



**CUIDA  
PROTEGE  
FORTALECE**

# Campanha SESI de Vacinação Contra a Gripe 2025

---

## *Bulas*

- *Vacina trivalente*
- *Vacinas quadrivalentes  
FluQuadri e Vaxigrip*

# **Vacina Influenza TRIVALENTE**

**Instituto Butantan**





# **FluQuadri®**

**(vacina influenza tetravalente -  
fragmentada, inativada)**

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Suspensão Injetável**

**1 dose de 0,5 mL (monodose)**

## FluQuadri®

vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)

CEPAS 2025 - Hemisfério Sul

### APRESENTAÇÃO

Suspensão para injeção.

- Cartucho com 5 seringas preenchidas contendo 1 dose de 0,5mL cada.

### USO INTRAMUSCULAR

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

**FluQuadri®** foi padronizada de acordo com os requerimentos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a legislação Brasileira para a campanha do Hemisfério Sul do ano de 2025 e foi formulada para conter 60 microgramas (mcg) de hemaglutinina (HA) por dose de 0,5mL, sendo a média de 15 mcg de HA para cada uma das quatro cepas para a campanha de 2025.

**FluQuadri®** é uma suspensão aquosa de vírus influenza inativados para injeção intramuscular, preparada a partir de vírus influenza propagados em ovos embrionados de galinha.

A composição qualitativa e quantitativa da **FluQuadri®** é demonstrada a seguir.

**Tabela 1: Componentes de FluQuadri®**

Componente	Quantitativo (por dose)	Função
	Dose de 0,5 mL	
<b>Cepas de vírus influenza fragmentado e inativado<sup>a</sup>:</b>	60 mcg HA total	Substância ativa
A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	15 mcg HA	Substância ativa
A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) - cepa análoga (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A)	15 mcg HA	Substância ativa
B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipos selvagem (B linhagem Victoria))	15 mcg HA	Substância ativa
B/Phuket/3073/2013 – cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem (B linhagem Yamagata))	15 mcg HA	Substância ativa
<b>Outros:</b>		

Solução tampão isotônica de cloreto de sódio - fosfato de sódio	qsp <sup>b</sup> volume apropriado	Diluyente
Formaldeído	≤100 mcg	Excipiente
Etoxilato de Octilfenol (Triton X <sup>®</sup> -100)	≤250 mcg	Excipiente

<sup>a</sup> por recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS)

<sup>b</sup> quantidade suficiente para

Nenhum adjuvante é utilizado nesta vacina.

Não foram usados tiomersal ou gelatina no processo de fabricação nas apresentações de dose única em seringa da vacina **FluQuadri<sup>®</sup>**.

As apresentações de **FluQuadri<sup>®</sup>** não utilizam látex de borracha natural.

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**FluQuadri<sup>®</sup>** é uma vacina de vírus inativados indicada para imunização ativa para a prevenção da gripe causada pelos subtipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina.

**FluQuadri<sup>®</sup>** é indicada para pessoas a partir de 6 meses de idade.

Para indicações específicas, favor verificar as recomendações nacionais.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**FluQuadri<sup>®</sup>** estimula o sistema imunológico a produzir anticorpos que ajudam a proteger contra gripe, mas não protege contra outras infecções respiratórias.

A vacinação com **FluQuadri<sup>®</sup>** pode não proteger todas as pessoas vacinadas.

É recomendada a vacinação anual com a vacina atualizada porque a imunidade declina durante o ano após a vacinação, e porque as cepas circulantes de vírus influenza mudam de um ano para o outro.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve receber **FluQuadri<sup>®</sup>**:

- Se alguma vez teve reação alérgica grave a qualquer componente da vacina (por exemplo, ovos ou produtos contendo ovos).
- Se alguma vez teve reação alérgica grave após aplicação de qualquer vacina influenza.
- Se tem menos de 6 meses de idade.

**Esta vacina é contraindicada para menores de 6 meses de idade.**

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe ao profissional de saúde se você ou sua criança tiveram ou têm:

- síndrome de Guillain-Barré (fraqueza severa dos músculos) após receber uma dose de vacina influenza.
- problemas com o sistema imunológico uma vez que a resposta imunológica pode ser diminuída.
- reação alérgica a componentes da vacina, como formaldeído e etoxilato de octilfenol.

Se **FluQuadri<sup>®</sup>** for administrada em pessoas imunocomprometidas, incluindo aquelas recebendo terapia imunossupressora, a resposta imune esperada pode não ser obtida.

A vacinação deve ser postergada em caso de doença aguda moderada ou grave com ou sem febre.

Desmaio pode ocorrer após, ou até mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta à injeção da agulha.

**Informe ao seu médico se você tomou ou está tomando medicamentos imunossupressores, pois esses medicamentos podem alterar o efeito da vacina.**

- **Gravidez e lactação:**

**FluQuadri®** não foi avaliado quanto ao potencial carcinogênico ou mutagênico, ou quanto ao comprometimento da fertilidade masculinas em animais.

**FluQuadri®** não revelou nenhuma evidência de prejuízo na fertilidade feminina e não induziu nenhuma toxicidade materna ou efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal (incluindo uma avaliação de teratogenicidade) ou desenvolvimento pós-nascimento precoce em coelhos. Desta forma, **FluQuadri®** deve ser administrada em mulheres grávidas apenas se existir clara necessidade e após uma avaliação de riscos e benefícios por um profissional de saúde.

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

Não se sabe se **FluQuadri®** é excretada no leite humano. Uma vez que vários medicamentos são excretados no leite humano, a decisão de administrar **FluQuadri®** em mulheres que estiverem amamentando deve ser baseada em consideração cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

- **Idosos:**

A resposta de anticorpos contra **FluQuadri®** é menor em pessoas com 65 anos de idade ou mais comparado a adultos mais novos.

- **Usando outros medicamentos:**

Não existem dados disponíveis avaliando a administração concomitante de **FluQuadri®** com outras vacinas.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

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

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

Armazenar todas as apresentações de **FluQuadri® - vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)** em refrigerador entre +2°C e +8°C. **NÃO CONGELAR.** Descartar a vacina em caso de congelamento.

Prazo de validade: 12 meses.

A data de validade indicada no cartucho é referente 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. Guarde-o em sua embalagem original.**

**FluQuadri®** é uma suspensão aquosa estéril de vírus influenza inativados para injeção intramuscular.

Após agitação vigorosa da seringa, **FluQuadri®** é essencialmente clara e de cor levemente opalescente.

**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?**

**FluQuadri®** deve ser administrada no músculo do braço para adultos e crianças acima de 36 meses de idade.

Para crianças de 12 a 35 meses, **FluQuadri®** deve ser administrada no músculo da coxa (ou o músculo do braço se a massa muscular for adequada).

Para crianças de 6 a 11 meses de idade, **FluQuadri**<sup>®</sup> deve ser administrada no músculo da coxa.

## POSOLOGIA

Em decorrência da variação dos vírus influenza e da duração da imunidade conferida pela vacina, é recomendável realizar a vacinação anual contra gripe, no início ou antes do período de risco em países tropicais.

- Crianças de 6 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com, pelo menos, 4 semanas 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.

**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?

No caso específico de administração de **FluQuadri**<sup>®</sup> em crianças entre 6 meses e 8 anos de idade que não foram vacinadas contra gripe em anos anteriores, é recomendada a administração de duas doses de 0,5mL, respectivamente ao grupo etário, com um intervalo de um mês.

Se a segunda dose da vacina não for administrada, pode haver uma redução da resposta.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

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

As informações de eventos adversos são derivadas de estudos clínicos e experiência mundial pós- comercialização.

### ➤ Experiência em Estudos Clínicos

Uma vez que os estudos clínicos foram conduzidos sob condições variadas diversas, e porque a composição das vacinas influenza está sujeita a variações anuais, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de uma vacina podem não ser diretamente comparada com as taxas de estudos clínicos de outra vacina e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança de **FluQuadri**<sup>®</sup> foi avaliada em 3.307 participantes de 3 ensaios clínicos nos EUA (1.223 crianças entre 6 e 35 meses de idade, 1.669 crianças entre 3 e 8 anos de idade, 190 adultos com idade igual ou superior a 18 anos e 225 adultos com idade igual ou superior a 65 anos). Para crianças que requeriam uma segunda dose, de acordo com as orientações ACIP dos EUA, as doses foram administradas com, aproximadamente, 4 semanas de intervalo. A reação mais comum no local da injeção após a administração da vacina em crianças e adultos foi dor. A reação sistêmica mais frequente em bebês e crianças (de 6 a 35 meses de idade) foi irritabilidade, enquanto mialgia foi a reação sistêmica mais comum reportada em crianças (3 a 8 anos de idade) e adultos.

No estudo com participantes de 6 meses a 8 anos de idade, no grupo de **FluQuadri**<sup>®</sup>, 16 (0,6%) participantes apresentaram ao menos um evento adverso grave (EAG) e não ocorreu nenhum óbito durante os 28 dias após a vacinação, e 41 (1,4%) participantes apresentaram ao menos um EAG durante o período do estudo.

Dentro de 6 meses pós-vacinação, houve um evento adverso grave que se pensa ter sido causado pela vacinação com **FluQuadri**<sup>®</sup>: um bebê de 13 meses de idade apresentou crupe, infecção respiratória com dificuldade, principalmente inspiratória, 3 dias após a primeira vacinação: o participante se recuperou dentro de 18 dias sem sequelas e continuou no estudo. Não houve mortes que tenham sido consideradas como associadas à vacinação para nenhum dos participantes.

No período de acompanhamento do estudo com participantes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, houve 1 EAG no grupo de **FluQuadri**<sup>®</sup> e nenhum óbito foi relatado no período do estudo.

As frequências das reações solicitadas no local da injeção e sistêmicas reportadas nos ensaios são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2: Porcentagem de Reações Solicitadas no Local da Injeção e Eventos Adversos Sistêmicos em Crianças e Adultos após Vacinação com FluQuadri<sup>®</sup>**

	<b>Bebês e Crianças 6 a 35 meses<sup>a</sup> N<sup>c</sup> = 1223</b>	<b>Crianças 3 a 8 anos N<sup>c</sup> = 1669<sup>a</sup></b>	<b>Adultos ≥ 18 anos<sup>b</sup> N<sup>c</sup> = 190</b>	<b>Adultos ≥ 65 anos<sup>a</sup> N<sup>c</sup> = 225</b>
<b>Reações no Local da Injeção</b>				
Dor	57,0 <sup>d</sup>	66,6	47,4	32,6
Sensibilidade	54,1 <sup>e</sup>	-	-	-
Eritema	37,3	34,1	1,1	2,7
Inchaço	21,6	24,8	0,5	1,8
Endurecimento	-	-	0,5	-
Mancha roxa no local da injeção	-	-	0,5	-
<b>Reações Sistêmicas</b>				
Mialgia	26,7 <sup>d</sup>	38,6	23,7	18,3
Dor de cabeça	8,9 <sup>d</sup>	23,1	15,8	13,4
Indisposição	38,1 <sup>d</sup>	31,9	10,5	10,7
Irritabilidade	54,0 <sup>e</sup>	-	-	-
Choro anormal	41,2 <sup>e</sup>	-	-	-
Tonturas	37,7 <sup>e</sup>	-	-	-
Perda de apetite	32,3 <sup>e</sup>	-	-	-
Vômitos	14,8 <sup>e</sup>	-	-	-
Calafrios	-	-	2,6	-
Febre	14,3	7,0	0,0	1,3

<sup>a</sup> Reações no local da injeção e sistêmicas coletadas do Dia 0 ao Dia 7 após a vacinação

<sup>b</sup> Reações no local da injeção e sistêmicas coletadas do Dia 0 ao Dia 3 após a vacinação

<sup>c</sup> Número de participantes no grupo de análise de segurança

<sup>d</sup> Avaliado em crianças dos 24 aos 35 meses de idade

<sup>e</sup> Avaliado em crianças dos 6 aos 23 meses de idade

- Dose de FluQuadri® 0,5 mL em crianças de 6 meses a 35 meses de idade

O Estudo 2 (NCT02915302) foi um estudo randomizado, observador-cego, de 2 braços, multicêntrico de segurança e imunogenicidade conduzido nos EUA. Neste estudo 1950 crianças de 6 meses a 35 meses de idade foram atribuídas aleatoriamente para receber **FluQuadri**<sup>®</sup> administrado nos volumes de 0,25 mL (Grupo 1) ou 0,5 mL (Grupo 2). Para os participantes com recomendação de receber 2 doses da vacina contra *influenza* de acordo com o guia ACIP (sigla do inglês, Advisory Committee on Immunization Practices), a mesma dose foi administrada 4 semanas após a primeira aplicação. O conjunto da análise de segurança incluiu 1941 participantes que receberam pelo menos 1 dose da vacina do estudo. Entre esses participantes, 49,7% eram do sexo feminino, 74,3% eram caucasianos, 19,2% eram negros, 6,5% eram de outro grupo racial, e 22,0% eram hispânicos/latinos.

A Tabela 3 resume as reações adversas solicitadas, no local de aplicação e sistêmicas, reportadas em até 7 dias após a vacinação por meio de um cartão diário para **FluQuadri**<sup>®</sup> 0,25 mL e 0,5 mL em crianças de 6 meses a 35 meses de idade.

**Tabela 3: Estudo 2<sup>a</sup>: Porcentagem de reações adversas solicitadas, no local da aplicação e sistêmicas, dentro de 7 dias após a vacinação em crianças 6 meses até aos 35 meses de idade (Conjunto de Análise de Segurança)<sup>b</sup>**

	FluQuadri <sup>®</sup> 0,25 mL <sup>c</sup> (N <sup>d</sup> =949)		FluQuadri <sup>®</sup> 0,5 mL <sup>c</sup> (N <sup>d</sup> =992)	
	Todas (%)	Grau 3 <sup>e</sup> (%)	Todas (%)	Grau 3 <sup>e</sup> (%)
Reações adversas no local de aplicação				
Sensibilidade	47,3	1,7	50,4	1,2
Vermelhidão	23,1	0,0	24,3	0,2
Inchaço	12,9	0,1	14,7	0,0
Reações adversas sistêmicas				
Irritabilidade	47,4	3,6	48,6	4,0
Choro anormal	33,3	3,1	34,1	2,6
Sonolência	31,9	2,1	31,3	1,6
Perda de apetite	27,3	1,4	28,3	2,2
Febre (≥ 38 °C (100,4°F)) <sup>f</sup>	11,3	0,6	12,2	1,2
Vômito	10,0	0,4	10,2	0,5

<sup>a</sup> NCT02915302

<sup>b</sup> O conjunto de análise de segurança inclui todas as pessoas que receberam pelo menos uma dose da vacina do estudo.

<sup>c</sup> Participantes receberam 1-2 doses de acordo com recomendações ACIP.

<sup>d</sup> N é o número de participantes no conjunto de análise de segurança.

<sup>e</sup> Grau 3 – sensibilidade no local de aplicação: Chora quando o membro em que foi injetado é movido ou o movimento é reduzido; vermelhidão no local de aplicação, inchaço no local de aplicação: ≥ 50 mm; irritabilidade: inconsolável; choro anormal: > 3 horas; sonolência: dorme a maior parte do tempo ou tem dificuldade de levantar; perda de apetite: recusa ≥ 3 alimentação/refeições ou recusa a maior parte da alimentação/refeições; Febre > 39,5 °C (103.1°F); Vômito: ≥ 6 episódios em 24 horas ou que requerer hidratação parenteral.

<sup>f</sup> Febre medida por qualquer via.

A diferença na taxa da febre (Grupo 2 menos Grupo 1) foi 0,84% (95% IC: - 2.13%; 3,80%), atendendo ao critério de não inferioridade pré-especificado (limite superior bicaudal do IC 95% da diferença na taxa de febre < 5%). Os participantes foram monitorados para eventos adversos não solicitados e eventos adversos graves (EAG) durante 28 dias após a vacinação.

Os eventos adversos não graves não solicitados foram reportados em 417 (44%) participantes do Grupo 1 e 394 (40%) participantes do Grupo 2. Os eventos adversos não sérios não solicitados mais comumente.

Relatados foram tosse e rinorreia. Dez EAG foram reportados durante os 28 dias de acompanhamento: 5 (0,5%) no Grupo 1 e 5 (0,5%) no Grupo 2.

### ➤ Experiência Pós-Comercialização

Atualmente, há dados pós-comercialização limitados para **FluQuadri**<sup>®</sup>. Os eventos adicionais a seguir foram relatados espontaneamente durante o uso pós-aprovação da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) – Fluzone<sup>®</sup>.

Uma vez que estes eventos são reportados voluntariamente por uma população de tamanho não conhecido, não é sempre possível estimar a frequência ou estabelecer um relacionamento causal da exposição à vacina. Os eventos adversos foram incluídos com base em um ou mais dos seguintes fatores: gravidade, frequência do relato ou grau de evidência de uma relação causal com Fluzone.

- Desordens dos Sistemas Sanguíneo e Linfático: Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), linfadenopatia (aumento nos gânglios linfáticos)
- Desordens do Sistema Imunológico: Anafilaxia (reação alérgica grave e imediata), outras reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo urticaria, angioedema (inchaço mais aparente na cabeça e pescoço, incluindo rosto, lábios, língua, garganta ou qualquer outra parte do corpo))
- Desordens Oculares: olhos vermelhos
- Desordens do Sistema Nervoso: Síndrome de Guillain-Barré (SGB, doença autoimune grave que afeta o sistema nervoso), convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a aumento excessivo e desordenado da atividade elétrica cerebral), convulsões febris, mielite (inflamação da medula espinal) incluindo encefalomielite (inflamação do cérebro e da medula espinal) e mielite transversa (mielite que atinge transversalmente um ou mais segmentos medulares)), paralisia facial (paralisia de Bell), neurite (inflamação de nervo) óptico/neuropatia (doença que afeta o nervo), neurite braquial (inflamação de nervo do braço), desmaio (logo após a vacinação), tontura, parestesia (formigamento).
- Desordens Vasculares: Vasculite (inflamação da parede do vaso sanguíneo), vasodilatação/rubor
- Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino: Dispneia (sensação de falta de ar), faringite, rinite, tosse, pieira (chiado por dificuldade de respirar), aperto na garganta
- Desordens de Pele e Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo)
- Desordens Gerais e Condições do Local de Administração: Prurido (coceira), astenia/fadiga (cansaço), dor nas extremidades, dor no peito.
- Desordens Gastrointestinais: Vômitos

**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.**

Por favor, também informe à empresa ligando para o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) para acompanhamento adequado.

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Nenhum estudo específico foi conduzido sobre este assunto. Entretanto, em caso de superdose, é recomendado entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) para acompanhamento adequado.

**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.**

### **DIZERES LEGAIS**

MS: 1.8326.0332

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**  
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP  
CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:  
**Sanofi Pasteur Inc.**  
Swiftwater, PA - EUA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**IB090323B**

 *Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/10/2024.

## Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VP S	Apresentações Relacionadas
14/05/2015	0425603/15-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/05/2015	0425603/15-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/05/2015	Dizeres legais	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 10 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL 10 SER x 1 Dose x 0,5 mL
21/03/2016	1393299/16-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/12/2015	1124024/15-5	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da (s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	21/03/2016	Composição, Seção 1, Seção 2, Seção 3, Seção 5, Seção 8, Seção 9	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 10 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL 10 SER x 1 Dose x 0,5 mL

21/03/2017	0453831/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2016	2521373/16-3	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da (s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	20/03/2017	Composição	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL
18/12/2017	2298791/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/12/2017	2298791/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/12/2017	Composição, seções 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 e 10	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL
21/03/2018	0219654/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/2017	2304149/17-8	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da (s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	19/03/2018	Composição	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL
01/04/2019	0296730/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/12/2018	1205414/18-3	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da (s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	25/03/2019	Composição	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL 1 FA X 5 ML

20/09/2019	2217201/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0290873/19-5	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL 1 FA X 5 ML
24/03/2020	0880580/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2019	3471564/19-9	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da (s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	23/03/2020	Composição	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,25 mL 5 SER x 1 Dose x 0,5 mL 1 FA X 5 ML
16/03/2021	1023243/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/12/2020	4423600/20-0	Monodose e multidose: 1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da (s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza + Monodose: 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	15/03/2020	Monodose: Composição, seção 2, 8, 9 e dizeres legais Multidose: Composição, seção 9 e dizeres legais	VPS	5 SER x 1 Dose x 0,5 mL 1 FA X 5 ML
			02/08/2019	1928997/19-9		21/09/2020			

09/03/2022	0972189/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/03/2022	0961620/22-9	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal – Menor (*)	09/03/2022	Composição e dizeres legais	VP/VPS	SUS INJ CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 1 FA VD TRANS X 5 ML
24/02/2023	0186526/23-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/02/2023	0185642/23-1	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal – Menor (*)	24/02/2023	Composição	VP/VPS	SUS INJ CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
05/06/2023	0572938/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Monodose: 5. Advertências e Precauções	VPS	SUS INJ CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

22/02/2024	0207826/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	SUS INJ CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2025	0233728/25-2	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (* )	19/02/2025	Composição atualização de CEPAS 2025  <b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	SUS INJ CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	

# **VAXIGRIP TETRA<sup>®</sup>**

**(vacina influenza tetravalente -  
fragmentada, inativada)**

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Suspensão Injetável**

**1 dose de 0,5 mL**

**VAXIGRIP TETRA<sup>®</sup>**  
**vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)**

**CEPAS 2025 – Hemisfério Sul**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 10 seringas com agulha preenchidas com 1 dose de 0,5 mL.

A **vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada) - VAXIGRIP TETRA** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR** ou **SUBCUTÂNEA PROFUNDA**.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 MESES**

**Composição**

Por recipiente, expresso para cada dose de 0,5 mL

Componente	Quantidade (por dose de 0,5 mL)
Cepas de vírus influenza fragmentado e inativadas para 2025: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) - cepa análoga (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo selvagem) B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem)	15 microgramas de hemaglutinina para cada cepa
Solução tampão*	q.s.p. 0,5 mL

\*Composição da solução salina tamponada por fosfato (PBS) a pH 7,2: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato de potássio di-hidrogenado, água para injetáveis

Sem adição de adjuvante ou conservante.

Resíduos de fabricação: formaldeído, octoxinol-9, neomicina, ovoalbumina.

**1. INDICAÇÕES**

**VAXIGRIP TETRA** é indicada para a prevenção da gripe causada pelos dois subtipos de vírus influenza A e pelos dois tipos de vírus influenza B contidos na vacina para:

- Imunização ativa de adultos, incluindo mulheres grávidas e crianças a partir de 6 meses de idade
- Proteção passiva do(s) bebê(s) desde o nascimento até os 6 meses de idade, após a vacinação da mulher grávida.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Eficácia**

- **Crianças de 6 a 35 meses de idade (imunização ativa)**

Um estudo randomizado, controlado com placebo, foi realizado em 4 regiões (África, Ásia, América Latina e Europa) em mais de 4 estações de gripe (Hemisfério Sul 2014, Hemisfério Norte 2014-2015, Hemisfério Sul 2015, Hemisfério Norte 2015-2016), com mais de 5400 crianças de 6 a 35 meses de idade que receberam duas doses (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA** (N = 2722) ou placebo (NaCl 0,9%) (N = 2717), com intervalo de 28 dias, para avaliar a eficácia de **VAXIGRIP TETRA** na prevenção de sintomas de gripe confirmados laboratorialmente por reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) e/ou cultura viral causada por cepa A e/ou B e causada por vacinas de cepas similares (conforme determinado por sequenciamento).

Sintomas de gripe foram definidos como ocorrência de febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (com duração de pelo menos 24 horas) concomitantemente com pelo menos um dos seguintes sintomas: tosse, congestão nasal, rinorreia, faringite, otite, vômito ou diarreia.

**TABELA 1: Taxas de ataque da gripe e eficácia de VAXIGRIP TETRA contra gripe laboratorialmente confirmada em crianças de 6 a 35 meses de idade**

	QIV N=2489		Placebo (N=2491)		Eficácia
	n	Taxa de ataque da gripe (%)	n	Taxa de ataque da gripe (%)	% (IC 95% 2 lados)
<b>Gripe confirmada laboratorialmente causada por:</b>					
- Qualquer tipo de influenza A ou B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Cepas virais similares àquelas contidas na vacina	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N = número de crianças analisadas (grupo completo)

n: número de sujeitos que contemplam o item listado

Além disso, uma análise complementar pré-definida demonstrou que **VAXIGRIP TETRA** impediu 56,6% dos episódios de gripe grave confirmada laboratorialmente devido a qualquer cepa, e 71,7% dos episódios de gripe grave laboratorialmente confirmada devido cepas semelhantes às contidas na vacina. Além disso, os sujeitos que receberam **VAXIGRIP TETRA** apresentaram probabilidade 59,2% menor de experimentarem uma doença gripal com atendimento médico do que os indivíduos que receberam placebo.

Gripe grave laboratorialmente confirmada foi definida como presença de síndrome gripal laboratorialmente confirmada por RT-PCR e/ou cultura viral com pelo menos um dos seguintes itens:

- febre > 39,5°C para indivíduos com idade < 24 meses ou ≥ 39,0°C se idade ≥ 24 meses,
- e/ou pelo menos um sintoma de síndrome gripal significativa que impeça atividade diária (tosse, congestão nasal, rinorreia, faringite, otite, vômito, diarreia),
- e/ou um dos seguintes eventos: otite média aguda, infecção aguda do trato respiratório inferior (pneumonia, bronquiolite, bronquite, crupe), internação hospitalar.

- **Crianças de 3 a 8 anos de idade (imunização ativa)**

Com base na resposta imune observada em crianças de 3 a 8 anos de idade, espera-se que a eficácia de **VAXIGRIP TETRA** nesta população seja pelo menos semelhante à eficácia observada em crianças de 6 a 35 meses (ver seção acima “Crianças de 6 a 35 meses de idade” e seção Imunogenicidade).

- **Mulheres grávidas**

Nos estudos clínicos randomizados, controlados, fase IV, realizados em Mali, Nepal e África do Sul, aproximadamente 5.000 mulheres grávidas receberam **VAXIGRIP** e aproximadamente 5.000 mulheres grávidas receberam placebo ou vacina de controle (vacina conjugada meningocócica quadrivalente) durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. A eficácia da vacina contra influenza, confirmada em laboratório em mulheres grávidas, foi avaliada como um *endpoint* secundário em três estudos.

Os estudos realizados em Mali e África do Sul demonstraram a eficácia de **VAXIGRIP** para a prevenção da gripe em mulheres grávidas (durante a gravidez e aproximadamente 6 meses após o parto) após a vacinação durante estes trimestres de gravidez (ver Tabela 2).

No estudo realizado no Nepal, a eficácia de **VAXIGRIP** para a prevenção da gripe em mulheres grávidas, após a vacinação durante esses trimestres da gravidez, não foi demonstrada.

**TABELA 2: Taxa de Ataques à Gripe e VAXIGRIP - Eficácia contra a gripe confirmada em laboratório em mulheres grávidas**

	Taxa de Ataque à Gripe (Qualquer tipo de influenza A ou B) % (n / n)		VAXIGRIP % Eficácia (95% IC)
	TIV	Controle *	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2, 1,08)	1,9 (40/2,085)	70,3 (42,2 a 85,8)
	TIV	Placebo	
<b>África do Sul</b>	1,8 (19/1,062)	3,6 (38/1,054)	50,4 (14,5 a 71,2)

\* Vacina meningocócica

N: Número de mulheres grávidas incluídas na análise

n: número de indivíduos com influenza confirmada laboratorialmente

IC: intervalo de confiança

• **Crianças com menos de 6 meses de idade nascidas de mulheres grávidas vacinadas (proteção passiva)**

Crianças com menos de 6 meses de idade têm alto risco de influenza, resultando em altas taxas de hospitalização; no entanto, as vacinas contra influenza não são indicadas para uso nessa faixa etária. Não existem dados de eficácia clínica em lactentes nascidos de mulheres vacinadas com **VAXIGRIP TETRA** durante a gravidez.

A eficácia em bebês de mulheres que receberam uma dose única de 0,5 ml de **VAXIGRIP TETRA** durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez não foi estudada; no entanto, a eficácia em lactentes de mulheres que receberam uma dose única de 0,5 ml da vacina trivalente inativada contra influenza trivalente livre de timerosal **VAXIGRIP** durante o segundo ou terceiro trimestre foi demonstrada em estudos clínicos e pode ser extrapolado para **VAXIGRIP TETRA**.

A eficácia da vacina trivalente inativada contra influenza **VAXIGRIP** em bebês, após a vacinação de mulheres grávidas durante o primeiro trimestre não foi avaliada nesses estudos. No entanto, a vacinação contra influenza durante o primeiro trimestre não deve ser adiada (vide 5. Advertências e Precauções).

Nos estudos clínicos randomizados, controlados, fase IV, conduzidos em Mali, Nepal e África do Sul, a eficácia de **VAXIGRIP** (livre de timerosal), para a prevenção da gripe em crianças com menos de 6 meses de idade após a vacinação de mulheres durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, foi confirmada (ver tabela 3). As mulheres em seu primeiro trimestre de gravidez não foram incluídas nesses estudos. Não foi possível avaliar a eficácia **VAXIGRIP**, em bebês nascidos de mães vacinadas durante o primeiro trimestre.

**TABELA 3: Taxa de ataques à Gripe e VAXIGRIP - Eficácia contra a gripe confirmada em laboratório em crianças após a vacinação em mulheres grávidas**

	Taxa de Ataque à Gripe (Qualquer tipo de influenza A ou B) % (n / n)		VAXIGRIP % Eficácia (95% IC)
	TIV	Controle *	
<b>Mali</b>	2.4 (45/1,866)	3.8 (71/1,869)	37,3 (7,6 a 57,8)
	TIV	Placebo	
<b>Nepal</b>	4.1 (74/1,820)	5,8 (105/1,826)	30,0 (5 a 48)
<b>África do Sul</b>	1,9 (19/1,026)	3,6 (37/1,023)	48,8 (11,6 a 70,4)

\* Vacina meningocócica

N: Número de mulheres grávidas incluídas na análise

n: número de indivíduos com influenza confirmada laboratorialmente

IC: intervalo de confiança

Os dados de eficácia indicam uma diminuição da proteção dos bebês nascidos de mães vacinadas pelo tempo após o nascimento.

No ensaio realizado na África do Sul, a eficácia da vacina foi maior entre crianças com 8 semanas de idade ou mais jovens (85,8% [IC 95%, 38,3 a 98,4]) e diminuiu com o tempo.

A eficácia da vacina foi de 25,5% (95% IC, -67,9 a 67,8) para lactentes > 8 a 16 semanas de idade e 30,4% (95% IC, -154,9 a 82,6) para lactentes > 16 a 24 semanas de idade.

No estudo conduzido em Mali, há também uma tendência de maior eficácia da vacina inativada contra influenza trivalente em lactentes durante os primeiros 4 meses após o nascimento (70,2% [IC 95%, 35,7 a 87,6]), com menor eficácia no quinto mês de vigilância (60,7% [IC 95%, 33,8 a 77,5]) e queda acentuada no sexto mês (37,3% [IC 95%, 7,6-57,8]).

A prevenção da doença influenza só pode ser esperada se o(s) bebê(s) for(em) exposto(s) às cepas incluídas na vacina administrada à mãe.

### Imunogenicidade

Estudos clínicos realizados em adultos de 18 a 60 anos de idade, em idosos com mais de 60 anos de idade, em crianças de 3 a 8 anos de idade e de 6 a 35 meses de idade avaliaram a não-inferioridade de **VAXIGRIP TETRA** versus **VAXIGRIP** para a média geométrica de título de anticorpo (MGT) AIH (inibição de hemaglutinina) no Dia 21 (para adultos) e no Dia 28 (para crianças), taxa de soroconversão de AIH (aumento de 4 vezes no título recíproco ou mudança de indetectável [ $< 10$ ] para um título recíproco de  $\geq 40$ ), e AIH MGT (título pós/pré-vacinação).

Um estudo clínico realizado em adultos de 18 a 60 anos de idade e em crianças de 9 a 17 anos de idade descreveu a resposta imune de **VAXIGRIP TETRA** versus VAXIGRIP para a média geométrica de títulos de anticorpo AIH (MGT) no Dia 21.

Outro estudo clínico realizado em crianças de 9 a 17 anos de idade descreveu somente a resposta imune de **VAXIGRIP TETRA**.

Um estudo clínico realizado em mulheres grávidas descreveu a resposta imune de **VAXIGRIP TETRA** versus VAXIGRIP para HAI GMT no dia 21, taxa de soroconversão de HAI e HAI GMTR após uma dose administrada durante segundo ou terceiro trimestre de gravidez. Neste estudo, a transferência transplacentária foi avaliada usando GMTs de HAI de sangue materno, sangue do cordão umbilical e a razão sangue do cordão umbilical / sangue materno no momento do parto.

**VAXIGRIP TETRA** induziu uma resposta imune significativa para as 4 cepas de influenza contidas na vacina.

#### Adultos e idosos

Um estudo de não-inferioridade, randomizado, controlado por ativo foi conduzido na França, Alemanha, Bélgica e Polônia para avaliar a imunogenicidade de **VAXIGRIP TETRA** em comparação à VAXIGRIP. Um total de 1114 adultos de 18 a 60 anos de idade e 1111 idosos com mais de 60 anos de idade foram randomizados para receber uma dose de **VAXIGRIP TETRA** ou uma dose de VAXIGRIP (uma das duas formulações da vacina comparadora (TIV), cada uma contendo uma cepa B que corresponde a uma das duas cepas B em **VAXIGRIP TETRA** (uma cepa B da linhagem Yamagata e uma cepa B da linhagem Victoria).

A imunogenicidade de **VAXIGRIP TETRA** foi avaliada 21 dias após a injeção por método de inibição da hemaglutinação (AIH) em todos os pacientes (832 adultos de 18 a 60 anos de idade e 831 idosos acima de 60 anos de idade) e pelo método de soroneutralização (SN) em subconjuntos de pacientes (150 adultos de 18 a 60 anos de idade e 150 idosos acima de 60 anos de idade).

Resultados de imunogenicidade em adultos de 18 a 60 anos de idade e em idosos com mais de 60 anos de idade são apresentados na Tabela 6 e na Tabela 7, respectivamente.

**TABELA 4: Resultados de imunogenicidade pelo método AIH em adultos de 18 a 60 anos, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=832	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=140	TIV licenciada <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=138
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	608 (563; 657)	685 (587; 800)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	498 (459; 541)	629 (543; 728)	
<b>B (Victoria)</b>	708 (661; 760)	735 (615; 879)	204 (170; 243)
<b>B (Yamagata)</b>	1715 (1607; 1830)	689 (556; 854)	1735 (1490; 2019)
<b>% SC (IC 95%)<sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	64,1 (60,7; 67,4)	65,1 (59,2; 70,7)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	66,2 (62,9; 69,4)	73,4 (67,8; 78,5)	
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	70,0 (61,7; 77,4)	38,4 (30,3; 47,1)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3; 67,0)	42,1 (33,9; 50,8)	60,9 (52,2; 69,1)
<b>RMGT (IC 95%)<sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	9,77 (8,69; 11,0)	10,3 (8,35; 12,7)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	10,3 (9,15; 11,5)	14,9 (12,1; 18,4)	
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	11,4 (8,66; 15,0)	3,03 (2,49; 3,70)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66; 8,12)	3,22 (2,67; 3,90)	6,08 (4,79; 7,72)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança; SC: soroconversão; AS: Aumento Significativo

<sup>(a)</sup> TIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada TIV 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciada, N=278

<sup>(d)</sup> N=833 para o grupo QIV

<sup>(e)</sup> Para pacientes com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de pacientes com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para pacientes com título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de pacientes com ≥ aumento de 4 vezes do título pré ao pós-vacinação.

<sup>(f)</sup> Média geométrica das razões individuais (títulos pós/pré-vacinação)

**TABELA 5: Resultados de imunogenicidade pelo método de SN em adultos de 18 a 60 anos, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=150	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=50	TIV licenciada <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=50
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	3540 (2997; 4183)	3076 (2308; 4100)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	215 (182; 254)	307 (239; 395)	
<b>B (Victoria)</b>	1143 (952; 1373)	1269 (875; 1841)	247 (185; 330)
<b>B (Yamagata)</b>	1875 (1463; 2277)	629 (391; 1011)	1680 (1164; 2423)
<b>n (%) ≥ aumento de 4 vezes <sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	61,3 (53,0; 69,2)	62,0 (51,7; 71,5)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	47,3 (39,1; 55,6)	59,0 (48,7; 68,7)	
<b>B (Victoria)</b>	70,0 (62,0; 77,2)	66,0 (51,2; 78,8)	28 (16,2; 42,5)
<b>B (Yamagata)</b>	67,3 (59,2; 74,8)	40,0 (26,4; 54,8)	68,0 (53,3; 80,5)
<b>RMGT (IC 95%) <sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	13,4 (9,61; 18,6)	12,9 (8,89; 18,8)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	4,6 (3,81; 5,56)	7,01 (5,29; 9,30)	
<b>B (Victoria)</b>	11,9 (9,24; 15,2)	11,4 (7,08; 18,3)	2,87 (2,18; 3,80)
<b>B (Yamagata)</b>	12,8 (9,64; 17,0)	3,68 (2,52; 5,38)	8,95 (5,96; 13,4)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança;

<sup>(a)</sup> TIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada TIV 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciada, N=100

<sup>(d)</sup> N=150 para o grupo QIV

<sup>(e)</sup> Para pacientes com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de pacientes com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para pacientes com título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de pacientes com ≥ aumento de 4 vezes do título pré ao pós-vacinação.

<sup>(f)</sup> Média geométrica das razões individuais (títulos pós/pré-vacinação)

A mesma tendência que a descrita utilizando o método AIH foi observada utilizando o método de SN.

**TABELA 6: Resultados de imunogenicidade pelo método AIH em idosos com mais de 60 anos de idade, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=831	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=138	TIV licenciada <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=137
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	219 (199; 241)	268 (228; 314)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	359 (329; 391)	410 (352; 476)	
<b>B (Victoria)</b>	287 (265; 311)	301 (244; 372)	121 (101; 147)
<b>B (Yamagata)</b>	655 (611; 701)	351 (294; 420)	697 (593; 820)
<b>% SC (IC 95%) <sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	45,6 (42,1; 49,0)	50,2 (44,1; 56,2)	

<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	47,5 (44,1; 51,0)	48,5 (42,5; 54,6)	
<b>B (Victoria)</b>	42,5 (41,8; 48,7)	43,5 (35,1; 52,2)	21,2 (14,7; 29,0)
<b>B (Yamagata)</b>	42,7 (39,3; 46,2)	28,3 (20,9; 36,5)	38,7 (30,5; 47,4)
<b>RMGT (IC 95%)<sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	4,94 (4,46; 5,47)	6,03 (4,93; 7,37)	
<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	5,60 (5,02; 6,24)	5,79 (4,74; 7,06)	
<b>B (Victoria)</b>	4,61 (4,18; 5,09)	4,60 (3,50; 6,05)	1,99 (1,70; 2,34)
<b>B (Yamagata)</b>	4,11 (3,73; 4,52)	2,04 (1,71; 2,43)	4,11 (3,19; 5,30)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança; SC: soroconversão; AS: Aumento Significativo

<sup>(a)</sup> TIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada TIV 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciada, N=275

<sup>(d)</sup> N=832 para o grupo QIV

<sup>(e)</sup> Para pacientes com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de pacientes com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para pacientes com título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de pacientes com ≥ aumento de 4 vezes do título pré ao pós-vacinação.

<sup>(f)</sup> Média geométrica das razões individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

**TABELA 7: Resultados de imunogenicidade pelo método de SN em idosos com mais de 60 anos de idade, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=150	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=49	TIV licenciada <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=49
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	988 (763; 1279)	1196 (902; 1584)	
<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	179 (151; 212)	192 (149; 246)	
<b>B (Victoria)</b>	509 (414; 625)	559 (391; 799)	229 (160; 327)
<b>B (Yamagata)</b>	572 (465; 704)	298 (200; 443)	523 (370; 738)
<b>n (%) ≥ aumento de 4 vezes<sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	54,7 (46,3; 62,8)	52,0 (41,7; 62,2)	
<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	33,3 (25,9; 41,5)	34,7 (25,4; 45,0)	
<b>B (Victoria)</b>	42,7 (34,6; 51,0)	36,7 (23,4; 51,7)	18,4 (8,8; 32,0)
<b>B (Yamagata)</b>	41,6 (33,6; 50,0)	20,8 (10,5; 35,0)	34,7 (21,7; 49,6)
<b>RMGT (IC 95%)<sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	7,19 (5,59; 9,24)	7,76 (5,38; 11,2)	
<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	3,67 (3,00; 4,50)	3,28 (2,57; 4,17)	
<b>B (Victoria)</b>	4,46 (3,60; 5,53)	5,14 (3,34; 7,93)	2,03 (1,57; 2,62)
<b>B (Yamagata)</b>	4,68 (3,67; 5,96)	2,11 (1,55; 2,86)	3,84 (2,57; 5,74)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança;

<sup>(a)</sup> TIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada TIV 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciada, N=98

<sup>(d)</sup> N=150 para o grupo QIV

<sup>(e)</sup> Para pacientes com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de pacientes com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para pacientes com título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de pacientes com ≥ aumento de 4 vezes do título pré ao pós-vacinação.

<sup>(f)</sup> Média geométrica das razões individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

A mesma tendência que a descrita utilizando o método AIH foi observada utilizando o método de SN.

### Mulheres grávidas e transferência transplacentária

Um estudo clínico controlado e randomizado foi realizado na Finlândia em mulheres grávidas para descrever a resposta imune de VAXIGRIP TETRA em comparação com VAXIGRIP 21 dias após a vacinação e para avaliar a transferência transplacentar do anticorpo da mãe para o recém-nascido pelo cordão umbilical após 1 dose de VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP.

Um total de 230 mulheres grávidas receberam VAXIGRIP TETRA e 116 mulheres grávidas receberam VAXIGRIP durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez (de 20 a 32 semanas de gravidez).

Os resultados de imunogenicidade pelo método HAI, em mulheres grávidas 21 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP são apresentados na tabela 8.

**TABELA 8:** Resultados de imunogenicidade pelo método HAI em mulheres grávidas, 21 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP.

Cepa de antígeno	QIV N=216	TIV (B Victoria) N=109
<b>MGT (95% IC)</b>		
A (H1N1)*	525 (466; 592)	638 (529; 769)
A (H3N2)*	341 (286; 407)	369 (283; 483)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)	697 (569; 855)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)	529 (415; 674)
<b>n (%) ≥ aumento de 4 vezes <sup>(a)</sup></b>		
A (H1N1)*	38.0 (31.5; 44.8)	41.3 (31.9; 51.1)
A (H3N2)*	59.3 (52.4; 65.9)	62.4 (52.6; 71.5)
B1 (Victoria)*	61.1 (54.3; 67.7)	60.6 (50.7; 69.8)
B2 (Yamagata)*	59.7 (52.9; 66.3)	38.5 (29.4; 48.3)
<b>GMTR (95% IC) <sup>(b)</sup></b>		
A (H1N1)*	3.81 (3.11; 4.66)	5.26 (3.66; 7.55)
A (H3N2)*	8.63 (6.85; 10.9)	9.23 (6.56; 13.0)
B1 (Victoria)*	8.48 (6.81; 10.6)	9.62 (6.89; 13.4)
B2 (Yamagata)*	6.26 (5.12; 7.65)	3.40 (2.68; 4.32)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: média geométrica de títulos; IC: Intervalo de confiança

\* A / H1N1: vírus do tipo A / Michigan / 45/2015 (H1N1) pdm09; A / H3N2: vírus do tipo A / Hong Kong / 4801/2014 (H3N2); B1: vírus tipo B / Brisbane / 60/2008 (linhagem B / Victoria): *esta cepa foi incluída na composição do TIV*;

B2: vírus tipo B / Phuket / 3073/2013 (linhagem B / Yamagata): *essa cepa não foi incluída na composição do TIV*.

(a) SC: soroconversão ou aumento significativo: para indivíduos com um título de pré-vacinação <10 (1 / dil), proporção de indivíduos com um título de pós-vacinação ≥40 (1 / dil) e para indivíduos com pré-vacinação ≥10 (1 / dil), proporção de indivíduos com um aumento ≥ a quatro vezes o título pré e pós-vacinal

(b) GMTR: Média geométrica das razões de títulos individuais (títulos pós / antes da vacinação)

A avaliação descritiva da imunogenicidade pelo método HAI, no momento do parto, na amostra de sangue da mãe (BL03M), na amostra de sangue do cordão umbilical (BL03B) e na transferência transplacentária (BL03B / BL03M) é apresentada na tabela 9.

**TABELA 9:** Avaliação descritiva da imunogenicidade pelo método HAI de VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP, no momento do parto

Cepa antígeno	QIV N=178	TIV (B Victoria) N=89
<b>BL03M † MGT (95% IC)</b>		
A (H1N1)*	304 (265; 349)	411 (332; 507)
A (H3N2)*	178 (146; 218)	186 (137; 250)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)	371 (299; 461)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)	367 (281; 479)
<b>BL03B ** GMT (95% IC)</b>		
A (H1N1)*	576 (492; 675)	751 (605; 932)

Cepa antígeno	QIV N=178	TIV (B Victoria) N=89
A (H3N2)*	305 (246; 379)	324 (232; 452)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)	608 (479; 772)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)	539 (389; 748)
<b>Transferência placentária: BL03B/BL03M<sup>§</sup></b>		
<b>GMT (95% IC)</b>		
A (H1N1)*	1.89 (1.72; 2.08)	1.83 (1.64; 2.04)
A (H3N2)*	1.71 (1.56; 1.87)	1.75 (1.55; 1.97)
B1 (Victoria)*	1.53 (1.37; 1.71)	1.64 (1.46; 1.85)
B2 (Yamagata)*	1.69 (1.54; 1.85)	1.47 (1.28; 1.69)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: média geométrica de títulos; IC: Intervalo de confiança

\* A / H1N1: vírus do tipo A / Michigan / 45/2015 (H1N1) pdm09; A / H3N2: vírus do tipo A / Hong Kong / 4801/2014 (H3N2);

B1: vírus tipo B / Brisbane / 60/2008 (linhagem B / Victoria): *esta cepa foi incluída na composição do TIV*;

B2: vírus tipo B / Phuket / 3073/2013 (linhagem B / Yamagata): *essa cepa não foi incluída na composição do TIV*.

†BL03M: Amostra de sangue da mãe no parto

\*\*BL03B: Amostra de sangue do cordão umbilical no parto

§ Se a mãe tiver X bebês, seus valores de títulos serão contados X vezes

No momento do parto, o nível de anticorpos na amostra do cordão umbilical em comparação com a amostra materna quase dobrou para a cepa A / H1N1 e aumentou entre 1,5 e 1,7 vezes para as cepas A / H3N2, B / Brisbane e B / Phuket, o que confirma que há transferência de anticorpos transplacentários da mãe para o recém-nascido, após a vacinação de mulheres com **VAXIGRIP TETRA** ou VAXIGRIP durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez.

Esses dados são consistentes com a proteção passiva demonstrada em bebês desde o nascimento até aproximadamente 6 meses de idade após a vacinação em mulheres durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez com VAXIGRIP em estudos realizados no Mali, Nepal e África do Sul (vide seção 2 – mulheres grávidas).

### População pediátrica

- Crianças de 9 a 17 anos de idade

Um estudo clínico realizado em adultos de 18 a 60 anos de idade e em crianças de 9 a 17 anos de idade descreveu a resposta imune de **VAXIGRIP TETRA** versus VAXIGRIP por média geométrica de títulos de anticorpos AIH (MGT) no Dia 21. Outro estudo clínico realizado em crianças com idade de 9 a 17 anos descreveu somente a resposta imune de **VAXIGRIP TETRA**.

Em um total de 429 crianças de 9 a 17 anos de idade que receberam uma dose de **VAXIGRIP TETRA**, a resposta imune contra as 4 cepas contidas na vacina foi similar à resposta imune induzida em adultos de 18 a 60 anos de idade.

- Crianças de 3 a 8 anos de idade

Um estudo randomizado controlado por ativo foi conduzido na Finlândia, Polônia, México e Taiwan para avaliar a imunogenicidade de **VAXIGRIP TETRA** em comparação à VAXIGRIP. Um total de 1242 crianças de 3 a 8 anos de idade foram randomizadas para receberem uma ou duas doses de **VAXIGRIP TETRA** ou de VAXIGRIP (vacina controle) dependendo da história prévia de vacinação de influenza.

A imunogenicidade de **VAXIGRIP TETRA** foi avaliada 28 dias após o recebimento da última injeção de **VAXIGRIP TETRA** por método de inibição da hemaglutinação (IH) em todos os pacientes e pelo método de soroneutralização (SN) em subconjuntos de pacientes.

As crianças que receberam um esquema de uma ou de duas doses de **VAXIGRIP TETRA**, apresentaram uma resposta imune similar após a última dose do respectivo esquema.

**TABELA 10: Resultados de imunogenicidade pelo método AIH em crianças de 3 a 8 anos de idade, 28 dias após a última injeção de VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=863	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=176	TIV licenciada <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=168
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	971 (896; 1052)	1141 (1006; 1295)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	1568 (1451; 1695)	1746 (1551; 1964)	
<b>B (Victoria)</b> <sup>(d)</sup>	1050 (956; 1154)	1120 (921; 1361)	170 (125; 232)
<b>B (Yamagata)</b> <sup>(e) (f)</sup>	1173 (1078; 1276)	217 (171; 276)	1211 (1003; 1462)
<b>% SC (IC 95%)<sup>(g)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	65,7 (62,4; 68,9)	65,7 (60,4; 70,7)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	64,8 (61,5; 68,0)	67,7 (62,5; 72,6)	
<b>B (Victoria)</b> <sup>(d)</sup>	84,8 (82,3; 87,2)	90,3 (85,0; 94,3)	38,5 (31,1; 46,2)
<b>B (Yamagata)</b> <sup>(e) (f)</sup>	88,5 (86,2; 90,6)	46,0 (38,4; 53,7)	89,9 (84,3; 94,0)
<b>RMGT (IC 95%)<sup>(h)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	6,86 (6,24; 7,53)	7,65 (6,54; 8,95)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	7,49 (6,72; 8,35)	7,61 (6,69; 9,05)	
<b>B (Victoria)</b> <sup>(d)</sup>	17,1 (15,5; 18,8)	17,8 (14,5; 22,0)	3,52 (2,93; 4,22)
<b>B (Yamagata)</b> <sup>(e) (f)</sup>	25,3 (22,8; 28,2)	4,60 (3,94; 5,37)	30,4 (23,8; 38,4)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança; SC: soroconversão; AS: Aumento Significativo

<sup>(a)</sup> TIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada TIV 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciada, N=344

<sup>(d)</sup> N=169 para o grupo TIV (B Yamagata)

<sup>(e)</sup> N=862 para o grupo QIV

<sup>(f)</sup> N = 175 para grupo Vaxigrip (Victoria B)

<sup>(g)</sup> para indivíduos com um título pré-vacinação < 10 (1/dil), proporção de indivíduos com um título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para indivíduos com um título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de indivíduos com um aumento ≥ 4 vezes do título pré a pós vacinação

<sup>(h)</sup> Média geométrica de razões individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

**TABELA 11: Resultados de imunogenicidade pelo método de SN em crianças de 3 a 8 anos de idade, 28 dias após a última injeção de VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=431	YIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=86	TIV (B Yamagata) N=83
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	3499 (3138; 3902)	4462 (3778; 5268)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	475 (430; 525)	542 (467; 629)	
<b>B (Victoria)</b>	905 (788; 1039)	980 (722; 1329)	203 (139; 298)
<b>B (Yamagata)</b>	731 (638; 838)	131 (94,4; 181)	952 (709; 1279)
<b>n (%) ≥ aumento de 4 vezes<sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	60,3 (55,5; 65,0)	60,9 (53,2; 68,3)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	52,0 (47,1; 56,8)	52,1 (44,3; 59,8)	
<b>B (Victoria)</b>	80,3 (76,2; 83,9)	89,5 (81,1; 95,1)	41,0 (30,3; 52,3)
<b>B (Yamagata)</b>	84,7 (80,9; 88,0)	39,5 (29,2; 50,7)	86,7 (77,5; 93,2)

RMGT (IC 95%) <sup>(f)</sup>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	8,45 (7,20; 9,92)	8,21 (6,37; 10,6)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	5,03 (4,46; 5,68)	5,45 (4,50; 6,61)	
<b>B (Victoria)</b>	13,6 (11,9; 15,5)	15,6 (12,1; 20,1)	3,51 (2,78; 4,44)
<b>B (Yamagata)</b>	19,3 (16,8; 22,1)	3,87 (3,12; 4,81)	25,2 (18,1; 35,1)

\*: 28 dias para pacientes preparados e 56 dias para pacientes sem vacinação prévia

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança; SN: Soro neutralização;

<sup>(a)</sup> QIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada QIV 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com QIV alternativa ou QIV licenciada, N=169

<sup>(d)</sup> N=431 para o grupo QIV

<sup>(e)</sup> Para pacientes com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de pacientes com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para pacientes com título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de pacientes com ≥ aumento de 4 vezes do título pré ao pós-vacinação.

<sup>(f)</sup> Média geométrica das razões individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

#### • Crianças de 6 a 35 meses de idade

Adicionalmente à eficácia de **VAXIGRIP TETRA**, a imunogenicidade de duas doses de 0,5 mL de **VAXIGRIP TETRA** (N = 341) comparada a duas doses de 0,5 ml de **VAXIGRIP** (N = 369) foi avaliada 28 dias após recebimento da última injeção de **VAXIGRIP TETRA** pelo método da inibição da hemaglutinação (HAI) em crianças de 6 a 35 meses de idade e pelo método da soroneutralização (SN) em subgrupos de sujeitos.

**TABELA 12: Resultados de imunogenicidade pelo método HAI em crianças de 6 a 35 meses de idade, 28 dias após a última injeção de VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=341	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=172	TIV licenciada <sup>(b)(c)</sup> (B Yamagata) N=178
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b>	641 (547; 752)	637 (500; 812)	628 (504; 781)
<b>A (H3N2)</b>	1071 (925; 1241)	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	835 (691; 1008)	10.0 (8.27; 12.1)
<b>B (Yamagata)</b>	1010 (885; 1153)	39.9 (31.2; 51.0)	1009 (850; 1198)
<b>% SC (IC 95%)<sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b>	90.3 (86.7; 93.2)	87.2 (81.3; 91.8)	90.4 (85.1; 94.3)
<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	90.3 (86.7; 93.2)	88.4 (82.6; 92.8)	87.6 (81.9; 92.1)
<b>B (Victoria)</b>	98.8 (97.0; 99.7)	99.4 (96.8; 100.0)	2.2 (0.6; 5.7)
<b>B (Yamagata)</b>	96.8 (94.3; 98.4)	33.9 (26.9; 41.5)	99.4 (96.9; 100.0)
<b>RMGT (IC 95%)<sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b>	36.6 (30.8; 43.6)	35.3 (27.4; 45.5)	40.6 (32.6; 50.5)
<b>A (H3N2)<sup>(c)</sup></b>	42.6 (35.1; 51.7)	44.1 (33.1; 58.7)	37.1 (28.3; 48.6)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88.9; 114)	114 (94.4; 138)	1.52 (1.40; 1.64)
<b>B (Yamagata)</b>	93.9 (79.5; 111)	4.34 (3.62; 5.20)	111 (91.3; 135)

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança; SC: Soroconversão ou Aumento Significante; HAI: inibição da hemaglutinação;

Para pacientes com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de pacientes com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para pacientes com um título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de pacientes com um aumento de ≥ 4 vezes do título pré ao pós-vacinação.

Média geométrica de razões individuais (títulos pós-/pre-vacinação)

<sup>(a)</sup> Vaxigrip alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> Vacina licenciada 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> Dose de 0,5 ml

<sup>(d)</sup> N=171 para o grupo Vaxigrip alternativo (Yamagata B)

<sup>(e)</sup> Para pacientes com um título pré-vacinação < 10 (1/dil), a proporção de indivíduos ≥ 40 (1/dil) e para indivíduos com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de pacientes com um aumento de ≥ 4 vezes do título pré ao pós-vacinação

<sup>(f)</sup> Média geométrica de razões individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

Esses dados de imunogenicidade fornecem informação de suporte em adição aos dados disponíveis de eficácia da vacina nessa população.

**TABELA 13: Resultados de imunogenicidade pelo método SN em crianças de 6 a 35 meses de idade, 28 dias após a última injeção de VAXIGRIP TETRA ou VAXIGRIP**

Cepa de antígeno	QIV N=169	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=86	TIV licenciada <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=88
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	2207 (1767; 2756)	2824 (2142; 3723)	2280 (1725; 3013)
<b>A (H3N2)</b>	516 (432; 617)	574 (441; 748)	643 (491; 841)
<b>B (Victoria)</b>	494 (415; 587)	907 (690; 1191)	18.9 (14.5; 24.7)
<b>B (Yamagata)</b>	371 (308; 447)	20.6 (16.0; 26.5)	440 (334; 579)
<b>Aumento ≥ 4 vezes (%)<sup>(d)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	77.5 (70.5; 83.6)	72.6 (61.8; 81.8)	84.1 (74.8; 91.0)
<b>A (H3N2)</b>	84.6 (78.3; 89.7)	78.8 (68.6; 86.9)	84.1 (74.8; 91.0)
<b>B (Victoria)</b>	98.2 (94.9; 99.6)	98.8 (93.6; 100.0)	31.8 (22.3; 42.6)
<b>B (Yamagata)</b>	97.0 (93.2; 99.0)	27.1 (18.0; 37.8)	95.5 (88.8; 98.7)
<b>RMGT (IC 95%)<sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	73.3 (50.0; 108)	70.7 (40.1; 125)	96.6 (59.3; 157)
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	16.1 (12.9; 20.1)	12.8 (9.36; 17.4)	16.5 (11.9; 22.7)
<b>B (Victoria)</b>	66.8 (55.7; 80.1)	98.3 (73.4; 132)	2.96 (2.46; 3.56)
<b>B (Yamagata)</b>	44.4 (36.5; 53.9)	2.57 (2.16; 3.06)	54.1 (41.4; 70.7)

\*: 28 dias para indivíduos vacinados e 56 dias para indivíduos não vacinados

N: número de pacientes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de Confiança; SN: soroneutralização;

<sup>(a)</sup> TIV alternativa contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Brisbane/60/2008 (Linhagem Victoria)

<sup>(b)</sup> TIV licenciada 2014-2015 contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (Linhagem Yamagata)

<sup>(c)</sup> N = 85 para o grupo alternativo TIV

<sup>(d)</sup> Para pacientes com um título pré-vacinação < 10 (1/dil), a proporção de sujeitos com um título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para sujeitos com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de pacientes com um aumento de ≥ 4 vezes do título pré ao pós-vacinação

<sup>(e)</sup> Média geométrica de razões individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

##### Mecanismo de ação

**VAXIGRIP TETRA** fornece imunização ativa contra quatro cepas do vírus influenza (dois subtipos A e dois tipos B).

**VAXIGRIP TETRA** induz anticorpos contra as hemaglutininas dentro de 2 a 3 semanas. Estes anticorpos neutralizam os vírus influenza.

Níveis específicos de títulos de anticorpos inibidores de hemaglutinação (AIH) pós-vacinação com vacinas de vírus influenza inativado não foram correlacionados com proteção da doença influenza, mas os títulos de AIH foram utilizados como uma medida de atividade da vacina. Em alguns estudos de modelo de desafio humano, títulos de AIH de  $\geq 1:40$  foram associados com proteção da doença influenza em até 50% dos pacientes.

Uma vez que os vírus influenza evoluem constantemente, as cepas de vírus selecionadas na vacina são revisadas anualmente pela OMS.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Um estudo local de tolerância e toxicidade conduzido em coelhos após três injeções intramusculares de uma dose humana de **VAXIGRIP TETRA** não mostrou efeitos adversos de toxicidade sistêmica, os efeitos observados foram limitados ao aumento transitório da reatogenicidade local.

Um estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento conduzido em coelhos com **VAXIGRIP TETRA** não mostrou nenhum efeito na fertilidade das fêmeas, desempenho de acasalamento, desenvolvimento embrionário e desenvolvimento pós-natal precoce.

Um estudo de segurança farmacológica conduzido em coelhos com **VAXIGRIP TETRA** não mostrou efeitos nos parâmetros cardiovascular, respiratório e temperatura corporal após uma e três injeções intramusculares de uma dose humana.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**VAXIGRIP TETRA** não deve ser administrada em pacientes com histórico de reação alérgica grave à proteína do ovo (ovo ou produtos de ovos), à proteína de galinha, a qualquer componente da vacina (vide “Composição” incluindo resíduos de fabricação) ou com histórico de reação alérgica grave após administração prévia de **VAXIGRIP TETRA** ou de vacina contendo os mesmos componentes.

A administração de **VAXIGRIP TETRA** deve ser adiada em pacientes com doença febril moderada ou grave ou doença aguda.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências**

**VAXIGRIP TETRA** pode conter traços de formaldeído e octoxinol-9, que são utilizados no processo de fabricação. Assim, **VAXIGRIP TETRA** deve ser administrada com cautela em pacientes com hipersensibilidade a um destes componentes.

**VAXIGRIP TETRA** pode conter traços indetectáveis de neomicina, que é utilizada no processo de fabricação. Assim, **VAXIGRIP TETRA** deve ser administrada com cautela em pacientes com hipersensibilidade a este antibiótico ou a outros antibióticos da mesma classe.

Como com qualquer vacina, a vacinação com **VAXIGRIP TETRA** pode não proteger todos os vacinados.

Em relação à proteção passiva, nem todas as crianças menores de 6 meses de idade nascidas de mulheres vacinadas durante a gravidez serão protegidas.

O vírus influenza é notavelmente imprevisível nas mudanças antigênicas significantes que podem ocorrer periodicamente. É conhecido que **VAXIGRIP TETRA**, sendo constituída pela composição sazonal anual, não é efetiva contra todas as possíveis cepas do vírus influenza. **VAXIGRIP TETRA** visa fornecer proteção contra aquelas cepas de vírus a partir das quais a vacina é preparada.

Se **VAXIGRIP TETRA** for administrada em pacientes imunocomprometidos, seja por problemas genéticos, doença ou terapia imunossupressora, estes podem ter uma resposta imune reduzida à vacinação.

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

##### **Precauções**

##### **Não administrar VAXIGRIP TETRA por injeção intravascular.**

Como com todos os produtos injetáveis, **VAXIGRIP TETRA** deve ser administrada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou distúrbios hemorrágicos, uma vez que sangramento pode ocorrer após uma administração intramuscular.

Antes da injeção de qualquer biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções para a prevenção de reações alérgicas ou quaisquer outras. Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico apropriado e supervisão devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de reação anafilática após a administração de **VAXIGRIP TETRA**.

Síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção com agulha. Procedimentos devem estar estabelecidos para prevenir dano por queda e lidar com reações de síncope.

Como medida preventiva, injeção de epinefrina (1:1000) deve estar disponível imediatamente no caso de reações anafiláticas ou alérgicas graves inesperadas.

### Incompatibilidades / Compatibilidades

Esta vacina não pode ser misturada com outras vacinas ou produtos médicos.

### Gravidez

Um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento conduzido em coelhos com **VAXIGRIP TETRA** não mostrou nenhum efeito no desempenho de acasalamento, desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pós-natal precoce.

As mulheres grávidas apresentam alto risco de complicações com o vírus da gripe, incluindo parto prematuro, parto, hospitalização e/ou morte; as mulheres grávidas devem receber a vacina contra a gripe em qualquer fase da gravidez, durante o período de vacinação contra a gripe.

**VAXIGRIP TETRA** pode ser administrada em todos os estágios da gravidez, com base nos dados de segurança de estudos clínicos e na experiência pós-comercialização de **VAXIGRIP TETRA** e da vacina trivalente livre de timerosal, VAXIGRIP.

Dados do uso mundial de vacinas influenza inativadas em mulheres grávidas (incluindo experiência de uso de **VAXIGRIP TETRA** e VAXIGRIP em países onde vacinas influenza inativadas são recomendadas em todos os estágios da gravidez), e dados do estudo clínico realizado na Finlândia com **VAXIGRIP TETRA**, administrado em mulheres grávidas durante o segundo ou terceiro trimestre (230 gestações expostas e 231 nascidos vivos), não indicaram quaisquer eventos adversos fetais e maternos atribuíveis à vacina.

Dados de quatro estudos clínicos conduzidos com a vacina trivalente contra a influenza (livre de timerosal), VAXIGRIP, administrado em mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres (mais de 5.000 grávidas expostas e mais de 5.000 nascidos vivos, seguido até aproximadamente 6 meses após o parto) não indicaram nenhum resultado adverso fetal, do recém-nascido, do lactente ou da mãe, atribuível à vacina.

Em dois estudos clínicos conduzidos na África do Sul com 1.062 mulheres HIV negativas e 100 mulheres grávidas HIV positivas receberam VAXIGRIP (livre de timerosal), e 1.054 mulheres com HIV negativos e 94 mulheres com HIV positivo receberam placebo (Tabela 14).

**TABELA 14: Taxas de resultados da gravidez (mulheres e bebês) nos estudos clínicos da África do Sul**

	HIV negativo		HIV positivo	
	VAXIGRIP	Placebo	VAXIGRIP	Placebo
<b>Aborto espontâneo</b>	3 (0.3%)	5 (0.5%)	Nenhum caso	Nenhum caso
<b>Natimorto</b>	15 (1.4%)	9 (0.9%)	Nenhum caso	Nenhum caso
<b>Nascimento prematuro</b>	108 (10.5%)	96 (9.4%)	13 (13.0%)	13 (14.8%)
<b>Peso ao nascer &lt;2500g</b>	133 (13%)	122 (12%)	14 (14.1%)	15 (17.2%)
<b>Morte de recém-nascido após o parto</b>	12 (1.2%)	10 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (2.3%)
<b>Admissão no berçário neonatal</b>	71 (6.9%)	71 (6.9%)	6 (6.0%)	3 (3.4%)

Em um estudo clínico conduzido no Nepal, 1.847 mulheres grávidas receberam VAXIGRIP (livre de timerosal) e 1.846 receberam placebo.

**TABELA 15: Taxas de resultados da gravidez (mulheres e bebês) no estudo clínico do Nepal**

	VAXIGRIP		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Aborto espontâneo</b>	1,847	5 (0.27%)	1,846	3 (0.16%)
<b>Natimorto</b>	1,853	33 (1.78%)	1,857	31 (1.67%)
<b>Nascimento prematuro</b>	1,809	225 (12.0%)	1,813	247 (14.0%)
<b>Prematuridade, idade gestacional &lt;37 semanas</b>	1,307	538 (41.0%)	1,300	563 (43.0%)
<b>Pequeno para a idade gestacional (INTERGROWTH-21st) *</b>	1,375	637 (46.0%)	1,355	675 (50.0%)

<b>Pequeno para a idade gestacional (Alexander) †</b>	1,380	315 (23.0%)	1,361	364 (27.0%)
---	-------	-------------	-------	-------------

\* Idade gestacional estimada pela aplicação dos critérios INTERGROWTH-21ST

† Idade gestacional estimada pela aplicação dos critérios de Alexander

Em estudos clínicos conduzidos na África do Sul e Nepal, não houve diferenças significativas entre os grupos VAXIGRIP e placebo com relação a desfechos fetais, neonatais, infantis ou maternos (incluindo aborto espontâneo, natimorto prematuro, baixo peso ao nascer).

No estudo realizado em Mali, 2108 mulheres grávidas receberam VAXIGRIP (livre de timerosal) e 2.085 receberam a vacina controle (vacina conjugada meningocócica quadrivalente): não houve diferenças significativas entre VAXIGRIP e grupos controle de vacina (vacina conjugada meningocócica quadrivalente) com relação à taxa de prematuridade, taxa de natimortos ou taxa de baixo peso ao nascer / pequena para a idade gestacional.

Nesses estudos clínicos, nenhum dos eventos adversos graves relatados em mulheres, fetos ou bebês foi considerado relacionado à **VAXIGRIP TETRA** ou VAXIGRIP.

**VAXIGRIP TETRA** deve ser administrado para uma mulher grávida seguindo uma avaliação dos riscos e benefícios.

**Categoria de gravidez: A.** Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião dentista.

### Lactação

Não há dados do efeito da vacina em recém-nascidos/crianças amamentadas por mulheres vacinadas com **VAXIGRIP TETRA** durante o período de amamentação. Baseado em experiência com vacinas influenza inativadas, **VAXIGRIP TETRA** pode ser usado durante a amamentação.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

### Fertilidade

Dados de fertilidade em humanos não estão disponíveis. Um estudo animal com **VAXIGRIP TETRA** não indicou efeitos prejudiciais na fertilidade feminina.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos considerando administração simultânea de **VAXIGRIP TETRA** e outras vacinas não foram conduzidos. No entanto, dados clínicos mostrando que VAXIGRIP pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas estão disponíveis para as seguintes vacinas: vacina pneumocócica polissacarídica em pacientes idosos, Tdap-IPV em adultos com idade  $\geq 60$  anos, e vacina zoster em adultos com 50 anos ou mais.

Adicionalmente, de acordo com ACIP (Comitê Consultivo em Práticas de Imunização), não há evidência que vacinas inativadas interfiram com a resposta imune de outras vacinas inativadas ou de vacinas vivas. Qualquer vacina inativada pode ser administrada simultaneamente ou a qualquer momento antes ou após uma vacina inativada ou vacina viva diferente. Desta forma, **VAXIGRIP TETRA** pode ser administrada no mesmo momento de outras vacinas.

Locais de aplicação separados e seringas separadas devem ser utilizadas no caso de administração concomitante. Embora uma inibição da depuração hepática de fenitoína, teofilina e varfarina tenham sido reportadas após vacinação de influenza, estudos subsequentes não mostraram nenhuma evidência de efeitos indesejáveis relacionados a este fenômeno.

Pessoas deficientes na produção de anticorpos devido à terapia imunossupressora podem ter uma resposta imune reduzida à vacinação.

### Interferência com exames laboratoriais e diagnósticos

Após a vacinação de influenza, resultados falso-positivos em testes de sorologia usando método ELISA para detectar anticorpos contra HIV1, Hepatite C e especialmente HTLV1 foram observados. A técnica Western Blot refuta os resultados. As reações temporárias falso-positivas podem ser devido à resposta IgM pela vacina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**VAXIGRIP TETRA** 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. Proteger da luz.

Prazo de Validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da **VAXIGRIP TETRA** é de 12 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. Guarde-o em sua embalagem original.**

A vacina, após gentilmente agitada, é um líquido incolor opalescente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular ou subcutânea profunda.

Os locais preferenciais para injeção intramuscular são a região anterolateral da coxa (ou o músculo deltoide se a massa muscular for adequada) em crianças de 6 a 35 meses de idade, ou músculo deltoide em crianças de 36 meses de idade e adultos.

### Preparação e manuseio

Permitir que a vacina alcance a temperatura ambiente antes do uso.

Agite antes do uso para distribuir uniformemente a suspensão antes da administração.

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente com relação a partículas e/ou descoloração antes da administração sempre que a solução e o recipiente permitirem. Se alguma destas condições existirem, a vacina não deverá ser administrada.

### Posologia

Dada a variação antigênica nos vírus influenza circulantes e a duração da imunidade fornecida pela vacina, é recomendado realizar a vacinação contra influenza anualmente, no início do período de risco.

Indivíduos a partir de 9 anos de idade: uma injeção de 0,5mL de dose.

Crianças de 6 meses a 8 anos de idade:

- Se a criança não foi vacinada anteriormente: duas injeções de 0,5 mL com pelo menos um mês de intervalo.

- Se a criança foi vacinada anteriormente: uma injeção única de 0,5 mL.

O cronograma de vacinação deverá ser baseado em recomendações oficiais.

Crianças com menos de 6 meses de idade: a segurança e eficácia da **VAXIGRIP TETRA** em crianças menores de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Em relação a proteção passiva, uma dose de 0,5 ml administrada a mulheres grávidas pode proteger a criança desde o nascimento até 6 meses de idade; entretanto, nem todas as crianças serão protegidas.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, os eventos adversos estão classificados sob designações de frequência, usando a seguinte convenção:

Muito comum:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ )

Comum:  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ )

Incomum:  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )

Rara:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ )

Muito rara:  $< 1/10.000$  ( $< 0,01\%$ )

Informações de evento adverso são derivadas de estudos clínicos com **VAXIGRIP TETRA** e experiências mundiais pós-comercialização com **VAXIGRIP TETRA** e **VAXIGRIP**.

### Dados de estudos clínicos

A segurança de **VAXIGRIP TETRA** foi avaliada em seis estudos clínicos randomizados controlados, nos quais 3040 adultos de 18 a 60 anos de idade, 1392 idosos com mais de 60 anos de idade e 429 crianças e adolescentes de 9 a 17 anos de idade receberam uma dose (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA** e 884 crianças de 3 a 8 anos de idade

receberam uma ou duas doses (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA** e 1614 crianças de 6 a 35 meses de idade receberam duas doses (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA**.

Em todos os estudos, a vacina comparadora foi **VAXIGRIP**. Adicionalmente, um placebo também foi usado como comparador na população de 6 a 35 meses.

O perfil geral de segurança da **VAXIGRIP TETRA** foi comparável ao da **VAXIGRIP**.

Para todos os indivíduos, avaliações de segurança foram realizadas durante os primeiros 21 dias seguidos à vacinação, com exceção das crianças de 6 meses a 8 anos de idade, nas quais as avaliações de segurança foram realizadas durante 28 dias após qualquer vacinação. Reações adversas graves foram coletadas durante seis meses de seguimento.

A maioria das reações usualmente ocorreram dentro dos primeiros 3 dias após a vacinação, e se resolveram espontaneamente dentro de 1 a 3 dias após o início. A intensidade destas reações foi leve (Grau I: Febre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  a  $\leq 38,4^{\circ}\text{C}$  exceto para  $< 24$  meses de idade:  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  a  $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$  / Reações no local da injeção:  $\geq 25$  a  $\leq 50$  mm exceto para crianças abaixo de 12 anos de idade:  $< 25$  mm / Outras reações: sem interferência com atividade).

A reação adversa mais frequentemente reportada após a vacinação, em todas as populações incluindo todo o grupo de crianças de 6 a 35 meses de idade, foi dor no local da injeção.

Na subpopulação de crianças menores de 24 meses de idade, a reação adversa mais frequentemente reportada foi irritabilidade, e na subpopulação de crianças de 24 a 35 meses de idade foi mal-estar.

No geral, as reações adversas foram, em geral, menos frequentes em idosos do que em adultos e em crianças.

### Adultos

Em 3 estudos randomizados controlados por ativo, 3040 adultos de 18 a 60 anos de idade receberam uma dose (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA**.

As reações mais frequentemente reportadas após administração de **VAXIGRIP TETRA** foram dor no local da injeção, cefaleia, mialgia e mal-estar.

As Tabelas 16 e 17 resumem as frequências de reações adversas solicitadas e não solicitadas, respectivamente, que foram registradas após a vacinação em adultos de 18 a 60 anos de idade.

**TABELA 16: Frequência de reações adversas solicitadas dentro de 7 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em adultos de 18 a 60 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=3040)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• Reações locais			
<b>Dor no local da injeção</b>	1603/3036	52,8	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	231/3036	7,6	Comum
<b>Edema no local da injeção</b>	180/3036	5,9	Comum
<b>Induração no local da injeção</b>	173/3036	5,7	Comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	27/3036	0,9	Incomum
• Reações Sistêmicas			
<b>Mal-estar</b>	583/3036	19,2	Muito comum
<b>Calafrios</b>	187/3036	6,2	Comum
<b>Febre</b>	39/3029	1,3	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	844/3036	27,8	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia</b>	697/3036	23	Muito comum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

**TABELA 17: Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 21 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em adultos de 18 a 60 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=3040)		
	N	%	Frequência

<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• Reações locais			
<b>Prurido no local da injeção</b>	23	0,8	Incomum
<b>Calor no local da injeção</b>	5	0,2	Incomum
<b>Desconforto no local da injeção</b>	1	< 0,1	Rara
• Reações Sistêmicas			
<b>Fadiga</b>	13	0,4	Incomum
<b>Sintomas de gripe</b>	3	< 0,1	Rara
<b>Astenia</b>	2	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>			
<b>Dispneia</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Diarreia</b>	4	0,1	Incomum
<b>Náusea</b>	4	0,1	Incomum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Tontura</b>	2	< 0,1	Rara
<b>Parestesia</b>	2	< 0,1	Rara
<b>Sonolência</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>			
<b>Urticária</b>	2	< 0,1	Rara
<b>Angioedema</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Dermatite alérgica</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Eritema</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Hiperidrose</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Prurido</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Prurido generalizado</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Artralgia</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático</b>			
<b>Linfadenopatia</b>	4	0,1	Incomum
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>			
<b>Hipersensibilidade</b>	1	< 0,1	Rara

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

### Idosos

Em 2 estudos randomizados controlados por ativo, 1392 idosos com mais de 60 anos de idade receberam uma dose (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA**.

As reações mais frequentemente reportadas após a administração de **VAXIGRIP TETRA** foram dor no local da aplicação, cefaleia e mialgia.

As Tabelas 16 e 17 resumem as frequências de reações adversas solicitadas e não solicitadas, respectivamente, que foram registradas após a vacinação em idosos com mais de 60 anos de idade.

**TABELA 18: Frequência de reações adversas solicitadas dentro de 7 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em idosos com mais de 60 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=1392)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• Reações locais			
<b>Dor no local da injeção</b>	358/1390	28,5	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	98/1391	7	Comum

<b>Edema no local da injeção</b>	48/1391	3,5	Comum
<b>Induração no local da injeção</b>	42/1391	3	Comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	6/1391	0,4	Incomum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Mal-estar</b>	129/1391	9,3	Comum
<b>Calafrios</b>	60/1391	4,3	Comum
<b>Febre</b>	13/1385	0,9	Incomum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	217/1391	15,6	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia</b>	193/1391	13,9	Muito comum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

**TABELA 19: Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 21 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em idosos com mais de 60 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=1392)		
	N	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Prurido no local da injeção</b>	11	0,8	Incomum
<b>Calor no local da injeção</b>	2	0,1	Incomum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Fadiga</b>	3	0,2	Incomum
<b>Astenia</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Sintomas de gripe</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Diarreia</b>	2	0,1	Incomum
<b>Náusea</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Tontura</b>	2	0,1	Incomum
<b>Parestesia</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Sonolência</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Distúrbios vasculares</b>			
<b>Ondas de calor</b>	2	0,1	Incomum
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>			
<b>Prurido</b>	2	0,1	Incomum
<b>Eritema</b>	1	< 0,1	Rara
<b>Hiperidrose</b>	1	< 0,1	Rara

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

#### **Crianças e adolescentes de 9 a 17 anos de idade**

Em um estudo randomizado controlado por ativo e um estudo não controlado, 429 crianças e adolescentes de 9 a 17 anos de idade receberam uma dose (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA**.

As reações mais frequentemente reportadas após a administração de **VAXIGRIP TETRA** foram dor no local da aplicação (54,5%), mialgia (29,1%), cefaleia (24,7%), mal-estar (20,3%) e edema no local da injeção (10,7%).

As Tabelas 18 e 19 resumem as frequências de reações adversas solicitadas e não solicitadas, respectivamente, que foram registradas após a vacinação em crianças de 9 a 17 anos de idade.

**TABELA 20: Frequência de reações adversas solicitadas dentro de 7 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em crianças e adolescentes de 9 a 17 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=429)		
	n/M	%	Frequência

<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Dor no local da injeção</b>	234/429	54,5	Muito comum
<b>Edema no local da injeção</b>	46/429	10,7	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	42/429	9,8	Comum
<b>Induração no local da injeção</b>	29/429	6,8	Comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	7/429	1,6	Comum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Mal-estar</b>	87/429	20,3	Muito comum
<b>Calafrios</b>	16/429	3,7	Comum
<b>Febre</b>	10/427	2,3	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	106/429	24,7	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia</b>	125/429	29,1	Muito comum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

**TABELA 21: Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 21 dias após a vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em crianças e adolescentes de 9 a 17 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=429)		
	N	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
<b>Prurido no local da injeção</b>	1	0,2	Incomum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Diarreia</b>	1	0,2	Incomum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

#### Crianças de 3 a 8 anos de idade

Em um estudo randomizado controlado por ativo, 884 crianças de 3 a 8 anos de idade receberam uma ou duas doses (0,5mL) de **VAXIGRIP TETRA**.

O perfil geral de segurança da **VAXIGRIP TETRA** foi similar após a primeira e segunda injeção.

As reações mais frequentemente reportadas após a administração de **VAXIGRIP TETRA** foram dor no local da aplicação (56,5%), mal-estar (30,7%), mialgia (28,5%), cefaleia (25,7%), edema no local da injeção (20,5%), eritema no local da injeção (20,4%), induração no local da injeção (16,4%), calafrios (11,2%).

**TABELA 22: Frequência de reações adversas solicitadas dentro de 7 dias após qualquer vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em crianças de 3 a 8 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=884)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Dor no local da injeção</b>	498/882	56,5	Muito comum
<b>Edema no local da injeção</b>	181/882	20,5	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	180/882	20,4	Muito comum
<b>Induração no local da injeção</b>	145/882	16,4	Muito comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	51/882	5,8	Comum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Mal-estar</b>	271/882	30,7	Muito comum
<b>Calafrios</b>	99/882	11,2	Muito comum
<b>Febre</b>	74/879	8,4	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	227/882	25,7	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			

<b>Mialgia</b>	251/882	28,5	Muito comum
----------------	---------	------	-------------

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

**TABELA 23: Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 28 dias após qualquer vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) crianças de 3 a 8 anos de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=884)		
	N	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
<b>Fadiga</b>	5	0,6	Incomum
<b>Calor no local da injeção</b>	3	0,3	Incomum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Diarreia</b>	4	0,5	Incomum
<b>Vômito</b>	2	0,2	Incomum
<b>Dor abdominal alta</b>	1	0,1	Incomum
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>			
<b>Inquietação</b>	2	0,2	Incomum
<b>Lamentação</b>	1	0,1	Incomum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Tontura</b>	2	0,2	Incomum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Artralgia</b>	1	0,1	Incomum
<b>Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático</b>			
<b>Trombocitopenia*</b>	1	0,1	Incomum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

n RAs: número de RAs

\*O caso relatado durante o estado clínico foi grave e transitório.

#### Crianças de 6 a 35 meses de idade

Em um estudo, 1614 crianças de 6 a 35 meses de idade receberam 2 doses (0,5mL) de **VAXIGRIP TETRA**, 1612 receberam 2 doses (0,5mL) de placebo e 367 receberam 2 doses (0,5mL) de **VAXIGRIP**.

O perfil de segurança de **VAXIGRIP TETRA** foi semelhante após a primeira e a segunda injeção, com uma tendência de menor incidência de reações adversas após a segunda injeção em comparação com a primeira.

As reações mais frequentes reportadas após **VAXIGRIP TETRA** foram:

- para todas as crianças de 6 a 35 meses de idade: dor no local de injeção / sensibilidade (26,8%), febre (20,4%) e eritema no local da injeção (17,2%),

- na subpopulação de crianças menores de 24 meses de idade: irritabilidade (32,3%), perda de apetite (28,9%), choro anormal (27,1%), vômito (16,1%) e sonolência (13,9%),

- na subpopulação de crianças de 24 meses a 35 meses de idade: mal-estar (26,8%), dor de cabeça (11,9%) e mialgia (11,6%).

**Tabela 24: Frequência de reações adversas solicitadas dentro de 7 dias após qualquer vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em crianças de 6 a 35 meses de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma das condições:	QIV (N=1614)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
<b>Reações locais</b>			
<b>Dor no local da injeção / sensibilidade</b>	427/1591	26,8	Muito comum
<b>Edema no local da injeção</b>	121/1591	7,6	Comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	274/1591	17,2	Muito comum
<b>Induração do local de injeção</b>	144/1591	9,1	Comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	144/1591	4,2	Comum
<b>Reações sistêmicas</b>			
<b>Febre</b>	324/1588	20,4	Muito comum

<b>Mal-estar*</b>	162/605	26,8	Muito comum
<b>Calafrios*</b>	34/605	5,6	Comum
<b>Choro anormal†</b>	267/985	27,1	Muito comum
<b>Sonolência†</b>	137/985	13,9	Muito comum
<b>Irritabilidade†</b>	318/985	32,3	Muito comum
<b>Perda de apetite†</b>	285/985	28,9	Muito comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Vômito †</b>	159/985		Muito comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Dor de cabeça*</b>	72/605		Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia*</b>	70/605		Muito comum

\* solicitado registro para sujeitos  $\geq 24$  meses

† solicitado registro para sujeitos  $< 24$  meses

n: número de sujeitos experimentando o desfecho listado na primeira coluna

M: número de sujeitos com dados disponíveis para o desfecho relevante

**Tabela 25: Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 28 dias após qualquer vacinação com VAXIGRIP TETRA (QIV) em crianças de 6 a 35 meses de idade**

Pacientes apresentando pelo menos uma das condições:	QIV (N=1614)		
	n	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
<b>Sintoma de gripe</b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Prurido no local da injeção</b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Erupção no local da injeção</b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Irritabilidade<sup>(a)</sup></b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Mal-estar<sup>(b)</sup></b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Diarreia</b>	8	0,5	Incomum
<b>Vômito<sup>(a)</sup></b>	3	0,2	Incomum
<b>Distúrbios de pele e tecido subcutâneo</b>			
<b>Prurido generalizado</b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Erupção papular</b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Distúrbios do sistema imune</b>			
<b>Hipersensibilidade</b>	2	0,1	Incomum
<b>Distúrbios nutricionais e do metabolismo</b>			
<b>Diminuição do apetite<sup>(a)</sup></b>	1	$< 0,1$	Raro
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia<sup>(b)</sup></b>	1	$< 0,1$	Raro

n: número de sujeitos experimentando o desfecho listado na primeira coluna

n ARs: número de RAs

(a): em crianças  $\geq 24$  meses de idade

(b): em crianças  $< 24$  meses de idade

### Outras populações especiais

O perfil de segurança de VAXIGRIP TETRA observado em um número limitado de pacientes com comorbidades incluídos nos estudos clínicos não difere daquele observado na população geral. Adicionalmente, estudos conduzidos com VAXIGRIP em pacientes com transplante renal e pacientes asmáticos não mostrou diferenças consideráveis em relação ao perfil de segurança de VAXIGRIP nestas populações.

- Mulheres grávidas**

Em estudos clínicos realizados em mulheres grávidas na África do Sul e Mali com VAXIGRIP (ver seção 5. Advertências e Precauções e 2. Resultados de Eficácia), as frequências locais e reações sistêmicas solicitadas e comunicadas no prazo de 7 dias após a administração de VAXIGRIP, foram consistentes com as reportadas para a população adulta durante estudos clínicos realizados com VAXIGRIP.

No estudo realizado na África do Sul, as reações locais foram mais frequentes no grupo VAXIGRIP do que no grupo placebo em coortes HIV-negativas e HIV-positivas.

Não houve outras diferenças significativas nas reações solicitadas entre os grupos VAXIGRIP e placebo em ambos os coortes.

Em um estudo clínico conduzido em mulheres grávidas na Finlândia com **VAXIGRIP TETRA** (vide seção 2 – imunogenicidade e seção 5 – gravidez), as frequências de reações locais e sistêmicas relatadas no período de 7 dias após a administração de **VAXIGRIP TETRA** foram consistentes com os relatados para a população adulta não-grávida durante os estudos clínicos conduzidos com **VAXIGRIP TETRA**, apesar de maior em algumas reações (dor no local da injeção, mal-estar, tremores, dores de cabeça, mialgia). As frequências mais altas observadas também foram vistas em VAXIGRIP livre de timerosal, usado como comparador, sugerindo efeito do estudo clínico na população de gestantes.

## DADOS DA EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

### Distúrbios do sistema imunológico

Alergia incluindo reações anafiláticas. <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Foram relatadas espontaneamente após o uso comercial de **VAXIGRIP TETRA**, não sendo possível estimar sua frequência.

### EVENTOS ADVERSOS

Os seguintes eventos adversos foram relatados após o uso comercial de VAXIGRIP. Um relacionamento causal com **VAXIGRIP TETRA** não foi estabelecido.

### Distúrbios do sangue e sistema linfático

Trombocitopenia transiente <sup>(2)</sup> e linfadenopatia <sup>(2)</sup>.

### Distúrbios do sistema nervoso

Parestesia <sup>(2)</sup>, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neurite, neuralgia, convulsões, encefalomielite

### Distúrbios vasculares

Vasculite, como púrpura de Henoch-Schönlein, com envolvimento renal transitório em alguns casos.

<sup>(2)</sup> Esses eventos adversos foram relatados durante os ensaios clínicos com VAXITRIP TETRA apenas em algumas faixas etárias.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Casos de administração de doses acima da recomendada (superdose) foram reportados com **VAXIGRIP TETRA**. Quando as reações adversas foram reportadas, as informações foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de **VAXIGRIP TETRA**.

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

## DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.8326.0341  
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson  
CRF-SP: 40.796

### Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.  
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP  
CNPJ 10.588.595/0010-92

® Marca registrada

**Fabricado por:**  
Sanofi Pasteur SA  
Val de Reuil - França

Venda sob prescrição médica.

**IB120919F**

 *Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/10/2024.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/03/2025	0426609/25-9	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	28/03/2025	COMPOSIÇÃO  VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS C/ AGU ACOPLADA X 0,5 ML
09/02/2024	0163547/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/02/2024	0156413/24-7	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	07/02/2024	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS C/ AGU ACOPLADA X 0,5 ML
13/02/2023	0148411/23-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2023	0139169/23-1	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	10/02/2023	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS C/ AGU ACOPLADA X 0,5 ML



**CUIDA  
PROTEGE  
FORTALECE**