100% | 100% |
| 10-13 anos | 4 doses de DTPw (primária mais reforço) | 92,1% | 96,8% | 98,9% | 100% | 100% |
| 11-17 anos | 4 doses de DTPw (primária mais reforço) | 100% | 95,0% | 100% | 100% | 100% |
| ≥18 anos | heterogêneo | 95% | 99,2% | 98,5% | 92,7% | 99,8% |

* Porcentagem de vacinados com títulos de anticorpos antidiférítico e antitetânico $\geq 0,1 \text{ UI/mL}$ pós-vacinação.

* Porcentagem de vacinados que tinham títulos de anticorpos anti-PT, anti-FHA e anti-PRN maiores ou iguais aos valores-limite estabelecidos [isto é, 5 unidades de endotoxina por mililitro (UE/mL)] para o período pós-vacinação entre os que eram inicialmente soronegativos; ou porcentagem de vacinados que apresentaram aumento de duas vezes nos títulos de anticorpos anti-PT, anti-FHA e anti-PRN pós-vacinação entre os que eram inicialmente soropositivos.

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 contra coqueluche

Atualmente não há nenhuma correlação definida entre **Refortrix®** e a proteção contra coqueluche. No entanto, nos estudos primários de três doses descritos a seguir demonstrou-se a eficácia da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa) da

GlaxoSmithKline Biologicals contra a coqueluche típica definida pela OMS (tosse paroxística por 21 dias ou mais, com confirmação laboratorial).

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

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 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 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.

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 após 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.

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

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 crianças e idosos

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

Grupos de risco

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

Gravidez e lactação

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Fertilidade

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

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.

Assim como com todas as vacinas inativadas, não se prevê dano ao feto pelo uso de **Refortrix®**. No entanto, não estão disponíveis dados adequados sobre o uso de vacinas que contêm pertussis em seres humanos durante a gravidez. Portanto, este produto deve ser usado durante a gravidez somente quando recomendado pelo médico.

Lactação

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

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

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto. A vacina deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente (não mais do que 8 horas após a abertura).

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.

Após aberto, este medicamento é válido por 8 horas.

Características físicas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Refortrix® pode ser administrada de acordo com as práticas médicas locais de imunização de reforço com vacina combinada contra difteria e tétano para adultos quando se deseja um reforço contra a coqueluche. Os indivíduos com história incompleta ou inexisteente de uma série primária de vacinação com o toxoide diftérico e o tetânico não devem receber **Refortrix®**. Não é proibida a administração de **Refortrix®** a indivíduos com história incompleta ou inexisteente de vacinação prévia contra a coqueluche. No entanto, a resposta ao reforço somente será induzida em indivíduos que tenham recebido vacinação primária ou tenham tido infecção natural.

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. Não é necessário recomeçar a vacinação primária caso o intervalo entre as doses de reforço tenha excedido esse período. A duração da imunidade conferida pelos componentes de pertussis da vacina ainda não foi estabelecida.

Lesão com propensão a tétano: em caso de lesão com propensão a tétano, pode-se usar **Refortrix®** como alternativa à vacina combinada contra difteria e tétano para adultos em indivíduos sem histórico de imunização com o toxoide tetânico nos cinco anos anteriores, caso se deseje um reforço adicional contra a difteria e a coqueluche.

Modo de usar

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

Refortrix® deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia ou algum distúrbio de coagulação, pois nesses casos pode ocorrer sangramento após uso intramuscular. Deve-se aplicar pressão firme (sem fricção) no local da injeção por pelo menos 2 minutos.

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. Caso se observe uma dessas situações, a vacina deve ser descartada.

Refortrix® deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente (no máximo 8 horas depois).

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 ≥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 enduração), 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 ≥37,5 °C, reações no local da injeção (como massa 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, miose, rigidez articular, rigidez muscular, febre > 39°C, doença semelhante a de gripe, dor.

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, edema extenso do membro vacinado, astenia.

Os dados de 146 indivíduos sugerem que há um pequeno aumento da reatogenicidade local (dor, vermelhidão, tumefação) 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.

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

10. SUPERDOSE

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

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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0161

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Rue de l'Institut, 89 - 1330 - Rixensart

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

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



dTpa_inj_GDS007_L0506

Histórico de Alteração de Bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---|-------------------|--|----------------|--|
| Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da Aprovação | Itens de bula | Versões VP/VPS | Apresentações Relacionadas |
| 04/06/2013 | 0440844/13-6 | 10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/06/2013 | 0440844/13-6 | 10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/06/2013 | Dizeres legais – Farmacêutico Responsável | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml |
| 24/06/2013 | 0504827/13-3 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/06/2013 | 0504827/13-3 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/06/2013 | O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento do Medicamento | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml |
| 28/06/2013 | 0522174/13-9 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/06/2013 | 0522174/13-9 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/06/2013 | Dizeres legais – Fabricante e embalador | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml |
| 02/08/2013 | 0634640/13-5 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/08/2013 | 0634640/13-5 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/08/2013 | Identificação do medicamento – Inclusão de apresentação | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml |
| 12/08/2013 | 0659723/13-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/08/2013 | 0659723/13-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/08/2013 | Identificação do medicamento – Inclusão de apresentação | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml |
| 24/09/2013 | 0808095/13-0 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/09/2013 | 0808095/13-0 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/09/2013 | Dizeres legais – correções ortográficas | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml |
| 06/03/2014 | 0163793/14-2 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/10/2013 | 0912301/13-6 | 10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula | 17/02/2014 | O que devo saber antes de usar este medicamento? Advertências e Precauções | VP e VPS | sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml |

| | | | | | | | | | |
|------------|---------------|---|------------|--------------|--|------------|---|----------|---|
| 10/03/2015 | Não se aplica | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/01/2015 | 0063102/15-7 | 10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial | 18/02/2015 | <p>Identificação do medicamento; Indicações; Resultados de eficácia; Contraindicações; Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Cuidados de armazenamento do medicamento; Posologia e modo de usar; Reações adversas; Dizeres Legais</p> <p>Identificação do medicamento; Para que este medicamento é indicado?; Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; Como devo usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Dizeres Legais</p> | VP e VPS | <p>sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml;</p> <p>sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml</p> |
|------------|---------------|---|------------|--------------|--|------------|---|----------|---|