Fluarix® Tetra

GlaxoSmithkline Brasil Ltda

Suspensão Injetável

0,5 mL

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde
Fluarix® Tetra

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fluarix® Tetra
vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)

APRESENTAÇÃO
Suspensão injetável para administração intramuscular.
Fluarix® Tetra é apresentada em embalagem com 1 ou 10 seringas preenchidas com agulha removível, que contém 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE).

COMPOSIÇÃO
Cada dose de 0,5 mL de **Fluarix® Tetra** contém 15 µg de hemaglutinina de cada uma das seguintes cepas:

cepa tipo A/Victoria /4897/2022 (H1N1)pdm09 (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
cepa tipo A/Tailândia/8/2022 (H3N2) (A/Tailândia/8/2022, IVR- 237)
cepa tipo B/Austria/1359417/2021 (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)
cepa tipo B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem)

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato dissódico dodecaidratado, fosfato de potássio monobásico, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, hemisuccinato de racealfatocoferol, polissorbato 80, octoxinol 10 e água para injeção.

Resíduos: hidrocortisona, sulfato de gentamicina, ovalbumina, formaldeído e desoxicolato de sódio.

Fluarix® Tetra é uma vacina inativada (vírus fragmentado) que contém antígenos cultivados em ovos embrionados de galinha.

A vacina está de acordo com as cepas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (Hemisfério Sul) para a temporada de gripe de 2024.

Fluarix® Tetra atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre substâncias biológicas e vacinas contra gripe, bem como aos da Farmacopeia Europeia relativos a essas vacinas.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Fluarix® Tetra é uma vacina tetravalente indicada para imunização ativa de adultos e crianças a partir de 6 meses para a prevenção da influenza causada pelos vírus influenza dos tipos A e B contidos na vacina (veja Resultados de Eficácia).

O uso de **Fluarix® Tetra** deve ser de acordo com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em crianças de 6 a 35 meses de idade:

A eficácia da vacina (EV) **Fluarix® Tetra** foi avaliada em estudo D-QIV-004, randomizado, observador cego, com grupo controle vacinado com vacina não influenza e conduzido durante o período sazonal de 2011 a 2014. Indivíduos saudáveis com idade entre 6 e 35 meses foram randomizados (1:1) para receber **Fluarix® Tetra** (N = 6006) ou vacina controle não influenza (N = 6012). Os indivíduos receberam 1 dose (em caso prévio de vacinação de influenza) ou 2 doses, com aproximadamente 28 dias de diferença.

A EV de **Fluarix® Tetra** foi avaliada através da reação em cadeia polimerase da transcrição reversa (RT/PCR), para prevenção da influenza A e/ou B (moderada a severa e de qualquer severidade) devido a qualquer cepa de influenza sazonal. O estudo foi iniciado duas semanas pós-vacinação até o final da temporada de influenza (aproximadamente 6 meses após a vacinação), foram colhidos esfregaços nasais após evento tipo influenza, e então foram testados para influenza A e/ou B por RT-PCR. Todos os espécimes positivos para RT-PCR foram ainda testados quanto à viabilidade em cultura celular e para determinar se as cepas virais correspondiam às da vacina.

Fluarix® Tetra atingiu os critérios pré-definidos para os objetivos de eficácia primária e secundária apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Fluarix® Tetra: Taxas de ataque e eficácia da EV em crianças de 6-35 meses de idade (de acordo com o protocolo (ATP) coorte de eficácia – tempo do evento)

	Fluarix® Tetra			Comparador ativo[1]			Eficácia da Vacina	
	N[2]	n[3]	Taxa de ataque (n/N) (%)	N[2]	n[3]	Taxa de ataque (n/N) (%)	%	IC
Influenza de qualquer severidade[6]								
RT-PCR confirmado	5707	344	6,03	5697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8[4]
Cultura confirmada	5707	303	5,31	5697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6[5]
Cepa correspondente a vacina confirmada em cultura	5707	88	1,54	5697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0[5]
Influenza moderada a severa[7]								
RT-PCR confirmado	5707	90	1,58	5697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3[4]
Cultura confirmada	5707	79	1,38	5697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2[5]
Cepa correspondente a vacina confirmada em cultura	5707	20	0,35	5697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6[5]
Doença respiratória inferior confirmada por RT-PCR	5707	28	0,49	5697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0[5]
Otite média aguda confirmada por RT-PCR	5707	12	0,21	5697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8[5]

[1] Crianças receberam vacina controle não influenza de acordo com a idade
[2] Número de indivíduos incluídos no ATP (de acordo com a coorte do protocolo) coorte de eficácia – tempo do evento. Essa coorte incluiu indivíduos que atingiram os critérios de elegibilidade, que foram acompanhados de eficácia e cumprido com o protocolo do estudo até o episódio
[3] Número de indivíduos que reportaram no mínimo um caso de evento no período
[4] Intervalo de confiança de 97,5% bilateral
[5] Intervalo de confiança de 95% bilateral
[6] Doença por influenza de qualquer severidade foi definida como um episódio de doença gripal (*influenza-like illness* (ILI), isto é febre ≥ 38°C com qualquer dos sintomas: tosse, coriza, congestão nasal, ou dificuldade de respirar) ou uma consequência da infecção pelo vírus influenza [otite média aguda (OMA) ou doença respiratória inferior (LRI)].
[7] Influenza moderada a severa foi um subconjunto de qualquer doença por influenza, com qualquer um dos seguintes: febre >39°C, otite média aguda diagnosticada pelo médico, doença respiratória inferior diagnosticada pelo médico, complicação extrapulmonar severa diagnosticada pelo médico, hospitalização na unidade de terapia intensiva, ou suplemento de oxigênio requerido por mais de 8 horas.

Análises exploratórias foram conduzidas na coorte total vacinada incluindo 12.018 indivíduos (N = 6006 para **Fluarix® Tetra**, N = 6012 para o controle). **Fluarix® Tetra** foi eficaz na prevenção de influenza moderada a severa causada por cada uma das 4 cepas (Tabela 2), mesmo quando houve incompatibilidade antigênica significativa com duas das cepas da vacina (A/H3N2 e B/Victoria).

Tabela 2: Fluarix® Tetra: Taxa de ataque e eficácia da EV para doença moderada a severa confirmada por RT-PCR para Influenza subtipo A e Influenza linhagem B em crianças de 6 a 35 meses de idade (Coorte Vacinada Total)

	Fluarix® Tetra			Comparador ativo[1]			Eficácia da Vacina	
Cepa	N[2]	n[3]	Taxa de ataque (n/N) (%)	N[2]	n[3]	Taxa de ataque (n/N) (%)	%	IC 95%
A								
H1N1[4]	6006	13	0,22	6012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2[5]	6006	53	0,88	6012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria[6]	6006	3	0,05	6012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata[7]	6006	22	0,37	6012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

[1] Lactentes receberam vacina controle não influenza de acordo com a idade
[2] Número de indivíduos incluídos na Coorte Total Vacinada
[3] Número de indivíduos que reportaram no mínimo um caso de evento no período
[4 a 7] Proporção antigênica em combinação com cepas foi de 84,8%, 2,6%, 14,3% e 66,6%, para A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, e B/Yamagata, respectivamente.

Adicionalmente, para casos de qualquer severidade confirmados por RT-PCR, **Fluarix® Tetra** reduziu o risco de visitas médicas em 47% (Risco Relativo (RR): 0,53 [IC 95%: 0,46%; 0,61], isto é, 310 versus 583 visitas) e à sala de emergência em 79% (RR: 0,21 [IC 95%: 0,09; 0,47], isto é, 7 versus 33 visitas). O uso de antibióticos foi reduzido em 50% (RR: 0,50 [IC 95%: 0,42; 0,60], isto é, 172 versus 341 uso de antibióticos prescritos).

Imunogenicidade em crianças e adultos
A imunogenicidade de **Fluarix® Tetra** foi avaliada com base na média geométrica dos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinina (HI) (GMT) no 28º dia após a última dose (em crianças) e no 21º dia (em adultos) e na taxa de soroconversão por HI (aumento de 4 vezes no título recíproco ou passagem de indetectável [<10] a um título recíproco ≥40).

No estudo D-QIV-004 (crianças de 6 a 35 meses), a avaliação foi realizada em um sub coorte de 1.332 crianças (753 no grupo que recebeu **Fluarix® Tetra** e 579 no grupo controle). Os resultados são apresentados na Tabela 3.

O efeito de um esquema primário de 2 doses realizado no estudo D-QIV-004 foi analisado através da avaliação da resposta imune após revacinação um ano depois com uma dose de **Fluarix® Tetra**, pelo estudo D-QIV-009. Esse estudo demonstrou que 7 dias após vacinação, a memória imune em crianças de 6 a 35 meses de idade foi desencadeada para as 4 cepas da vacina.

A não-inferioridade imunogênica de **Fluarix® Tetra** foi avaliada versus a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** em crianças no estudo D-QIV-003 (aproximadamente 900 crianças de 3 a <18 anos de idade no grupo de tratamento que receberam uma ou duas doses de qualquer uma das vacinas) e adultos no estudo D-QIV-008 (aproximadamente 1.800 indivíduos com 18 anos de idade ou mais que receberam uma dose de **Fluarix® Tetra** e aproximadamente 600 indivíduos que receberam uma dose de **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**). Em ambos estudos, **Fluarix® Tetra** desencadeou resposta imune não inferior contra as 3 cepas em comum a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** e uma resposta imune superior contra a cepa B adicional, inclusa na vacina **Fluarix® Tetra** (Tabela 3).

Tabela 3: Fluarix® Tetra: Pós-vacinação (GMT) e taxa de soroconversão em crianças (6 a 35 meses; 3 a <18 anos de idade) e adultos ≥18 anos (de acordo com o protocolo de coorte)

Crianças de 6 a 35 meses de idade (D-QIV-004)				
	Fluarix® Tetra		**Controle[1]**	
	N=750-753	**N'=742-746**	**N=578-579**	**N'=566-568**
	GMT[2] (IC 95%)	**Taxa de soroconversão[2] (IC 95%)**	**GMT[2] (IC 95%)**	**Taxa de soroconversão[2] (IC 95%)**
A/H1N1	165,3 (148,6;183,8)	80,2% (77.2;83.0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5% (2,2;5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1;146,5)	68,8% (65,3;72,1)	14,7 (12,9;16,7)	4,2% (2,7;6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3;104,1)	69,3% (65,8;72,6)	9,2 (8,4;10,1)	0,9% (0,3;2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1;133,8)	81,2% (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3% (1,2;3,9)
Crianças de 3 a <18 anos de idade (D-QIV-003)				
	Fluarix® Tetra		**vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)[3]**	
	N=791	**N'=790**	**N=818**	**N'=818**
	GMT (IC 95%)	**Taxa de soroconversão (IC 95%)**	**GMT (IC 95%)**	**Taxa de soroconversão (IC 95%)**
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4% (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9% (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3% (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7% (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0% (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5% (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5% (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0% (33,7;40,5)
Adultos com 18 anos ou mais (D-QIV-008)				
	Fluarix® Tetra		**vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)[3]**	
	N=1809	**N'=1801**	**N=608**	**N'=605**
	GMT (IC 95%)	**Taxa de soro conversão (IC 95%)**	**GMT (IC 95%)**	**Taxa de soroconversão (IC 95%)**
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5% (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2% (73,6;80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5% (69.3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8% (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1% (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3;631,6)	61,7% (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6% (41,6;49,7)

N = Número de indivíduos com resultados pós-vacinação disponíveis (para GMT)
N '= Número de indivíduos com resultados pré e pós-vacinação disponíveis (para SCR)
[1] vacina de controle não influenza
[2] resultados da subcoorte de imunogenicidade
[3] Cepa B (Yamagata) não foi incluída na **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**

Informações em relação ao uso em idosos (≥65 anos)
A imunogenicidade e segurança foram avaliadas em uma coorte de sujeitos com 65 anos de idade ou mais que receberam **Fluarix® Tetra** (N = 1517); 469 destes sujeitos tinham 75 anos de idade ou mais. Nos sujeitos com 65 anos de idade ou mais, a média geométrica dos títulos de anticorpos pós-vacinação e as taxas de conversão sorológica foram menores do que nos sujeitos mais jovens (18 a 64 anos de idade), e as frequências de eventos adversos solicitados e não solicitados foram geralmente menores do que nos sujeitos mais jovens.

Dados de comparação com VTI-2 obtidos nos principais estudos.

Tabela 4: GMT pós-vacinação e as taxas de conversão sorológica.

Adultos 18 anos de idade ou mais	Fluarix® Tetra N=1809	vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)[1] N=608	VTI-2[2] N=534
	GMT (95% intervalo de confiança)		
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	218,4 (194,2;245,6)	213,0 (187,6; 241,9)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	298,2 (268,4;331,3)	340,4 (304,3; 380,9)
B (Victoria)[3]	404,6 (386,6;423,4)	393,8 (362,7;427,6)	258,5 (234,6; 284,8)
B (Yamagata)[4]	601,8 (573,3;631,6)	386,6 (351,5;425,3)	582,5 (534,6; 634,7)
	Taxa de conversão sorológica (95% intervalo de confiança)		
A/H1N1	77,5% (75,5;79,4)	77,2% (73,6;80,5)	80,2 (76,5; 83,5)
A/H3N2	71,5% (69,3;73,5)	65,8% (61,9;69,6)	70,0 (65,9; 73,9)
B (Victoria)	58,1% (55,8;60,4)	55,4% (51,3;59,4)	47,5 (43,2; 51,9)
B (Yamagata)	61,7% (59,5;64,0)	45,6% (41,6;49,7)	59,1 (54,7; 63,3)

[1]contendo A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Victoria)
[2]contendo A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Yamagata)
[3]cepa recomendada pela OMS durante a temporada de 2010-2011
[4]cepa B adicional contida em **Fluarix® Tetra** recomendada na temporada 2008-2009

Administração concomitante com vacinas pneumocócicas em adultos:
No estudo clínico D-QIV-010 envolvendo 356 adultos ≥ 50 anos de idade em risco de complicações de influenza e doenças pneumocócicas, os indivíduos receberam **Fluarix® Tetra** e vacina pneumocócica de polissacarídeo 23-valente (PPV23), de forma concomitante ou separada. Para as 4 cepas da vacina **Fluarix® Tetra** e os 6 sorotipos pneumocócicos (1, 3, 4, 7F, 14 e 19A) em PPV23, avaliados na análise primária pré-especificada, a resposta imune foi não-inferior entre os 2 grupos de tratamento.
Com base em uma análise descritiva para seis sorotipos adicionais da vacina pneumocócica (5, 6B, 9V, 18C, 19F e 23F), a resposta imune foi comparável entre os grupos, com 91,7% a 100% e 90,7% a 100% dos indivíduos que obtiveram níveis de anticorpos soroprotetores contra esses sorotipos no grupo de administração separado e concomitante, respectivamente.

A não-inferioridade imunológica foi demonstrada com base em dados publicados para todas as 3 cepas da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** (D-TIV) e todos os sorotipos da vacina pneumocócica 13-valente conjugada (PCV13) em adultos com 50-59 anos de idade, bem como para 2 das 3 cepas da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** (D-TIV) e 12 dos 13 sorotipos PCV13 em adultos > 65 anos de idade. Uma resposta imune mais baixa a alguns sorotipos pneumocócicos foi observada quando PCV13 foi administrado concomitantemente com **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** em comparação com administração separada, porém a relevância clínica desta observação é desconhecida.

Administração concomitante com vacina herpes-zoster (recombinante) (Shingrix®)
No estudo clínico Zoster-004, um total de 828 indivíduos com idade maior ou igual a 50 anos foram randomizados para receber 2 doses de **Shingrix®** com 2 meses de intervalo, administradas de forma concomitante com a primeira dose (N = 413) ou não concomitante (N = 415) com uma dose de **Fluarix® Tetra**. As respostas dos anticorpos a cada vacina foram semelhantes, administradas concomitantemente ou não. Além disso, a não-inferioridade imunológica entre a administração concomitante e não concomitante foi demonstrada para todas as quatro cepas presentes na vacina **Fluarix® Tetra** em termos de GMTs de anticorpo HI.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Fluarix® Tetra promove imunização ativa contra quatro cepas do vírus influenza (Cepas A e duas linhagens tipo B) contidas na vacina e induz a produção de anticorpos humorais contra as hemaglutininas. Esses anticorpos neutralizam os vírus influenza.

Os níveis específicos de títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinina (HI) após a administração de vacinas de vírus influenza inativados não foram correlacionados à proteção contra influenza, mas os títulos de anticorpos HI foram usados como medida da atividade da vacina. Em alguns estudos de desafio em seres humanos, os títulos de anticorpos HI ≥ 1:40 foram associados à proteção contra influenza em até 50% das pessoas.

Recomenda-se a revacinação anual contra influenza porque a imunidade diminui ao longo do ano depois da vacinação e porque as cepas circulantes de vírus influenza podem mudar de um ano para outro.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Fluarix® Tetra não deve ser administrada em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula ou que tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração prévia de **Fluarix® Tetra** ou de vacinas influenza.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
As boas práticas clínicas indicam que a vacinação deve ser precedida de revisão do histórico médico (sobretudo no que diz respeito à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e de exame clínico.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis no caso de evento anafilático após a administração desta vacina.

Da mesma forma que com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Fluarix® Tetra** em indivíduos que apresentam doença febril aguda grave. A presença de infecção leve, como um resfriado, não é motivo para adiar a vacinação.

A resposta imune pode não ser adequada nos pacientes em terapia imunossupressora ou com imunodeficiência.

Fluarix® Tetra não é eficaz contra todas as possíveis cepas de vírus influenza. **Fluarix® Tetra** destina-se a conferir proteção contra as cepas do vírus usadas no preparo da vacina e contra cepas intimamente relacionadas.

Como qualquer vacina, **Fluarix® Tetra** pode não induzir resposta imune protetora em todas as pessoas vacinadas.

Fluarix® Tetra não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravascular.

Assim como outras vacinas administradas por via intramuscular, **Fluarix® Tetra** deve ser administrada com cuidado a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, já que pode haver sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à agulha de injeção. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

Se a síndrome de Guillain-Barré tiver ocorrido dentro de 6 semanas após a administração prévia de uma vacina contra influenza, a decisão de se administrar **Fluarix® Tetra** deve ser baseada em uma análise cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

As tampas das pontas protetoras das seringas de **Fluarix® Tetra** podem conter látex que pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis ao látex.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de **Fluarix® Tetra** em crianças com idade menor que 6 meses.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
É improvável que a vacina produza qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação
A vacina pode ser administrada a mulheres grávidas após uma avaliação dos riscos e benefícios.

Não foi avaliada a segurança da administração de **Fluarix® Tetra** a gestantes em estudos clínicos.

Quando administrada durante a gravidez, os dados de segurança baseados em revisão sistemática da literatura para vacinas inativadas contra a gripe sazonal e dados pós-comercialização disponíveis de **Fluarix® Tetra** não indicam um risco aumentado de eventos adversos na gravidez.

Estudos com **Fluarix® Tetra** em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos, no que diz respeito à toxicidade, para a reprodução e para o desenvolvimento.

A segurança da administração de **Fluarix® Tetra** a lactantes não foi avaliada. Não se sabe se **Fluarix® Tetra** é excretada no leite humano.

Fluarix® Tetra só deve ser usada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superarem os possíveis riscos.

A GlaxoSmithKline monitora a segurança de todos os seus produtos, incluindo desfechos de gravidez e o estado de saúde de recém-nascidos após administração de **Fluarix® Tetra** durante a gravidez. As mulheres que receberam **Fluarix® Tetra** durante a gravidez, ou seus médicos responsáveis, são recomendados a entrar em contato, diretamente, com a GlaxoSmithKline através do telefone 0800 701 22 33.

Categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Fluarix® Tetra pode ser administrada concomitantemente com vacinas pneumocócicas em adultos ou vacina herpes-zoster (recombinante) (**Shingrix®**). Ver seção 2. Resultados de eficácia.

A incidência de fadiga, dor de cabeça, mialgia, artralgia, sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vómitos, diarreia e/ou dor abdominal) e calafrios relatada em indivíduos vacinados concomitantemente com **Fluarix® Tetra** e **Shingrix®** é semelhante à observada com **Shingrix®** administrada sozinha, e maior em comparação com **Fluarix® Tetra** administrada sozinha.

No estudo clínico D-QIV-010 envolvendo 356 adultos ≥ 50 anos de idade em risco de complicações de influenza e doenças pneumocócicas, os indivíduos receberam **Fluarix® Tetra** e vacina pneumocócica de polissacarídeo 23-valente (PPV23), de forma concomitante ou separada. Para as quatro cepas da vacina **Fluarix® Tetra** e os seis sorotipos pneumocócicos (1, 3, 4, 7F, 14 e 19A) em PPV23, avaliados na análise primária pré-especificada, a resposta imune foi não-inferior entre os dois grupos de tratamento.
Com base em uma análise descritiva para seis sorotipos adicionais da vacina pneumocócica (5, 6B, 9V, 18C, 19F e 23F), a resposta imune foi comparável entre os grupos, com 91,7% a 100% e 90,7% a 100% dos indivíduos que obtiveram níveis de anticorpos soroprotetores contra esses sorotipos no grupo de administração separado e concomitante, respectivamente.

Caso **Fluarix® Tetra** seja administrada simultaneamente com outra vacina injetável, estas devem sempre ser administradas em locais diferentes.

Fluarix® Tetra não deve ser misturada a outras vacinas na mesma seringa ou frasco.

Alterações nos testes laboratoriais
Podem ocorrer resultados falso-positivos nos testes sorológicos que utilizam o método ELISA para detectar anticorpos contra HIV-1, hepatite C e, especialmente, HTLV-1 após vacinação contra gripe. Esses resultados falsos-positivos transitórios podem ser causados por reatividade cruzada da IgM produzida em resposta à vacina. Por essa razão, o diagnóstico definitivo de infecção por HIV-1, hepatite C ou HTLV-1 requer a confirmação por resultado positivo de um teste vírus-específico (por ex., *Western* blot ou *imunoblot*).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Armazenar entre +2ºC e +8ºC, em refrigerador. Não congelar.
Armazenar na embalagem original a fim de proteger da luz. Os cuidados de armazenamento encontram-se detalhados nas embalagens da vacina.

O prazo de validade do medicamento é de 12 meses, a contar da data de fabricação.

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.

Aspectos físicos/características organolépticas
Fluarix® Tetra é uma suspensão incolor ou 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

Modo de uso
Fluarix® Tetra deve ser administrada por via intramuscular.

Fluarix® Tetra não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravascular.

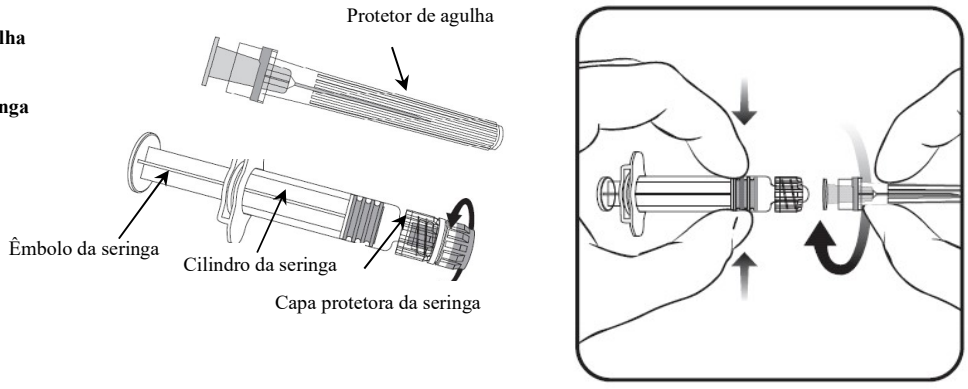
A vacinação deve ser efetuada por injeção intramuscular preferencialmente no músculo deltoide ou ântero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).
Deve-se agitar e fazer a inspeção visual da seringa para verificar se não existem partículas estranhas e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Caso se observe alguma dessas alterações, deve-se descartar a vacina.

Faz parte das Boas Práticas Clínicas somente injetar uma vacina quando ela tiver atingido a temperatura ambiente.

Incompatibilidades
Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

Instruções de uso e manuseio

Instruções para administração da vacina apresentada em seringa preenchida com PRTC (capa protetora de plástico rígido)



1. Segurando o cilindro da seringa com uma mão (evite segurar o êmbolo), retire a capa protetora da seringa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para acoplar a agulha à seringa, gire a agulha no sentido horário sobre a seringa até travar (ver figura).
3. Retire o protetor de agulha; às vezes há alguma resistência.
4. Administre a vacina.

Os produtos não utilizados, ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

Posologia
Fluarix® Tetra deve ser administrada em injeção única de 0,5 mL.

Crianças de 6 meses a 8 anos (inclusive) nunca vacinadas contra influenza devem receber uma segunda dose de 0,5 mL após intervalo mínimo de 4 semanas.

Crianças menores de 6 meses
A eficácia e a segurança de **Fluarix® Tetra** em crianças com idade menor que 6 meses não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Adultos:
O estudo D-QIV-008 foi um estudo de segurança e imunogenicidade, randomizado, duplo-cego (2 braços) e aberto (um braço), controlado por ativo. Neste estudo, os sujeitos receberam **Fluarix® Tetra** (N = 3036) ou uma das duas formulações da vacina trivalente contra influenza de comparação (**vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**), VTI-1, N = 1010 ou VTI-2, N = 610), cada uma contendo um vírus de influenza tipo B que corresponde a um dos dois vírus tipo B de **Fluarix® Tetra** (um vírus tipo B da linhagem Victoria ou um vírus do tipo B da linhagem Yamagata). A população era de 18 anos de idade ou mais (idade média 58 anos) e 57% eram mulheres; 69% eram brancos, 27% eram asiáticos, e 4% eram de outros grupos raciais/étnicos. Os eventos solicitados foram coletados por 7 dias (dia da vacinação e os próximos 6 dias). As frequências dos eventos adversos solicitados são apresentadas na Tabela a seguir:

Tabela 5: Incidência das Reações Adversas Locais e Eventos Adversos Sistêmicos Solicitados dentro de 7 Dias[a] da Vacinação em Adultos[b] (Coorte Vacinada Total).

	Fluarix® Tetra[c] N = 3011-3015 %	**vacina influenza trivalente (VTI)**	
		VTI-1 (B Victoria)[d] N = 1003 %	**VTI-2 (B Yamagata)[e] N = 607 %**
Local			
Dor	36	37	31
Vermelhidão	2	2	2
Inchaço	2	2	1
Sistêmico			
Dores musculares	16	19	16
Cefaleia	16	16	13
Fadiga	16	18	15
Artralgia	8	10	9
Sintomas gastrointestinais[f]	7	7	6
Tremores	4	5	4
Febre ≥37,5°C	2	1	2

Coorte Total Vacinada para segurança incluiu todos os sujeitos vacinados para os quais os dados de segurança estão disponíveis.
a 7 dias incluíram o dia de vacinação e os 6 dias subsequentes.
b Estudo: D-QIV-008.
c Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata adicional.
d Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 (2 vírus de influenza subtipo A e um vírus de influenza tipo B da linhagem Victoria).
e Continha os mesmos 2 vírus de influenza subtipo A que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata.
f Sintomas gastrointestinais incluíram náuseas, vômitos, diarreia, e/ou dor abdominal.

Os eventos não solicitados, que ocorreram dentro de 21 dias da vacinação (dia 0-20), foram relatados em 13%, 14%, e 15% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente. As Reações Adversas não solicitadas que ocorreram com maior frequência (≥0,1% para **Fluarix® Tetra**) incluíram: tontura, hematoma no local da injeção, prurido no local da injeção e erupção cutânea. Os eventos adversos graves que ocorreram dentro de 21 dias da vacinação foram relatados em 0,5%, 0,6%, e 0,2% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente.

Crianças:
O estudo D-QIV-003 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por ativo, de segurança, e imunogenicidade. Neste estudo, os sujeitos receberam **Fluarix® Tetra** (N = 915) ou uma das duas formulações de vacina trivalente contra influenza de comparação (**vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**), VTI-1, N = 912 ou VTI-2, N = 911), cada uma contendo um vírus de influenza tipo B que corresponde a um dos dois vírus de influenza tipo B de **Fluarix® Tetra** (um vírus do tipo B da linhagem Victoria ou um vírus do tipo B da linhagem Yamagata). Os sujeitos tinham de 3 a 17 anos de idade e 52% eram homens; 56% eram brancos, 29% eram asiáticos, 12% eram negros, e 3% eram de outros grupos raciais/étnicos. As crianças de 3 a 8 anos de idade sem histórico de vacinação contra influenza receberam 2 doses com aproximadamente 28 dias entre elas. As crianças de 3 a 8 anos de idade com histórico de vacinação contra influenza e as crianças de 9 anos de idade ou mais velhas receberam uma dose. As reações adversas locais e eventos adversos sistêmicos solicitados foram coletados utilizando fichas de acompanhamento por 7 dias (dia da vacinação e os próximos 6 dias). As frequências dos eventos adversos solicitados são apresentadas na Tabela a seguir:

Tabela 6: Incidência das Reações Adversas Locais e Eventos Adversos Sistêmicos Solicitados dentro de 7 Dias[a] Após a Primeira Vacinação em Crianças de 3 a 17 Anos de Idade[b] (Coorte Vacinada Total).

	Fluarix® Tetra[c] %	**vacina influenza trivalente (VTI)**	
		VTI-1 (B Victoria)[d] %	**VTI-2 (B Yamagata)[e] %**
	3 a 17 anos de idade		
Local	**N = 903**	**N = 901**	**N = 905**
Dor[f]	44	42	40
Vermelhidão	23	21	21
Inchaço	19	17	15
	3 a 5 anos de idade		
Sistêmico	**N = 291**	**N = 314**	**N = 279**
Sonolência	17	12	14
Irritabilidade	17	13	14
Perda de apetite	16	8	10
Febre ≥37,5°C	9	9	8
	6 a 17 anos de idade		
Sistêmico	**N = 613**	**N = 588**	**N = 626**
Fadiga	20	19	16
Dores musculares	18	16	16
Cefaleia	16	19	15
Artralgia	10	9	7
Sintomas gastrointestinais[g]	10	10	7
Tremores	6	4	5
Febre ≥37,5° C	6	9	6

Coorte Total Vacinada para segurança incluiu todos os sujeitos vacinados para os quais os dados de segurança estão disponíveis.

a 7 dias incluíram o dia de vacinação e os 6 dias subsequentes.

b Estudo: D-QIV-003.

c Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata adicional.

d Continha a mesma composição que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 (2 vírus de influenza subtipo A e um vírus de influenza tipo B da linhagem Victoria).

e Continha os mesmos 2 vírus de influenza subtipo A que a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** fabricada para a temporada 2010-2011 e um vírus de influenza tipo B da linhagem Yamagata.

f Porcentagem de sujeitos com dor por subgrupo etário: 39%, 38%, e 37% para **Fluarix® Tetra**, VTI-1, e VTI-2, respectivamente, em crianças de 3 a 8 anos de idade e 52%, 50%, e 46% para **Fluarix® Tetra**, VTI-1, e VTI-2, respectivamente, em crianças de 9 a 17 anos de idade.

g Sintomas gastrointestinais incluíram náuseas, vômitos, diarreia, e/ou dor abdominal.

Nas crianças que receberam uma segunda dose de **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, as incidências de eventos adversos após a segunda dose foram geralmente inferiores àquelas observadas após a primeira dose.

Os eventos adversos não solicitados que ocorreram dentro de 28 dias de qualquer vacinação foram relatados em 31%, 33%, e 34% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra,** VTI-1, ou VTI-2, respectivamente. As reações adversas não solicitadas que ocorreram com maior frequência (≥0,1% para **Fluarix® Tetra**) incluíram prurido no local de injeção e erupção cutânea. Os eventos adversos sérios que ocorreram dentro de 28 dias de qualquer vacinação foram relatados em 0,1%, 0,1%, e 0,1% dos sujeitos que receberam **Fluarix® Tetra**, VTI-1, ou VTI-2, respectivamente.

As reações adversas notificadas para **Fluarix® Tetra** são listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito comuns (≥ 1/10);
Comuns (≥1/100 a <1/10);
Incomuns (≥1/1.000 a <1/100);
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000);
Muito raras (<1/10.000).

Adultos

Um estudo com **Fluarix® Tetra** realizado em adultos avaliou a incidência de reações adversas em indivíduos ≥ 18 anos que receberam uma dose de **Fluarix® Tetra** (N = 3,036) ou **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** (N = 1,010).

As seguintes reações adversas por dose foram reportadas:

Reações Adversas	Frequência
Mialgia, dor no local da injeção, fadiga	Muito comum
Cefaleia, sintomas gastrointestinais (incluindo náusea, vômito, diarreia e/ou dor abdominal), sudorese[2], artralgia, eritema no local da injeção, edema no local da injeção, calafrios, sudorese, febre, endurecimento no local da injeção[2]	Comum
Tontura[1], hematoma no local da injeção[1], prurido no local da injeção[1]	Incomum

[1]Reportada como reação adversa espontânea
[2]Reportada em estudos anteriores da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**

Crianças com idade entre 6 meses a < 18 anos

Dois estudos clínicos avaliaram a reatogenicidade e segurança de **Fluarix® Tetra** em crianças que receberam pelo menos uma dose de **Fluarix® Tetra** ou uma vacina controle.

Um dos estudos foi realizado em crianças de 3 a <18 anos de idade que receberam **Fluarix® Tetra** (N = 915) ou **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** (N = 912). O segundo estudo foi realizado com crianças de 6 a <36 meses de idade que receberam **Fluarix® Tetra** (N = 6006) ou uma vacina controle não-influenza (N = 6012) (veja Resultados de Eficácia).

As seguintes reações adversas por dose foram reportadas:

Órgãos e sistemas	Reação Adversa	Frequência		
		6 a <36 (meses)	3 a <6 (anos)	6 a <18 (anos)
Distúrbio nutritivo e do metabolismo	Perda de apetite	Muito comum	Comum	N/A
Distúrbios psiquiátricos	Irritabilidade/agitação	Muito comum	Muito comum	N/A
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência	Muito comum	Comum	N/A
	Cefaleia	N/A	N/A	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Sintomas gastrointestinais (incluindo náusea, vômito, diarreia e/ou dor abdominal)	N/A	N/A	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea[1]	N/R	Incomum	Incomum
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	Mialgia	N/A	N/A	Muito comum
	Artralgia	N/A	N/A	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Febre (≥ 38,0°C)	Comum	Comum	Comum
	Fadiga	N/A	N/A	Muito comum
	Dor no local da injeção	Muito comum	Muito comum	Muito comum
	Eritema no local da injeção	Muito comum	Muito comum	Muito comum
	Edema no local da injeção	Common	Muito comum	Muito comum
	Calafrios	N/A	N/A	Comum
	Prurido no local da injeção[1]	N/R	Incomum	Incomum
	Endurecimento no local da injeção[2]	N/A	Comum	Comum

N/A = não especificada para esse grupo de idade
N/R = não reportada
[1]Reportada como reação adversa espontânea
[2]Reportada em estudos anteriores da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)**

Dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram observadas durante a vigilância pós-comercialização da **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** e de **Fluarix® Tetra**[1].

Reações Adversas	Frequência
Linfadenopatia transitória, reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas), neurite, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré[2], urticária, prurido, eritema, angioedema, estado gripal, mal-estar.	Rara

[1] Três das cepas de vírus influenza contidas na **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** estão incluídas na vacina **Fluarix® Tetra**.
[2] Relatos espontâneos da síndrome de Guillain-Barré foram recebidos após vacinação com a **vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)** e **Fluarix® Tetra**, entretanto não foi estabelecida uma associação causal entre a vacinação e a síndrome de Guillain-Barré.

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
Dados insuficientes estão disponíveis.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde
Fluarix® Tetra

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

III – DIZERES LEGAIS
MS: 1.0107.0314
Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho
CRF-RJ N° 12108

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beechman Pharma GmbH & Co. KG, Zirkusstrasse 40, 01069 - Dresden, Alemanha.

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

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

L2057_Fluarix Tetra_sus_inj_GDS06IPI18(SH)

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões VP/VPS**	**Apresentações Relacionadas**
13/04/2015	0319064/15-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2014	1131529/14-6	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	13/04/2015	Composição	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU
23/09/2015	0847100/15-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2015	0847100/15-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2015	VP - Composição VPS - Composição - 5. Advertências e Precauções.	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU
09/03/2016	1341662/16-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2015	1057711/15-4	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	07/03/2016	VP Apresentação Composição 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VPS Apresentação Composição 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
18/04/2016	1572699/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2016	1572699/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2016	VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
13/03/2017	0397004/17-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2016	2599713/16-1	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	13/03/2017	VP Composição 9. REAÇÕES ADVERSAS VPS Composição	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
26/03/2018	0233457/18-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	20/11/2017	2217292/17-1	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização	26/03/2018	VP Composição	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU

Histórico de Alteração de Bula

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2017	0776084/17-1	da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza 1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de uso	26/02/2018	Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS Composição Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Reações Adversas		REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
28/06/2018	0516787/18-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	0516787/18-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações Adversas	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
11/02/2018	0126910/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2017	2001585/17-2	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	05/02/2019	VPS 2. Resultados de eficácia 6.Interações medicamentosas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
13/03/2019	0223269/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/11/2018	1093941/18-5	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	06/03/2019	VP - Composição VPS - Composição	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
09/03/2020	0708078/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2019	3187850/19-4	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	09/03/2020	VP - Composição VPS - Composição	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
08/03/2021	0903256/21-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2020	3992092/20-5	1518 - PRODUTO BIOLÓGICO - Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	08/03/2021	VP - Composição 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS VPS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD

Histórico de Alteração de Bula

							- Composição III – DIZERES LEGAIS		TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
08/02/2022	0481625/22-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2022	0479478/22-8	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	07/02/2022	VP - Composição 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS VPS - Composição III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
06/09/2022	4656419/22-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2021	1202675/21-1	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	15/08/2022	VP 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS VPS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
31/01/2023	0098565/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2023	0095076/23-9	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	31/01/2023	VP - Composição III – DIZERES LEGAIS VPS - Composição III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
15/05/2023	0491150/23-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2021	3716990/21-4	11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	17/04/2023	VP 6. Interações Medicamentosas VPS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD

Histórico de Alteração de Bula

							MEDICAMENTO?		TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
01/02/2024	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2024	0126159/24-2	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	01/02/2024	VP - Composição VPS - Composição	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL