

EFLUELDA[®]

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

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

1 dose de 0,7 mL

Efluelda®
vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)
 Cepas 2024 - Hemisfério Sul

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- embalagem com 1 seringa preenchida com 1 dose única de 0,7 mL e 1 agulha separada

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO A PARTIR DE 60 ANOS OU MAIS

COMPOSIÇÃO

Efluelda® foi padronizada de acordo com os requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e regulamentação brasileira para a campanha do Hemisfério Sul do ano de 2024 e foi formulada para conter 240 microgramas (mcg) de hemaglutinina (HA) por dose de 0,7 mL na razão recomendada de 60 mcg de HA de cada uma das quatro cepas de influenza (A/H1N1, A/H3N2, B/linhagem Victoria e B/linhagem Yamagata).

Efluelda® é uma suspensão aquosa estéril de vírus influenza inativado para injeção intramuscular. **Efluelda®** contém quatro cepas de vírus influenza propagados em ovos de galinha embrionados.

A composição qualitativa e quantitativa de **Efluelda®** por dose é apresentada na tabela 1:

Tabela 1 - Composição da Efluelda®

Componente	Quantidade (por dose)	Função
Cepas de vírus influenza fragmentado, inativado (Hemisfério Sul, campanha 2024):	240 mcg de HA total	Substância ativa
A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	60 mcg de HA	
A/Thailand/8/2022 (H3N2) - cepa análoga (A/California/122/2022, SAN-022)	60 mcg de HA	
B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo selvagem (B/linhagem Victoria))	60 mcg de HA	
B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem (B/linhagem Yamagata))	60 mcg de HA	
Outros:		
Solução tampão isotônica de cloreto de sódio tamponada com fosfato de sódio:	QSP ^a volume apropriado	Dilúente
Cloreto de Sódio	6,51 g/L	
Fosfato de sódio monobásico	0,410 g/L	
Fosfato de sódio dibásico	3,830 g/L	
Água para injeção	QSP ^a 1 L	
Etoxilato de octilfenol (Triton® X-100)	≤350 mcg	Excipiente
Formaldeído	≤140 mcg	Residual
Ovalbumina	≤1 mcg	Residual

^a quantidade suficiente para

Não são utilizados antibióticos na fabricação de **Efluelda®**.

Não foi usado timerosal no processo de fabricação da **Efluelda®**.

A apresentação de **Efluelda®** não utiliza látex.

1. INDICAÇÕES

A vacina **Efluelda**[®] é indicada para a imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos tipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina para indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos.

O uso da **Efluelda**[®] deve ser baseado em recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A indicação de **Efluelda**[®] em adultos com 60 anos de idade ou mais baseia-se na demonstração de imunogenicidade não inferior entre **Efluelda**[®] e **Fluzone**[®] **Sênior (vacina influenza trivalente de alta dose - TIV HD)** em pessoas com 65 anos ou mais (QHD00013), que permite que a eficácia e efetividade de **Efluelda**[®] sejam inferidas a partir da **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)**.

Adicionalmente, respostas imunes similares observadas em indivíduos com 60 a 64 anos de idade e em indivíduos com 65 anos de idade ou mais (QHD00011) permitem a extensão da eficácia e efetividade da **Fluzone**[®] **Sênior** em adultos com 65 anos de idade ou mais para adultos a partir de 60 anos de idade ou mais.

Assim, infere-se que a **Efluelda**[®] seja mais eficaz na prevenção da influenza e suas complicações, incluindo hospitalizações por pneumonia e eventos cardiorrespiratório, em comparação com a dose padrão da vacina contra influenza inativada (15 microgramas de cada uma das cepas) em adultos com 60 anos ou mais.

2.1 Imunogenicidade

- [QHD00013](#)

QHD00013 foi um estudo clínico Fase III, randomizado, controlado, modificado, duplo-cego, realizado nos EUA (NCT 03282240) em adultos com 65 anos ou mais.

O objetivo foi demonstrar a não inferioridade da **Efluelda**[®] sobre **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)**, conforme avaliado pela Média Geométrica de Títulos (MGTs) de anticorpos da inibição de hemaglutinina (IH) no Dia 28 e taxas de soroconversão.

Um total de 2.670 adultos a partir de 65 anos foram randomizados para receber uma dose de **Efluelda**[®] ou uma dose de **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** (uma das duas formulações da vacina comparativa [TIV-HD1 ou TIV-HD2]); cada formulação TIV HD continha uma cepa B que corresponde a uma das duas cepas B presente na vacina **Efluelda**[®] (uma cepa B da linhagem Yamagata ou uma cepa B da linhagem Victoria). A média de idade foi de 72,9 anos no grupo **Efluelda**[®] (variou de 65 a 100 anos) e a média de idade foi de 73,0 no grupo **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** (variou de 65 a 95 anos). 35,4% dos participantes do grupo **Efluelda**[®] e 35,8% dos participantes do grupo **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** tinham 75 anos ou mais.

Os resultados da imunogenicidade da **Efluelda**[®] no estudo QHD00013 são resumidos abaixo na Tabela 2.

Tabela 2: Estudo 1^a: Análises de não-inferioridade da Efluelda[®] (QIV-HD) em relação à Fluzone[®] Sênior (TIV HD) por MGTs de anticorpos IH pós-vacinação e taxas de soroconversão em adultos com 65 anos ou mais, conjunto de análise por protocolo

Cepa influenza	MGT			Razão da MGT	Taxa de Soroconversão (Percentual) ^b			Diferença das Taxas de Soroconversão	Atende os Critérios de Não-inferioridade pré-definidos ^f
	QIV-HD N ^c =1679-1680	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =423	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =430		QIV-HD sobre TIV-HD (IC 95%)	QIV-HD N ^c =1668-1669	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =420-421		
A (H1N1) ^g	312	374		0,83 (0,744; 0,932)	50,4	53,7		-3,27 (-7,37; 0,86)	Sim
A (H3N2) ^g	563	594		0,95 (0,842; 1,066)	49,8	50,5		-0,71 (-4,83; 3,42)	Sim
B1 (Vitória)	516	476	--	1,08 (0,958; 1,224)	36,5	39,0	--	-2,41 (-7,66; 2,70)	Sim
B2 (Yamagata)	578	--	580	1,00 (0,881; 1,129)	46,6	--	48,4	-1,75 (-7,04; 3,53)	Sim

^a NCT03282240

^b Taxas de soroconversão: Para sujeitos com título pré-vacinação <10 (1/dil), proporção de sujeitos com título pós-vacinação ≥40 (1/dil) e para sujeitos com título pré-vacinação ≥10 (1/dil), proporção de indivíduos com um aumento ≥ quatro vezes do título pré para o pós vacinação.

^c N é o número de participantes vacinados com dados disponíveis para o desfecho imunológico listado

^d TIV-HD1 continha A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (B1, linhagem Victoria).

^e TIV-HD2 continha A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) e B/Phuket/3073/2013 (B2, linhagem Yamagata).

^f Critério de não inferioridade predefinido para taxas de soroconversão: o limite inferior do IC de 95% bilateral da diferença das taxas de soroconversão (Efluelda[®] menos * Fluzone[®] Sênior (TIV HD)) é >-10%. Critério de não inferioridade predefinido para a razão MGT: o limite inferior do IC de 95% da razão MGT (Efluelda[®] dividido por Fluzone[®] Sênior (TIV HD)) é >0,667.

^g Para a comparação de cepas A, TIV-HD1 e TIV-HD2 foram agrupados no grupo TIV-HD para comparação com a Efluelda[®].

Efluelda[®] foi tão imunogênica quanto **Fluzone[®] Sênior (TIV HD)** para MGTs e taxas de soroconversão para as cepas comuns de influenza. Além disso, **Efluelda[®]** induziu uma resposta imune superior em relação à cepa B adicional do que a resposta imune induzida pela **Fluzone[®] Sênior (TIV HD)** que não contém a cepa B correspondente.

Os resultados de eficácia e efetividade de **Fluzone[®] Sênior (TIV HD)** são, portanto, inferidos para **Efluelda[®]** dada a demonstração de imunogenicidade estatisticamente comparável entre **Fluzone[®] Sênior (TIV HD)** e **Efluelda[®]** no estudo QHD00013.

- QHD00011

QHD00011 foi um estudo clínico Fase III, randomizado, controlado, modificado, duplo-cego realizado em adultos de 60 anos ou mais para demonstrar a superioridade de Efluelda[®] (QIV-HD) sobre a vacina quadrivalente de dose padrão (QIV-SD) para todas as cepas avaliado pela Média Geométrica dos Títulos (MGTs) de anticorpos da inibição de hemaglutinina (IH) no dia 28 em adultos de 60 a 64 anos de idade e em adultos de 65 anos de idade ou mais.

Um total de 1.539 adultos (760 adultos com 60 a 64 anos de idade e 779 adultos com 65 anos ou mais) foram randomizados para receber uma dose de Efluelda® ou uma dose de QIV-SD.

Tabela 3: Estudo 2ª: Análises de superioridade de Efluelda® em relação à QIV-SD por MGTs de anticorpos IH Pós-vacinação em Adultos de 60-64 anos e com 65 Anos ou Mais, Conjunto de Análise completo

Cepas de Influenza	Adultos de 60 a 64 anos de idade			Meta Para critério de superioridade pré-definido ^c	Adultos com 65 anos de idade ou mais			Meta Para critério de superioridade pré-definido ^c
	MGT		Razão MGT		MGT		Razão MGT	
	Efluelda® N ^b =376-377 (95% CI)	QIV-SD N ^b =377 (95% CI)	Efluelda® em relação QIV-SD (95% CI)		Efluelda® N ^b =392 (95% CI)	QIV-SD N ^b =381 (95% CI)	Efluelda® em relação QIV-SD (95% CI)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1.90 (1.58 ; 2.28)	Sim	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1.76 (1.44 ; 2.15)	Sim
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1.70 (1.38 ; 2.08)	Sim	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2.15 (1.74 ; 2.65)	Sim
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1.51 (1.30 ; 1.74)	Sim	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1.55 (1.34 ; 1.79)	Sim
B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1.77 (1.53 ; 2.04)	Sim	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1.76 (1.52 ; 2.03)	Sim

^a NCT04024228

^b N é o número de participantes com dados disponíveis para o desfecho considerado

^c A superioridade foi concluída se o limite inferior do IC de 95% bilateral da proporção de MGTs entre os grupos (QIV-HD / QIV-SD) foi > 1 para cada cepa e em cada faixa etária

Os resultados de eficácia e efetividade de **Fluzone® Sênior** (TIV-HD) são, portanto, inferidos para Efluelda®, dada a demonstração de imunogenicidade estatisticamente comparável entre **Fluzone® Sênior** (TIV-HD) e Efluelda® em adultos de 65 anos de idade ou mais (QHD00013) e respostas imunológicas similares observadas em adultos de 60 a 64 anos de idade e em adultos com 65 anos ou mais (QHD00011).

Além disso, Efluelda® induziu uma resposta imune que foi superior às respostas induzidas por QIV-SD para todas as 4 cepas de vírus 28 dias após a vacinação em adultos de 60 a 64 anos de idade e em adultos com 65 anos de idade ou mais.

- FIM05 (dados de Fluzone® Sênior (TIV HD))

FIM05 foi um estudo controlado multicêntrico, randomizado e duplo-cego realizado nos EUA em adultos com 65 anos ou mais. O objetivo foi demonstrar a superioridade de **Fluzone® Sênior (TIV HD)** sobre a vacina contra influenza inativada de dose padrão (SD) contendo 15 microgramas de cada cepa (2 cepas A e 1 cepa B), conforme avaliado pelas taxas de soroconversão e MGTs.

Os resultados da imunogenicidade do estudo Fase 3 FIM05 sobre **Fluzone® Sênior (TIV HD)** estão resumidos abaixo na Tabela 4.

Tabela 4: Superioridade de Fluzone® Sênior (TIV HD) por taxas de soroconversão e MGT 28 de dias pós-vacinação - Análise de imunogenicidade

	vacina influenza trivalente de alta dose (TIV-HD) N=2576		vacina contra influenza trivalente inativada de dose padrão (TIV-SD) N=1275			Superioridade
Taxas de soroconversão						
Cepa influenza	n/M	Taxa de SC % (IC de 95%)	n/M	Taxa de SC ¹ % (IC de 95%)	% Diferença ² TIV-HD menos TIV-SD (IC de 95%)	
H1N1	1229/2531	48,56 (46,59; 50,53)	289/1249	23,14 (20,83; 25,58)	25,42 (22,38; 28,46)	Superior ⁴
H3N2	1749/2531	69,10 (67,26; 70,90)	633/1248	50,72 (47,91; 53,53)	18,38 (15,08; 21,69)	Superior ⁴
B	1056/2529	41,76 (39,82; 43,71)	374/1249	29,94 (27,41; 32,57)	11,81 (8,63; 15,00)	Maior ⁵
Proporções de MGT						
Cepa influenza	M	MGT (IC de 95%)	M	MGT (IC de 95%)	MGTR ³ TIV-HD/TIV-SD (IC de 95%)	
H1N1	2543	115,79 (111,41; 120,34)	1252	67,29 (63,65; 71,13)	1,72 (1,61; 1,84)	Superior ⁶
H3N2	2544	608,87 (583,54; 635,30)	1252	332,46 (310,44; 356,05)	1,83 (1,70; 1,98)	Superior ⁶
B	2542	69,06 (66,60; 71,60)	1252	52,34 (49,48; 55,35)	1,32 (1,24; 1,41)	Maior ⁷

N é o número de sujeitos no conjunto de análise de imunogenicidade

n é o número de sujeitos que alcançaram soroconversão para cada cepa

M é o número de sujeitos com resultados de sorologia pré e pós-vacinação para a cepa, incluindo resultados relatados como < MLQ (menor limite de quantificação)

¹Soroconversão: Para sujeitos com título pré-vacinação do Dia 0 <10 (1/dil): Título ≥40 (1/dil) no Dia 28.
Para sujeitos com título pré-vacinação do Dia 0 ≥10 (1/dil): ≥4 vezes aumento do título no Dia 28.

²Conforme definido no protocolo do estudo: Superioridade para uma cepa de vírus: o limite inferior do IC de 95% da diferença das taxas de soroconversão (TIV - HD menos vacina contra influenza inativada de dose padrão) é >10%.

³Superioridade do Fluzone® Sênior (TIV HD): Pelo menos 2 das 3 cepas de vírus devem demonstrar superioridade. Se uma cepa falhar, então deve demonstrar não-inferioridade com o limite inferior do IC de 95% ≥-10%.

Conforme definido no protocolo do estudo: Superioridade para uma cepa de vírus: o limite inferior da CI de 95% para a razão MGT Fluzone® Sênior (TIV HD) sobre uma dose padrão vacina contra influenza inativada é >1.5.

Superioridade vacina influenza trivalente de alta dose (vírus fragmentado, inativado): Pelo menos 2 das 3 cepas de vírus devem demonstrar superioridade. Se uma cepa falhar, então deve demonstrar não-inferioridade com o limite inferior do IC de 95% de >0,67.

⁴De acordo com o objetivo primário do estudo, a superioridade foi demonstrada se o limite inferior do Intervalo de Confiança (IC) for superior a 10% para pelo menos duas das três cepas do vírus, critério estatístico mais rigoroso.

⁵Foi realizada uma análise pós-hoc utilizando-se os critérios de superioridade geralmente aceitos do limite inferior do IC maior que 0%.

⁶De acordo com o objetivo primário do estudo, a superioridade foi demonstrada se o limite inferior do Intervalo de Confiança (IC) for superior a 1,5 para pelo menos duas das três cepas do vírus, critério estatístico mais rigoroso.

⁷Foi realizada uma análise pós-hoc utilizando-se os critérios de superioridade geralmente aceitos do limite inferior do IC maior que 1.

De acordo com os critérios estabelecidos no protocolo, a Fluzone® Sênior (TIV HD) gerou uma resposta imune superior em comparação com a vacina contra influenza trivalente inativada de dose padrão para as taxas de soroconversão e MGTs.

2.2 Eficácia da Fluzone® Sênior (TIV HD) em adultos com 65 anos ou mais (ESTUDO FIM12)

FIM12 (NCT01427309) foi um estudo de eficácia multicêntrico e duplo cego realizado nos EUA e Canadá, no qual adultos com 65 anos ou mais foram randomizados (1:1) para receber **Fluzone® Sênior (TIV HD)** ou a vacina contra influenza inativada de dose padrão. O estudo foi realizado ao longo de duas estações de influenza (2011-2012 e 2012-2013) para avaliar a ocorrência de influenza confirmada laboratorialmente causada por qualquer tipo/subtipo de vírus influenza em associação com a doença semelhante à gripe (síndrome gripal (SG)) como desfecho primário.

Os participantes foram monitorados para a ocorrência de doença respiratória por vigilância ativa e passiva, iniciando 2 semanas pós-vacinação por aproximadamente 7 meses. Após um episódio de doença respiratória, foram coletadas amostras de *swab* nasofaríngeo para análise e foram calculadas taxas de ataque e eficácia da vacina.

Tabela 5: FIM12: Eficácia relativa aos componentes da vacina, associada à síndrome gripal^a, em adultos com 65 anos ou mais

	Fluzone® Sênior (TIV HD) N ^b =15.892 n ^c (%)	vacina contra influenza inativada de dose padrão N ^b =15.911 n ^c (%)	Eficácia Relativa% (IC 95%)
Influenza confirmada por laboratório ^d causada por:			
- Qualquer tipo/subtipo ^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5) ^f
- Cepas virais semelhantes às contidas na vacina	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

^a Ocorrência de pelo menos um dos seguintes sintomas respiratórios: dor de garganta, tosse, produção de catarro, chiado ou dificuldade para respirar; concomitantemente com pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sistêmicos: temperatura >37,2°C, calafrios, cansaço, dores de cabeça ou mialgia.

^b N é o número de participantes vacinados na análise por protocolo definida para avaliações de eficácia.

^c n é o número de participantes com síndrome gripal definida por protocolo com confirmação laboratorial.

^d Confirmado laboratorialmente: cultura ou reação da polimerase em cadeira confirmada.

^e Desfecho primário.

^f O critério de superioridade estatística pré-especificado para o desfecho primário (limite inferior do IC de 95% da eficácia da vacina Fluzone® Sênior (TIV HD) em relação à vacina contra influenza inativada de dose padrão > 9,1%) foi atendido.

Uma análise suplementar avaliou a eficácia de **Fluzone® Sênior (TIV HD)** em comparação com a dose da vacina contra influenza inativada de dose padrão na prevenção de hospitalizações por todas as causas e eventos cardiorrespiratórios possivelmente relacionados à infecção por influenza ao longo das duas estações. **Fluzone® Sênior (TIV HD)** foi significativamente mais eficaz do que a vacina contra influenza inativada dose padrão na prevenção de eventos cardiorrespiratórios (eficácia relativa, 17,7%; intervalo de confiança de 95%, 6,6 a 27,4%), pneumonia (eficácia relativa, 39,8%; IC 95%, 19,3-55,1%) e hospitalizações por todas as causas possivelmente relacionadas à infecção por influenza (eficácia relativa, 6,9%; IC 95%, 0,5-12,8%).

2.3 Efetividade da Fluzone® Sênior (TIV HD) em adultos com 65 anos ou mais

Ensaio Clínico Randomizados

Um estudo clínico controlado e randomizado por grupo em asilos dos Estados Unidos avaliou o efeito relativo da **Fluzone® Sênior (TIV HD)** versus uma dose da vacina contra influenza de dose padrão em hospitalizações entre 53.008 indivíduos durante a temporada de influenza 2013-2014.

Durante a temporada 2013-2014, a incidência de hospitalizações relacionadas ao trato respiratório (objetivo primário) foi significativamente reduzida nas instalações onde os residentes receberam **Fluzone® Sênior (TIV HD)** em comparação com aquelas que receberam vacinas contra influenza de dose padrão em 12,7% (razão de risco ajustada [ARR] 0,873, IC 95% 0,776 a 0,982, p=0,023). Além disso, em relação aos desfechos secundários, a Fluzone® Sênior (TIV HD) reduziu as hospitalizações por pneumonia em 20,9% (ARR 0,791, IC 95%: 0,267 a 0,953, p=0,013) e hospitalizações de todas as causas em 8% (ARR 0,915, IC 95%: 0,863 a 0,970, p=0,0028).

Estudos Observacionais

Foram realizados estudos retrospectivos, ao longo de 8 temporadas de influenza e em mais de 24 milhões de indivíduos de 65 anos de idade ou mais, e confirmaram a proteção superior oferecida por Fluzone® Sênior (TIV HD) em comparação com vacinas contra influenza de dose padrão para complicações da influenza, como pneumonia e hospitalização (13,4% (IC 95%: 7,3% a 19,2%, p <0,001)), hospitalizações cardiorrespiratórias 17,9% (IC 95%: 14,9% a 20,9%, p <0,001) e todas as causas de hospitalização 8,1% (IC de 95%: 5,9% a 10,3%, p <0,001); embora o impacto possa variar por temporada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Níveis específicos de títulos de anticorpos de inibição de hemaglutinação (IH) pós-vacinação com vacinas contra influenza inativada, não foram correlacionados com a proteção contra a infecção pelo vírus da influenza.

Anticorpos contra um tipo ou subtipo de vírus influenza conferem proteção limitada ou ausente contra outro. Além disso, anticorpos para uma variante antigênica do vírus influenza podem não proteger contra uma nova variante antigênica do mesmo tipo ou subtipo. O desenvolvimento frequente de variantes antigênicas através da derivação antigênica é a base virológica para epidemias sazonais e a razão para a mudança usual de uma ou mais cepas na vacina contra a influenza de cada ano. Portanto, as vacinas contra a influenza são padronizadas para conter as hemaglutininas das cepas de vírus influenza que representam os vírus que provavelmente circularão na próxima temporada.

A vacinação anual contra a influenza é recomendada porque a imunidade durante o ano após a vacinação declina e porque as cepas circulantes do vírus influenza podem mudar de ano para ano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Efluelda® é contraindicada para qualquer pessoa com reação de hipersensibilidade sistêmica conhecida após a administração anterior de qualquer vacina influenza ou a qualquer componente da vacina (por exemplo, produtos de ovo ou ovo) conforme definido nas seções "COMPOSIÇÃO" e "5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como cada dose pode conter traços de formaldeído, ovalbumina e etoxilato de octilfenol, que são usados durante o processo de produção da vacina, deve-se ter cuidado quando a vacina for administrada em indivíduos com hipersensibilidade a um desses componentes.

5.1 Síndrome de Guillain-Barré (SBG)

Se a SGB ocorreu dentro de 6 semanas de qualquer vacinação anterior contra a influenza, a decisão de administrar a **Efluelda®** deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

5.2 Tratamentos ou condições imunossupressoras

A imunogenicidade da **Efluelda®** pode ser reduzida pelo tratamento imunossupressor ou em indivíduos com síndromes imunológicas. Nesses casos recomenda-se adiar a vacinação até depois do tratamento imunossupressor ou resolução da condição imunossupressora, se possível.

A vacinação de indivíduos com imunodeficiências crônicas é recomendada mesmo que a resposta de anticorpos possa ser limitada.

5.3 Proteção

Como para qualquer vacina, a vacinação com **Efluelda**[®] pode não proteger 100% dos receptores. O vírus da influenza é imprevisível nas mudanças antigênicas significativas e podem ocorrer de tempos em tempos. Neste momento, as vacinas atuais contra o vírus influenza não são eficazes contra todas as possíveis cepas de influenza.

5.4 Precauções relacionada a reações adversas graves e severas

Antes de qualquer vacinação, todas as precauções conhecidas devem ser tomadas para prevenir reações de hipersensibilidade.

Isso inclui uma revisão do histórico de vacinação anterior do paciente com relação à possível hipersensibilidade à vacina ou vacinas semelhantes.

A injeção de epinefrina (1:1000) e outros agentes apropriados usados para o controle de reações alérgicas imediatas devem estar disponíveis para tratar reações inesperadas (por exemplo, anafilaxia).

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico adequado e supervisão devem estar sempre disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

5.5 Precauções relacionadas à via de administração

Não administre por injeção intravascular: certifique-se de que a agulha não penetre em um vaso sanguíneo. Devido a qualquer injeção intramuscular poder causar um hematoma no local da aplicação em pessoas com qualquer distúrbio sanguíneo, como hemofilia ou trombocitopenia, ou em pessoas em terapia anticoagulante, injeções intramusculares com **Efluelda**[®] não devem ser administradas para essas pessoas, a menos que os potenciais benefícios superem o risco da administração. Se a decisão for tomada para administrar qualquer produto por injeção intramuscular a essas pessoas, esta deve ser realizada com cautela, com medidas tomadas para evitar o risco de formação de hematoma após a injeção.

5.6 Doença febril ou aguda

A vacinação deve ser adiada em caso de doença aguda moderada ou grave com ou sem febre; no entanto, uma doença leve não deve ser, no geral, uma razão para adiar a vacinação.

5.7 Síncope

A síncope pode ocorrer após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como resposta psicogênica à agulha da injeção. Os procedimentos devem ser realizados para evitar quedas e lesões e para gerenciar a síncope.

5.8 Reprodução

Efluelda[®] é indicada para pessoas com 60 anos ou mais.

5.9 Gravidez

Estudos da reprodução em animais não foram realizados com **Efluelda**[®]. Também não se sabe se **Efluelda**[®] pode causar danos fetais quando administrada a uma gestante ou pode afetar a capacidade de reprodução.

Os dados sobre o uso da vacina contra a influenza com alta concentração de antígenos em gestantes são limitados para estabelecer se o uso da vacina. **Efluelda**[®] tem risco associado a gravidez.

Categoria de risco na gestação C: este medicamento não deve ser usado por gestantes sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

5.10 Lactação

Não se sabe se a vacina **Efluelda**[®] é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando **Efluelda**[®] for administrada a uma mulher que esteja amamentando.

5.11 Fertilidade

Efluelda[®] não foi avaliada quanto ao potencial cancerígeno ou mutagênico, ou quanto ao comprometimento da fertilidade.

5.12 Dirigir veículo e operar máquinas

Efluelda[®] tem influência insignificante ou ausente na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Administração concomitante com outras vacinas

Efluelda[®] não devem ser misturadas com qualquer outra vacina na mesma seringa ou frasco. Não há dados para avaliar a administração concomitante de **Efluelda**[®] com outras vacinas. Se **Efluelda**[®] precisar ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a aplicação deve ser sempre realizada em membros separados.

6.2 Terapias imunossupressoras

Para pessoas imunossuprimidas ou que recebem imunossupressor, consulte a seção 5.2 Tratamentos ou Condições Imunossupressoras em 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

6.3 Interferências com teste laboratorial e diagnóstico

A interferência da **Efluelda**[®] em exames laboratoriais e/ou diagnósticos não foi estudada.

Após a vacinação contra a influenza, foram relatados resultados falsos positivos em testes de sorologia utilizando o método de ELISA para detectar anticorpos contra HIV1, hepatite C e, especialmente, HTLV1. Um teste de *Western Blot* apropriado deve ser usado para confirmar ou refutar os resultados do teste de ELISA. As reações falso-positivas transitórias podem ser devido a uma resposta IgM não específica induzida pela vacina influenza.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar de +2°C a +8°C. NÃO CONGELAR. A potência é destruída pelo congelamento. Não use **Efluelda**[®] em caso de congelamento.

Prazo de validade: 12 meses

Número do lote e data de fabricação e data de validade: veja a embalagem.

Não use medicamentos com a data de validade vencida. Guarde-o em sua embalagem original.

Efluelda[®] é uma suspensão aquosa estéril para injeção em uma seringa preenchida.

A vacina **Efluelda**[®], depois de agitar bem a seringa, é um líquido opalescente incolor.

Agite antes de usar para distribuir a suspensão uniformemente antes da administração.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para material particulado e/ou descoloração antes da administração sempre que a solução e o recipiente permitirem. Se qualquer uma dessas condições existir, a vacina não deve ser administrada.

Para ajudar a evitar infecção por HIV (AIDS/SIDA), por HBV (Hepatite) e outras doenças infecciosas devido a acidentes perfurocortantes, as agulhas não devem ser recolocadas ou removidas, a menos que não haja alternativa ou tal ação seja necessária por um procedimento médico específico.

Após o uso, qualquer volume de vacina restante e o frasco devem ser descartados com segurança, preferencialmente por inativação por calor ou incineração, de acordo com procedimentos localmente aceitáveis.

Antes de usar, observe a aparência do medicamento.

Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- **Posologia**

Por causa da possível variação das cepas do vírus influenza e da duração da imunidade conferida pela vacina, é recomendável realizar a vacinação anual contra influenza, no início ou antes do período de risco em países tropicais.

A dose recomendada da vacina **Efluelda**[®] é de 1 dose de 0,7 mL, anualmente, em pessoas com 60 anos ou mais.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia da administração de **Efluelda**[®] em crianças menores de 18 anos não foram estabelecidas.

- **Modo de usar:**

A administração deve ser realizada por via intramuscular.

Efluelda[®] deve ser administrada por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide. A vacina não deve ser injetada na região do glúteo ou em áreas onde possa haver um tronco nervoso principal.

O Ministério da Saúde recomenda as seguintes agulhas para uso intramuscular: 20 x 5,5 dec/mm; 25 x 6,0 dec/mm; 25 x 7,0 dec/mm; 25 x 8,0 dec/mm e 30 x 7,0 dec/mm

Não administre este produto por via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações de reações adversas são derivadas de dois estudos clínicos com **Efluelda**[®] e da experiência mundial de pós-comercialização com **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)**.

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas sob títulos de frequências, usando a seguinte convenção:

Muito comum ($\geq 10\%$);

Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$);

Incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$);

Raro ($\geq 0,01$ a $< 0,1$);

Muito raro ($< 0,01\%$)

Não é conhecido (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis).

9.1 ESTUDOS CLÍNICOS

O estudo QHD00013 avaliou a segurança da **Efluelda**[®] a partir de um estudo clínico Fase III randomizado, ativo-controlado, modificado, duplo-cego, realizado nos EUA (NCT 03282240) no qual considerou 2.670 adultos com mais de 65 anos de idade. Todos os sujeitos receberam uma dose (0,7 mL) de **Efluelda**[®] ou **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)**. O estudo comparou a segurança e a imunogenicidade da vacina **Efluelda**[®] com a vacina **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)**. O conjunto de análise de segurança incluiu 1.777 pacientes vacinados com **Efluelda**[®], 443 pacientes vacinados com **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** e 450 pacientes vacinados com a **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** contendo a cepa alternativa B do vírus influenza. Os resultados de segurança de **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** e de **Fluzone**[®] **Sênior (TIV HD)** contendo os da cepa alternativa do vírus influenza B foram agrupados para a análise. Para todos os sujeitos, foram realizadas avaliações de segurança nos primeiros 28 dias após a vacinação. Reações adversas graves foram coletadas durante seis meses de acompanhamento.

A segurança de **Efluelda**[®] foi avaliada em uma análise conjunta de dois estudos clínicos (QHD00013 e QHD00011) em que 2.549 adultos de 60 anos de idade (378 adultos de 60 a 64 anos de idade e 2171 idosos com mais de 65 anos) receberam **Efluelda**[®].

A reação adversa relatada com mais frequência após a vacinação foi dor no local da injeção relatada por 42,6% dos participantes do estudo, seguida por mialgia (23,8%), dor de cabeça (17,3%) e mal-estar (15,6%). A maioria dessas reações ocorreu e foi resolvida dentro de três dias após a vacinação. A intensidade dessas reações foi leve a moderada.

No geral, as reações adversas foram menos frequentes em participantes com 65 anos ou mais do que em participantes com 60 a 64 anos.

A reatogenicidade de **Efluelda**[®] foi ligeiramente aumentada em comparação com a vacina de dose padrão, mas nenhuma diferença importante na intensidade foi observada.

A Tabela 6 exibe as reações adversas solicitadas para **Efluelda**[®] relatadas dentro de 7 dias após a vacinação e coletadas usando cartões diários padronizados.

Tabela 6: Frequência das reações adversas solicitadas no local da injeção e sistêmicas dentro de 7 dias após a vacinação com Efluelda® em adultos de 60 anos de idade ou mais (análise integrada)

	Análise integrada QHD00013 e QHD00011		
	60 anos de idade ou mais		
	Efluelda® (N=2.549)		
Sujeitos que experimentaram pelo menos um:	n/M	%	Frequência
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
• <i>Reações Locais</i>			
Dor no local da injeção	1081/2538	42,6	Muito comum
Eritema no local da injeção	267/2538	10,5	Muito comum
Inchaço do local de injeção	226/2536	8,9	Comum
Enrijecimento do local de injeção	198/2536	7,8	Comum
Contusões do local de injeção	35/2535	1,4	Comum
• <i>Reações Sistêmicas</i>			
Mal-estar	397/2538	15,6	Muito Comum
Tremor	223/2538	8,8	Comum
Febre	25/2531	1,0	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	438/2538	17,3	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	604/2538	23,8	Muito comum

n: número de indivíduos relataram o desfecho listado na primeira coluna.

M: número de indivíduos com dados disponíveis para o desfecho relevante.

A Tabela 7 exibe as reações adversas não solicitadas para Efluelda® relatadas dentro de 28 dias após a vacinação.

Tabela 7: Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 28 dias após a vacinação com Efluelda® em adultos com 60 anos de idade (análise integrada)

	Análise integrada QHD00013 e QHD00011 60 anos de idade ou mais		
	Efluelda® (N=2549)		
	n	%	Frequência
Distúrbios gerais e condições do local da administração			
• <i>Reações locais</i>			
Prurido no local da injeção	24	0,9	Incomum
• <i>Reações sistêmicas</i>			
Fadiga	4	0,2	Incomum
Astenia	1	<0,1	Rara
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	5	0,2	Incomum
Náusea	3	0,1	Incomum
Vômito	3	0,1	Incomum

Dispepsia ^a	0	0,0	-
Distúrbios do sistema nervoso			
Tontura	2	<0,1	Rara
Parestesia	2	<0,1	Rara
Letargia ^a	0	0,0	-
Distúrbios vasculares			
Ondas de calor	1	<0,1	Rara
Distúrbios da pele e subcutâneo			
Prurido	1	<0,1	Rara
Urticária	1	<0,1	Rara
Suores noturnos	2	<0,1	Rara
Erupção cutânea	1	<0,1	Rara
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Artralgia	2	<0,1	Rara
Dor na extremidade	1	<0,1	Rara
Fraqueza muscular ^a	0	0,0	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse	11	0,4	Incomum
Dor orofaríngea	5	0,2	Incomum
Rinorreia	2	<0,1	Rara
Distúrbios oculares			
Hiperemia ocular ^b	1	<0,1	Rara
Distúrbios de ouvido e labirinto			
Vertigem	2	<0,1	Rara

n: número de indivíduos que relataram o desfecho.

^a Dispepsia, letargia e fraqueza muscular foram observadas com TIV-HD no ensaio QHD00013.

^b A hiperemia conjuntival está listada na análise integrada

PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas espontaneamente durante pós-comercialização da **Fluzone® Sênior (TIV HD)**, e podem ocorrer em pessoas que sejam vacinadas com **Efluelda®**.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Trombocitopenia, linfadenopatia

Distúrbios do sistema imunológico:

Anafilaxia, outras reações alérgicas/hipersensibilidade (incluindo angioedema)

Distúrbios oculares:

Hiperemia ocular

Distúrbios do sistema nervoso:

Síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsões, convulsões febris, mielite (incluindo encefalomielite e mielite transversal), paralisia facial (paralisia de Bell), neurite óptica/neuropatia, neurite braquial, síncope (logo após a vacinação), parestesia

Distúrbios vasculares:

Vasculite, vasodilatação

Distúrbios gastrointestinais:

Vômitos

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Dispneia, chiado, aperto na garganta, dor orofaringe e rinorreia

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo:

Síndrome de Stevens-Johnson

Distúrbios gerais e condições do local da administração:

Astenia, dor no peito

Atenção: Este produto é um novo medicamento, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo se indicado e usado 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 superior à dose recomendada foram notificados com **Fluzone® Sênior (TIV HD)** associado ao uso inadvertido na população abaixo dos 60 anos de idade devido a erro de administração. Quando as reações adversas foram relatadas, as informações foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da **Fluzone® Sênior (TIV HD)**.

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

M.S.: 1.8326.0489

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson - CRF-SP n° 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 - EUA

IB310322B



Este texto da bula foi aprovado pela ANVISA em 27/10/2023.

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
24/02/2023	0186653/23-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/02/2023	0185653/23-7	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	24/02/2023	Notificação inicial de bula	VP/VPS	(60 + 60 + 60 + 60) MCG SUS INJ IM CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,7 ML
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2024	0190693/24-3	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	19/02/2024	Composição atualização de CEPAS 2024	VP/VPS	(60 + 60 + 60 + 60) MCG SUS INJ IM CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,7 ML