

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 2024 - Hemisfério Sul

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável

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

VIA 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 2024 e foi formulada para conter 60 microgramas (mcg) de hemaglutinina (HA) por dose de 0,5 mL, sendo a média de 15 mcg de HA para cada uma das quatro cepas para a campanha de 2024.

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 de **FluQuadri®** é demonstrada a seguir.

Tabela 1: Componentes de FluQuadri®

Componente	Quantitativo (por dose)	Função
	Dose de 0,5 mL	
Cepas de vírus influenza fragmentado e inativado^a:	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/Thailand/8/2022 (H3N2) - cepa análoga (A/California/122/2022, SAN-022)	15 mcg HA	Substância ativa
B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo 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
Outros:		

Solução tampão isotônica de cloreto de sódio - fosfato de sódio	qsp ^b volume apropriado	Diluyente
Formaldeído	≤100 mcg	Excipiente
Etoxilato de Octilfenol (Triton X [®] -100)	≤250 mcg	Excipiente

^a por recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS)

^b quantidade suficiente para

Nenhum adjuvante é utilizado nesta vacina.

Não foram usados tiomersal ou gelatina no processo de fabricação das apresentações de dose única em seringa da vacina **FluQuadri[®]**.

As apresentações de **FluQuadri[®]** não utilizam látex de borracha natural.

1. INDICAÇÕES

FluQuadri[®] é indicada para imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos subtipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina para indivíduos a partir de 6 meses de idade.

Para indicações específicas, favor verificar as recomendações locais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade

Os resultados de imunogenicidade dos estudos de Fase II e Fase III com **FluQuadri[®]** estão resumidos a seguir.

- **Imunogenicidade de FluQuadri[®] em Adultos de 18 Anos de Idade ou Mais**

Em um estudo multicêntrico conduzido nos Estados Unidos da América (EUA), 565 adultos de 18 anos de idade ou mais foram incluídos no conjunto de análise por protocolo e receberam uma dose de **FluQuadri[®]**, ou uma de duas formulações de uma vacina influenza trivalente comparadora (TIV-1 ou TIV-2). Entre os participantes dos três grupos combinados, 67,1% eram do sexo feminino (**FluQuadri[®]**, 68,4%; TIV-1, 67,9%; TIV-2, 64,9%), 88,5% Caucasianos (**FluQuadri[®]**, 91,1%; TIV-1, 86,6%; TIV-2, 87,8%), e 9,6% Negros (**FluQuadri[®]**, 6,8%; TIV-1, 12,3%; TIV-2, 9,6%). A idade média foi de 55,5 anos (**FluQuadri[®]**, 56,7; TIV-1, 55,0; TIV-2, 54,8).

As Médias Geométricas dos Títulos (MGTs) de anticorpos inibidores de hemaglutinina (IH) para todas as quatro cepas, 21 dias após a vacinação com **FluQuadri[®]**, foram não-inferiores àqueles de cada vacina trivalente (TIV), com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da razão de MGTs (**FluQuadri[®]** dividida pela TIV agrupada para as cepas A ou a TIV contendo a cepa B correspondente) foi > 2/3). Para a cepa A/H1N1, a razão da MGT foi de 1,06 (IC 95%: 0,87; 1,31), para a cepa A/H3N2, a razão da MGT foi de 0,90 (IC 95%: 0,70; 1,15), para a cepa B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), a razão da MGT foi de 0,89 (IC 95%: 0,70; 1,12) e para a cepa B/Florida/04/2006 (B Yamagata), a razão da MGT foi de 1,15 (IC 95%: 0,93; 1,42).

Após 21 dias da vacinação, a porcentagem de vacinados com **FluQuadri[®]** que atingiram títulos de anticorpos séricos IH de pelo menos 1:40 foram 92,6% para H1N1, 94,7% para H3N2, 85,3% para B/Brisbane, e 92,1% para B/Florida.

- **Imunogenicidade de FluQuadri[®] em Adultos Geriátricos de 65 Anos de Idade ou Mais**

Em um estudo multicêntrico conduzido nos EUA, 660 adultos de 65 anos ou mais de idade foram incluídos no conjunto de análise de imunogenicidade por protocolo e receberam uma dose de **FluQuadri[®]**, ou uma de duas formulações de uma vacina influenza trivalente comparadora (TIV-1 ou TIV-2). Entre os participantes dos três grupos combinados, 55,6% eram do sexo feminino (**FluQuadri[®]**, 56,8%; TIV-1, 56,6%; TIV-2, 53,4%), 89,8% Caucasianos (**FluQuadri[®]**, 88,6%; TIV-1, 90,0%; TIV-2, 91,0%), 7,3% Hispânicos (**FluQuadri[®]**, 7,7%; TIV-1, 7,8%; TIV-2, 6,3%), e 2,0% Negros (**FluQuadri[®]**, 3,6%; TIV-1, 1,4%; TIV-2, 0,9%). A idade média foi de 72,7 anos (**FluQuadri[®]**, 72,5 anos; TIV-1, 72,8 anos; TIV-2, 72,9 anos).

As MGTs de anticorpos IH para todas as quatro cepas, 21 dias após a vacinação com **FluQuadri**[®], foram não-inferiores àqueles de cada vacina trivalente (TIV), com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da razão de MGTs (**FluQuadri**[®] dividida pela TIV agrupada para as cepas A ou a TIV contendo a cepa B correspondente) foi > 0,66). Para a cepa A/H1N1, a razão da MGT foi de 0,85 (IC 95%: 0,67; 1,09), para a cepa A/H3N2, a razão da MGT foi de 1,55 (IC 95%: 1,25; 1,92), para a cepa B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), a razão da MGT foi de 1,27 (IC 95%: 1,05; 1,55) e para a cepa B/Florida/04/2006 (B Yamagata), a razão da MGT foi de 1,11 (IC 95%: 0,90; 1,37). As taxas de soroconversão, 21 dias após **FluQuadri**[®], foram não-inferiores àquelas seguindo TIV para H3N2, B/Brisbane e B/Florida, mas não para H1N1, com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% das diferenças nas taxas de soroconversão (**FluQuadri**[®] menos TIV agrupada para as cepas A ou a TIV contendo a cepa B correspondente) foi > -10%). Para a cepa A/H1N1, a diferença das taxas de soroconversão foi de -3,86% (IC 95%: -11,50%; 3,56%), para a cepa A/H3N2, a diferença das taxas de soroconversão foi de 9,77% (IC 95%: 1,96%; 17,20%), para a cepa B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), a diferença das taxas de soroconversão foi de 9,91% (IC 95%: 1,96%; 17,70%) e para a cepa B/Florida/04/2006 (B Yamagata), a diferença das taxas de soroconversão foi de 1,96% (IC 95%: -6,73%; 10,60%).

A MGT de anticorpos IH após **FluQuadri**[®] foi maior que o após a TIV-1 para B/Florida, mas não maior que o após a TIV-2 para B/Brisbane, com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da razão da MGT (**FluQuadri**[®] dividida pela TIV) foi > 1,5 para cada cepa B em **FluQuadri**[®], em comparação com a cepa B correspondente não contida em cada TIV). A razão da MGT para B/Brisbane foi de 1,75 (IC 95%: 1,43%; 2,14%). As taxas de soroconversão após **FluQuadri**[®] foram maiores que as seguindo TIV para a cepa B não contida em cada TIV, com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença das taxas de soroconversão (**FluQuadri**[®] menos TIV) foi > 10% para cada cepa B em **FluQuadri**[®], em comparação com a cepa B correspondente não contida em cada TIV).

Após 21 dias da vacinação, a porcentagem de vacinados com **FluQuadri**[®] com títulos de anticorpos séricos IH de pelo menos 1:40 foram 91,4% para H1N1, 100,0% para H3N2, 77,7% para B/Brisbane, e 73,2% para B/Florida.

- **Imunogenicidade de FluQuadri[®] em Crianças de 6 Meses a 8 Anos de Idade**

Em um estudo multicêntrico nos EUA, 1419 crianças de 6 meses a 35 meses de idade e 2101 crianças de 3 anos a 8 anos de idade foram incluídos no conjunto de análise por protocolo e receberam uma ou duas doses de 0,25 mL ou uma ou duas doses de 0,5mL, respectivamente de **FluQuadri**[®], ou uma de duas formulações de uma vacina influenza trivalente comparadora (TIV-1 ou TIV-2). Para os participantes que necessitaram duas doses, elas foram administradas com aproximadamente 4 semanas de diferença. Entre os participantes de 6 meses a 8 anos de idade dos três grupos vacinados, 49,1% eram do sexo feminino (**FluQuadri**[®], 49,1%; TIV-1, 49,0%; TIV-2, 49,4%), 61,3% Caucásicos (**FluQuadri**[®], 61,2%; TIV-1, 61,3%; TIV-2, 61,4%), 17,3% Negros (**FluQuadri**[®], 17,5%; TIV-1, 17,9%; TIV-2, 15,9%), e 14,0% Hispânicos (**FluQuadri**[®], 14,2%; TIV-1, 12,5%; TIV-2, 14,5%).

As MGTs de anticorpos IH e taxas de soroconversão para todas as quatro cepas, 28 dias após a vacinação com **FluQuadri**[®], foram não-inferiores àqueles de cada vacina trivalente (TIV), com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da razão de MGTs (**FluQuadri**[®] dividida pela TIV agrupada para as cepas A ou a TIV contendo a cepa B correspondente) foi > 0,66 e o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença das taxas de soroconversão (**FluQuadri**[®] menos TIV agrupada para as cepas A ou a TIV contendo a cepa B correspondente) foi de > -10%). Para a cepa A/H1N1, a razão da MGT foi de 1,03 (IC 95%: 0,93; 1,14) e a diferença das taxas de soroconversão foi de 0,9% (IC 95%: -0,9%; 3,0%). Para a cepa A/H3N2, a razão da MGT foi de 0,99 (IC 95%: 0,91; 1,08) e a diferença das taxas de soroconversão foi de 3,8% (IC 95%: 1,4%; 6,3%). Para a cepa B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), a razão da MGT foi de 1,34 (IC 95%: 1,20; 1,50) e a diferença das taxas de soroconversão foi de 10,7% (IC 95%: 6,4%; 15,1%). Para a cepa B/Florida/04/2006 (B Yamagata), a razão da MGT foi de 1,06 (IC 95%: 0,94; 1,18) e a diferença das taxas de soroconversão foi de 2,0% (IC 95%: -2,2%; 6,4%). Os critérios de imunogenicidade de não-inferioridade, com base em MGTs de anticorpos IH e taxas de soroconversão, também foram atingidos quando foram examinados subgrupos etários (6 meses a < 36 meses e 3 anos a < 9 anos).

Em adição, as MGTs de anticorpos IH e taxas de soroconversão após **FluQuadri**[®] foram maiores que os seguindo TIV para a cepa B não contida em cada TIV respectiva, com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da razão de MGTs (**FluQuadri**[®] dividida pela TIV) foi > 1,5 para cada cepa B em **FluQuadri**[®], em comparação com a cepa B correspondente não contida em cada TIV, e o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença das taxas de soroconversão (**FluQuadri**[®] menos TIV) > 10% para cada cepa B em **FluQuadri**[®], em comparação com a cepa B correspondente não contida em cada TIV).

Após 28 dias da vacinação, a porcentagem de vacinados com **FluQuadri**[®] com títulos de anticorpos séricos IH de pelo menos 1:40 foram 98,6% para H1N1, 99,7% para H3N2, 78,6% para B/Brisbane, e 71,6% para B/Florida.

- **Imunogenicidade de FluQuadri[®] 0,5 mL em crianças de 6 meses a 35 meses de idade**

No Estudo 2 (NCT02915302) (vide item 9. Reações Adversas) 1027 crianças, de 6 meses a 35 meses de idade, foram incluídas na análise de imunogenicidade por protocolo. A distribuição das características demográficas foi similar àquela do conjunto de análise de segurança (vide item 9. Reações Adversas).

Neste estudo, crianças de 6 meses a 35 meses de idade receberam uma ou duas doses de 0,25 mL ou 0,5 mL de **FluQuadri**[®]. A não inferioridade da dose de 0,5 mL em relação à dose de 0,25 mL de **FluQuadri**[®] foi demonstrada para as quatro cepas, baseado nos critérios pré-especificados (limite bicaudal inferior do IC de 95% da razão de MGT entre os grupos > 0,667; limite bicaudal inferior do IC de 95% da diferença na taxa de soroconversão > -10%).

As taxas de MGT (MGT 0,5-mL dose dividido por MGT 0,25-mL dose) para A/H1N1, A/H3N2, linhagem B Victoria e linhagem B Yamagata foram 1,42 (95% IC: 1,16; 1,74), 1,48 (95% IC: 1,21; 1,82), 1,33 (95% IC: 1,09; 1,62) e 1,41 (95% IC: 1,17; 1,70), respectivamente. As diferenças nas taxas de soroconversão (SCR – sigla do inglês Seroconversion rate) (SCR 0,5 mL dose menos SCR 0,25 mL dose) para A/H1N1, A/H3N2, linhagem B Victoria e linhagem B Yamagata foram 4,6% (95% IC: -0,4%; 9,6%), 5,1% (95% IC: 0,4%; 9,8%), 1,3% (95% IC: -2,9%; 5,6%), e 2,6% (95% IC: -1,4%; 6,5%).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A gripe e suas complicações se seguem após a infecção pelo vírus influenza. A vigilância global de influenza identifica anualmente as variantes antigênicas. Por exemplo, desde 1977, as variantes antigênicas de vírus influenza A (H1N1 e H3N2) e vírus influenza B estão em circulação mundialmente.

Níveis específicos de títulos de anticorpos inibidores de hemaglutinina após a vacinação com vacinas de vírus influenza inativados não foram relacionados à proteção contra a infecção pelo vírus influenza. Em alguns estudos em humanos, títulos de anticorpos \geq 1:40 foram associados com proteção contra a doença influenza em até 50% dos pacientes.

Anticorpos contra um tipo de vírus influenza ou subtipo conferem proteção limitada ou nenhuma proteção contra outro tipo. Além disso, anticorpos para uma variante antigênica de vírus influenza pode não proteger contra uma nova variante antigênica do mesmo tipo ou subtipo. O desenvolvimento frequente das variantes antigênicas por meio da mutação antigênica é a base virológica para as epidemias sazonais e a razão para as mudanças frequentes de uma ou mais novas cepas na vacina influenza a cada ano. Portanto, as vacinas influenza são padronizadas para conter hemaglutinina das cepas de vírus influenza representando os vírus que provavelmente serão os circulantes no próximo inverno.

A vacinação anual com a vacina atualizada é recomendada porque a imunidade após a vacinação decai durante o ano, e porque as cepas de vírus influenza circulantes mudam de ano para ano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FluQuadri[®] não deve ser administrada em pessoas com reação de hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer vacina influenza ou a qualquer componente da vacina (por exemplo, ovo ou derivados de ovo).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma vez que cada dose pode conter formaldeído e etoxilato de octilfenol, utilizados durante a produção da vacina, devem ser tomadas precauções quando a vacina é administrada em pacientes com hipersensibilidade a qualquer destes produtos.

Em 1976, a vacina influenza suína foi associada a um elevado risco de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Evidências para uma relação causal de SGB com outras vacinas influenza são inconclusivas; se existe um aumento de risco, é provavelmente um pouco mais do que 1 caso adicional por 1 milhão de pessoas vacinadas.

Os benefícios e potenciais riscos de administrar a vacina **FluQuadri**[®] em uma pessoa com histórico prévio de SGB devem ser considerados pelo profissional de saúde.

A SGB tem sido temporalmente associada com a vacina influenza. Se a SGB ocorrer em até 6 semanas após vacinação prévia contra influenza, a decisão de administrar **FluQuadri**[®] deve ser baseada em consideração cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

A imunogenicidade de **FluQuadri**[®] pode ser reduzida por terapias imunossupressoras ou em indivíduos com síndromes de deficiência imunológica. Nestes casos, é recomendado postergar a vacinação até terminar o tratamento imunossupressor ou a melhora da condição de imunossupressão, se possível.

A vacinação em indivíduos com imunodeficiência crônica é recomendada mesmo que a resposta de anticorpos seja limitada.

Como ocorre com qualquer vacina, a vacinação com **FluQuadri**[®] pode não proteger todos os pacientes.

O vírus influenza é notavelmente imprevisível a respeito das alterações antigênicas significativas que podem ocorrer ao longo do tempo. Sabe-se que as vacinas de vírus influenza, de acordo com a composição, não são efetivas contra todas as possíveis cepas de vírus influenza. A proteção é limitada às cepas dos vírus a partir dos quais a vacina é preparada ou cepas relativamente próximas.

Antes da vacinação, todas as precauções devem ser tomadas para prevenir reações de hipersensibilidade. Isto inclui a revisão do histórico de vacinação do paciente a respeito de possível reação de hipersensibilidade à vacina ou vacinas similares.

Não administrar a vacina por via intravascular.

A vacinação deve ser postergada em caso de doença aguda moderada ou grave com ou sem febre. No entanto, uma doença leve normalmente não é razão para postergar a vacinação.

Foi relatada síncope (desmaio) após a administração de **FluQuadri**[®]. Devem estar em vigor procedimentos para prevenir lesões por queda e lidar com as reações de síncope.

FluQuadri[®] não foi avaliado quanto ao potencial carcinogênico ou mutagênico, ou quanto ao comprometimento da fertilidade masculina 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.

- **Uso durante a gravidez e lactação:**

Dados com o uso desta vacina em gestantes são limitados. **FluQuadri**[®] deve ser administrada em mulheres grávidas apenas se existir clara necessidade e após uma avaliação de riscos e benefícios.

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 muitos medicamentos são excretados no leite humano, a decisão de administrar **FluQuadri**[®] em uma lactante deve ser baseada em consideração cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

FluQuadri[®] não deve ser misturada com qualquer outra vacina na mesma seringa. Esta vacina não deve ser misturada com qualquer outro medicamento ou produto medicinal.

Não existem dados sobre a administração concomitante de **FluQuadri**[®] com outras vacinas.

Se **FluQuadri**[®] deve ser administrada ao mesmo tempo que outra(s) vacina(s) injetável(eis), as vacinas devem ser administradas em locais diferentes.

Para informação sobre indivíduos imunocomprometidos ou recebendo terapias imunossupressoras, verificar a seção “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

A interferência de **FluQuadri**[®] em testes laboratoriais e/ou diagnósticos não foi estudada.

Após a vacinação contra influenza, foram observados resultados falso positivos em testes sorológicos usando o método ELISA para detecção de anticorpos contra HIV1, Hepatite C e, especialmente, HTLV1. Deve ser utilizado um teste Western Blot apropriado para confirmar ou descartar os resultados do teste ELISA. As reações transitórias falso positivas podem ocorrer devido à resposta IgM não específica pela vacina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar entre +2°C e +8°C, ou seja, em refrigerador. **NÃO CONGELAR.**

A sensibilidade à luz para **FluQuadri**[®] não é conhecida. Portanto, como para a maioria das vacinas, a exposição à luz por períodos extensos deve ser evitada.

Validade: 12 meses.

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

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

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração deve ser realizada por via intramuscular.

O local de administração intramuscular preferencial é a região ântero-lateral da coxa em crianças de 6 a 11 meses de idade, a região ântero-lateral da coxa (ou o músculo deltoide se a massa muscular for adequada) em crianças de 12 a 35 meses, ou o músculo deltoide em adultos e crianças acima de 36 meses de idade.

A vacina não deve ser injetada na região do glúteo ou em áreas onde pode haver um grande tronco nervoso.

Seringa: a seringa se destina a um uso único e não deve ser reutilizada. Para o comprimento da agulha, verificar a recomendação local.

Agitar antes de utilizar para distribuir a suspensão de maneira uniforme antes da administração.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e/ou descoloração antes da administração sempre que a solução e o recipiente permitirem. Se uma destas condições existir, a vacina não deve ser administrada.

Para evitar a transmissão de HIV (AIDS), VHB (hepatite B), hepatite C e outras doenças infecciosas através de perfurações acidentais com a agulha, as agulhas não devem ser reencapadas ou removidas, a menos que não exista alternativa ou esta ação seja necessária para o procedimento médico específico.

Após utilização, a vacina remanescente e o seu recipiente devem ser dispensados com segurança, de acordo com os procedimentos locais.

Posologia

Em virtude da variação dos 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.

- 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.

Para os casos de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade que não foram vacinadas contra influenza em anos anteriores, se a segunda dose da vacina não for administrada, pode haver uma redução da resposta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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**[®] 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**[®], 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**[®]: 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**[®] 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[®]

	Bebês e Crianças 6 a 35 meses^a N^c = 1223	Crianças 3 a 8 anos N^c = 1669^a	Adultos ≥ 18 anos^b N^c = 190	Adultos ≥ 65 anos^a N^c = 225
Reações no Local da Injeção				
Dor	57,0 ^d	66,6	47,4	32,6
Sensibilidade	54,1 ^e	-	-	-
Eritema	37,3	34,1	1,1	2,7
Edema	21,6	24,8	0,5	1,8
Endurecimento	-	-	0,5	-
Equimose	-	-	0,5	-
Reações Sistêmicas				
Mialgia	26,7 ^d	38,6	23,7	18,3

Dor de cabeça	8,9 ^d	23,1	15,8	13,4
Indisposição	38,1 ^d	31,9	10,5	10,7
Irritabilidade	54,0 ^e	-	-	-
Choro anormal	41,2 ^e	-	-	-
Tonturas	37,7 ^e	-	-	-
Perda de apetite	32,3 ^e	-	-	-
Vômitos	14,8 ^e	-	-	-
Calafrios	-	-	2,6	-
Febre	14,3	7,0	0,0	1,3

^a Reações no local da injeção e sistêmicas coletadas do Dia 0 ao Dia 7 após a vacinação

^b Reações no local da injeção e sistêmicas coletadas do Dia 0 ao Dia 3 após a vacinação

^c Número de participantes no grupo de análise de segurança

^d Avaliado em crianças dos 24 aos 35 meses de idade

^e 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®** 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®** 0,25 mL e 0,5 mL em crianças de 6 meses a 35 meses de idade.

Tabela 3: Estudo 2^a: 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)^b

	FluQuadri® 0,25 mL ^c (N ^d =949)		FluQuadri® 0,5 mL ^c (N ^d =992)	
	Todas (%)	Grau 3 ^e (%)	Todas (%)	Grau 3 ^e (%)

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)) ^f	11,3	0,6	12,2	1,2
Vômito	10,0	0,4	10,2	0,5

^a NCT02915302

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

^c Participantes receberam 1-2 doses de acordo com recomendações ACIP.

^d N é o número de participantes no conjunto de análise de segurança.

^e 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.

^f 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 de pós-comercialização limitados para **FluQuadri**[®]. Os eventos adicionais a seguir foram relatados espontaneamente durante o uso pós-aprovação da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) – Fluzone[®].

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, linfadenopatia
- Desordens do Sistema Imunológico: Anafilaxia, outras reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo urticária, angioedema)
- Desordens Oculares: Hiperemia Ocular
- Desordens do Sistema Nervoso: Síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsões, convulsões febris, mielite (incluindo encefalomielite e mielite transversa), paralisia facial (paralisia de Bell), neurite ótica/neuropatia, neurite braquial, síncope (logo após a vacinação), tontura, parestesia
- Desordens Vasculares: Vasculite, vasodilatação/rubor
- Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino: Dispneia, faringite, rinite, tosse, pieira (chiado por dificuldade de respirar), aperto na garganta

- Desordens de Pele e Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson
- Desordens Gerais e Condições do Local de Administração: Prurido, astenia/fadiga, dor nas extremidades, dor no peito.
- Desordens Gastrointestinais: Vômitos

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

10. SUPERDOSE

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 intoxicação 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

IB090323A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/10/2023.

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/VPS	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 +	15/03/2020	Monodose: Composição, seção 2, 8, 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	Monodose: 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	21/09/2020	Multidose: Composição, seção 9 e dizeres legais		
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
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição	VP/VPS	SUS INJ CT 5 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML