

vacina influenza trivalente
(fragmentada e inativada)



Suspensão Injetável

Frasco-ampola

0,5 mL

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

CEPAS 2021 – Hemisfério Sul

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 20 frascos-ampola com 10 doses de 0,5 mL.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR** ou **SUBCUTÂNEA PROFUNDA**.

NÃO UTILIZE A VACINA POR VIA INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 MESES.

COMPOSIÇÃO

Esta vacina é composta por diferentes cepas de *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados, cuja composição e concentração de antígenos hemaglutinina (HA) são atualizadas a cada ano, em função de dados epidemiológicos, segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Conforme recomendação da OMS para a temporada de 2021 do hemisfério sul, cada dose de 0,5 mL da vacina contém:

cepas de *Myxovirus influenzae*, propagadas em ovos embrionados de galinha, equivalentes à:

A/Victoria/2570/2019 – IVR-215 (H1N1).....	15 microgramas de hemaglutinina
A/Hong Kong/2671/2019 – NIB-121 (H3N2).....	15 microgramas de hemaglutinina
B/Washington/02/2019, tipo selvagem.....	15 microgramas de hemaglutinina
timerosal (conservante).....	2 microgramas
solução fisiológica tamponada.....	q.s.p. 0,5 mL

Composição da solução fisiológica tamponada a pH = 7,2: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injetáveis.

Cada dose de 0,5 mL da vacina pode conter até 30 microgramas de formaldeído, traços de neomicina, Triton-X-100 (octoxinol 9) e de ovalbumina.

Conforme recomendação da OMS para a temporada de 2021 do hemisfério sul, cada dose de 0,25 mL da vacina contém:

cepas de *Myxovirus influenzae*, propagadas em ovos embrionados de galinha, equivalentes à:

A/Victoria/2570/2019 – IVR-215 (H1N1).....	7,5 microgramas de hemaglutinina
A/Hong Kong/2671/2019 – NIB-121 (H3N2).....	7,5 microgramas de hemaglutinina
B/Washington/02/2019, tipo selvagem.....	7,5 microgramas de hemaglutinina
timerosal (conservante).....	1 micrograma
solução fisiológica tamponada.....	q.s.p. 0,25 mL

Composição da solução fisiológica tamponada a pH = 7,2: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injetáveis.

Cada dose de 0,25 mL da vacina pode conter até 15 microgramas de formaldeído, traços de neomicina, Triton-X-100 (octoxinol 9) e de ovalbumina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é indicada para imunização ativa contra a influenza causada pelos tipos 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 oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A imunidade conferida pela vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) se estabelece 2 a 3 semanas após a vacinação e apresenta duração geralmente de 6 a 12 meses. Uma vez que os títulos máximos de anticorpos obtidos 1 a 2 meses após a imunização declinam gradativamente e devido à característica mutante do vírus influenza, é recomendável que a vacinação seja realizada anualmente nos meses de outono objetivando-se, assim, que os níveis máximos de anticorpos sejam coincidentes com os meses de inverno onde a doença é mais incidente em consequência da maior circulação viral.

Três estudos, conduzidos em 2013, 2014 e 2015, avaliaram a segurança e a imunogenicidade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) produzida pelo Instituto Butantan entre homens e mulheres. O primeiro incluiu 47 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 59 anos, e 13 idosos com 60 anos ou mais, o segundo incluiu 60 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 59 anos, e 60 idosos com 60 anos ou mais, enquanto que o terceiro incluiu 62 adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos, e 57 idosos com 60 anos ou mais. Os participantes tiveram amostras de sangue coletadas antes de serem vacinados e 21 dias após a vacinação para a realização da dosagem de anticorpos anti-hemaglutinina através de hemaglutinação indireta (HI), para cada cepa vacinal.

As taxas de soroproteção encontradas em cada estudo podem ser encontradas na tabela 1. As taxas de soroproteção vacinais consideradas adequadas para adultos é $> 70\%$ e para idosos $> 60\%$, sendo assim, tanto os idosos como os adultos alcançaram taxas de soroproteção adequadas nos três estudos após serem vacinados.

Tabela 1. Resposta imune pós-vacinação entre adultos e idosos.

	2013		2014		2015	
	Adultos (N=42)	Idosos (N = 13)	Adultos (N = 57)	Idosos (N = 58)	Adultos (N=59)	Idosos (N=56)
	(IC 95%)					
HI $\geq 1:40$ pré-vacinação						
H1N1	50,0% (34,2–65,8)	53,8% (25,1–66,7)	84,2% (72,1-92,5)	56,9% (43,2-69,8)	78,0% (65,3-87,7)	39,3% (26,5-53,2)
H3N2	50,0% (34,2–65,8)	30,7% (0,1–61,4)	77,2% (64,2-87,3)	81,0% (68,6-90,1)	57,6% (44,1-70,4)	48,2% (34,7-62,0)
Influenza B	50,0% (34,2–65,8)	30,7% (0,1–61,4)	87,7% (76,3-94,9)	74,1% (61,0-84,7)	88,1% (77,1-95,1)	62,5% (48,5-75,1)
Soroproteção pós-vacinação*						
H1N1	95,2% (83,8–99,4)	100% (75,3– 100)	96,5% (87,9-99,6)	93,1% (83,3-98,1)	94,9% (85,9-98,9)	73,2% (59,7-84,2)
H3N2	95,2% (83,8–99,4)	92,3% (64,0–99,8)	98,2% (90,6-100,0)	98,3% (90,8-100,0)	98,3% (90,9-100,0)	94,6% (85,1-98,9)
Influenza B	90,5%	92,3%	100,0%	98,3%	96,6%	94,6%

(77,4–97,3) (64,0–99,8) (93,7-100,0) (90,8-100,0) (88,3-99,6) (85,1-98,9)

*Soroproteção foi definida como títulos de HI pós-vacinação $\geq 1:40$, títulos estes considerados protetores.

As reações adversas encontradas no estudo foram semelhantes às relatadas para vacinas de influenza e nenhuma reação adversa grave foi relatada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é utilizada para a imunização contra a influenza, também denominada gripe. A gripe é uma doença respiratória aguda causada pelo *Myxovirus influenzae*, caracterizando-se por provocar um quadro febril agudo e prostrante, frequentemente associado a sintomas sistêmicos como mialgia e cefaleia. Em algumas situações, apresenta elevado risco de complicações como pneumonias virais e bacterianas.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) contém três cepas de vírus (em geral, duas do tipo A e uma do tipo B), representando os mais prováveis causadores da gripe do próximo inverno. A composição viral da vacina é determinada anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base em dados epidemiológicos acerca da circulação de diferentes tipos e subtipos de vírus influenza no mundo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) não deve ser administrada em indivíduos com história de reação alérgica grave às proteínas do ovo (ovo ou produtos do ovo), às proteínas de galinha, a qualquer componente da vacina (ou seja, como definido na composição, incluindo os resíduos de fabricação), ou após a administração prévia desta vacina ou a outra vacina contendo os mesmos componentes.

A vacinação deve ser adiada em caso de doença febril aguda moderada ou severa. Pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, doenças menos graves com ou sem febre não contraindicam o uso da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), particularmente em crianças com infecções do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 6 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diferentemente da vacina de vírus influenza de origem suína utilizada em 1976 e 1977, as vacinas preparadas subsequentemente a partir de outras cepas virais não têm sido claramente associadas com aumento da frequência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB – CID G61.1). Mesmo se a SGB fosse um evento adverso que tivesse relação causal com a vacinação, a administração da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) ainda se justificaria devido à estimativa extremamente baixa de risco de ocorrência de SGB quando comparado ao elevado número de complicações graves associadas à infecção pelo vírus influenza. Em termos globais, tem sido apontado que a SGB pode ocorrer até seis a doze meses após a vacinação contra gripe com uma incidência de um a dois casos para cada milhão de pessoas vacinadas. Por outro lado, as taxas estimadas de hospitalização por complicações associadas à gripe, para cada 1.000.000 de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, variam entre 200 a 1000 internações por ano. Ao considerarmos a faixa etária entre 45 a 64 anos, a mesma oscila entre 20 a 40 internações por ano e 80 a 400 internações por ano, respectivamente, em pessoas saudáveis e nos indivíduos de risco. Para pessoas com idade inferior a 45 anos, o risco estimado de SGB associado à vacinação é mais baixo em comparação com o encontrado em idosos.

A vacinação deve ser avaliada com atenção em portadores de desordens neurológicas em atividade.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) não deve, sob circunstância alguma, ser administrada por via intravascular.

Esta vacina, assim como para todas as vacinas injetáveis, deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou coagulopatias, uma vez que podem ocorrer hemorragias após a aplicação intramuscular nestes pacientes.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico adequado devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Embora a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) contenha apenas traços de neomicina, triton-X-100 (octoxinol 9) e formaldeído, os quais são utilizados durante a fabricação da vacina, qualquer reação alérgica prévia a estes componentes, inclusive antibióticos da mesma classe que a neomicina, deve ser considerada pelo médico responsável.

A proteção conferida pela vacina relaciona-se apenas com as cepas de vírus influenza que compõem a vacina ou que apresentam relação antigênica próxima. O grau de proteção proporcionado pela imunização pode ser parcial ou insuficiente para prevenir as manifestações clínicas da doença, se a exposição ao agente infeccioso for intensa, ou se as cepas responsáveis pela infecção não forem antigenicamente relacionadas àquelas utilizadas na produção da vacina.

Se a vacina for utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

Uso na gravidez e lactação:

- Para a dose de 0,25 mL:

Não aplicável. Esta dose da vacina não é indicada para adolescentes e adultos.

- Para a dose de 0,5 mL:

Estudos de reprodução em animais não foram realizados com a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada).

Para a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), não existem dados de ensaios clínicos randomizados disponíveis sobre seu uso durante a gravidez. Entretanto, foi realizado estudo de coorte prospectivo (farmacovigilância ativa) incluindo gestantes (n=108) e puérperas (n=32). Os resultados de segurança da vacina nestes grupos foram semelhantes a outros, como profissionais de saúde e idosos.

Dados do uso mundial de vacinas influenza trivalente (fragmentadas e inativadas) em países onde são recomendadas as vacinas influenza trivalente (fragmentadas e inativadas) em todos os estágios da gravidez não indicam quaisquer efeitos adversos fetais ou maternos atribuíveis à vacina.

Deve ser realizada uma avaliação dos riscos e benefícios antes de uma possível administração da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada).

Favor consultar recomendações nacionais para a orientação sobre o uso de vacinas influenza trivalente (fragmentadas e inativadas) durante a gravidez.

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

Não há dados em recém-nascidos/bebês lactentes de mulheres vacinadas com a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) durante o período de amamentação. No entanto, com base na experiência de uso deste tipo de vacina, esta pode ser utilizada durante a amamentação.

Uso pediátrico:

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode ser utilizada na imunização de crianças a partir de 6 meses. Após a imunização, a ocorrência de eventos adversos como febre, cansaço, fraqueza e dores musculares é mais comum em lactentes e crianças por serem mais sensíveis que os adultos, devido a um menor número de exposições anteriores aos vírus influenza relacionados aos antígenos vacinais.

Uso em adultos e idosos:

Não é provável que a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) cause problemas ou eventos adversos, em idosos, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens, nem há situações específicas dos pacientes geriátricos que limitem o emprego da vacina.

Após a imunização, pacientes geriátricos podem apresentar títulos de anticorpos inferiores aos obtidos em adultos jovens e, portanto, podem permanecer suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, causadas pelo vírus influenza. Entretanto, embora a eficácia da vacina possa ser menor neste grupo do que no de adultos jovens saudáveis, os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe, frequentes nesta faixa etária e que são responsáveis por internações e óbito.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento com imunossupressores ou radioterapia pode reduzir ou anular a resposta imune à vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada). Este fenômeno não se aplica a corticosteroides utilizados na terapêutica de reposição, em tratamentos sistêmicos de curto prazo (menos de 2 semanas) ou por outras vias de administração que não causem imunossupressão.

O intervalo entre a descontinuação do tratamento imunossupressor e a recuperação da capacidade do paciente em responder a um agente imunizante ativo, depende da intensidade e do tipo de terapêutica imunossupressora usada, da doença subjacente e de outros fatores. Estima-se que este intervalo possa variar de 3 meses a 1 ano.

Não há evidências de que vacinas inativadas interfiram com a resposta imune a outras vacinas inativadas ou atenuadas. Qualquer vacina inativada pode ser administrada simultaneamente ou em qualquer momento antes ou depois de outra vacina inativada ou atenuada.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode ser administrada simultaneamente a outras vacinas, utilizando-se diferentes sítios de aplicação e seringas diferentes.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode inibir o "clearance" hepático de aminopirina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, teofilina e varfarina. Contudo, os estudos clínicos realizados não demonstraram efeitos adversos da vacinação nos pacientes tratados com estas drogas.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode interferir na interpretação de alguns testes laboratoriais. Após a vacinação, foram observadas reações falso-positivas nos testes sorológicos utilizando o método de ELISA para a detecção de anticorpos contra HIV1, hepatite C e HTLV1, não confirmadas pela reação de *Western Blot*. Estas reações falso-positivas foram devidas à resposta IgM induzida pela vacinação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) deve ser armazenada e transportada sob refrigeração, entre +2°C e +8°C. **Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contraindicado.**

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é de 12 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês.

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

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

Esta vacina é uma suspensão injetável, que se apresenta como um líquido levemente opalescente.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja alteração na coloração ou na presença de partículas estranhas.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em até 07 dias, desde que mantido em condições assépticas e sob temperatura entre +2°C e +8°C.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

A vacinação deve ser realizada anualmente, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza, devendo-se utilizar a vacina preconizada pela Organização Mundial da Saúde para o período.

Esquema vacinal de acordo com a faixa etária:

-Crianças de 6 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25 mL, com 4 semanas de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25 mL.

-Crianças de 36 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com 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.

A segurança e eficácia da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Como usar:

A administração da vacina deve ser feita por via intramuscular ou subcutânea. Não utilizar a via intravenosa. Esta vacina deve ser mantida entre +2°C e +8°C e administrada em temperatura ambiente.

Agite levemente o frasco-ampola antes do uso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $<10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $<1\%$

Raro: $\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$

Muito raro: $<0,01\%$ incluindo relatos isolados

Desconhecido: (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos:

Reação muito comum ($> 1/10$):

- Sistêmica: cefaleia, mialgia (em ambos os grupos), mal-estar (em adultos de 18 a 59 anos), astenia.
- Local: prurido (em adultos de 18 a 59 anos), eritema, edema, dor, induração.

- Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos:

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

- Sistêmica: sudorese, artralgia, febre, mal-estar (em > 60 anos), tremor (em ambos os grupos), astenia.
- Local: prurido (em > 60 anos), equimoses (em ambos os grupos).

Estas reações tendem a desaparecer em aproximadamente um ou dois dias sem a necessidade de tratamento.

- Reações adversas observadas pelo monitoramento Pós-Comercialização:

Calafrios e fadiga.

- Eventos adversos observados pelo monitoramento Pós-comercialização:

Reações na pele que podem se espalhar pelo corpo incluindo prurido, urticária e “rash” (exantema). Neuralgia, parestesia, convulsões febris, encefalomielite, neurite e síndrome de Guillain-Barré. Trombocitopenia transitória e linfadenopatia transitória.

Reações alérgicas:

- Levando a choque em casos raros,
- Angioedema em casos muito raros,

A ocorrência de reação anafilática é muito rara.

Outras reações:

- Vasculite com envolvimento renal transitório em casos muito raros.

Esta vacina contém timerosal como conservante e reações de hipersensibilidade podem ocorrer.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

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

10. SUPERDOSE

Casos de administração de uma dose superior à recomendada foram relatadas com a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada). Quando observadas reações adversas, estas estavam de acordo com o perfil de segurança exposto no item 9.

No caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan para que o devido acompanhamento seja dado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Número de Registro MS: 1.2234.0020

Farmacêutica Responsável:

Dra. Alina Souza Gandufe
CRF-SP nº 39.825

Registrado e Fabricado por:

INSTITUTO BUTANTAN
Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã
CEP: 05503-900 - São Paulo/SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/12/2020.



vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

CEPAS 2021 - Hemisfério Sul

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 10 frascos-ampola com 10 doses de 0,5mL.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR** ou **SUBCUTÂNEA PROFUNDA**.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Esta vacina é composta por diferentes cepas do vírus *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados. A composição e concentração de antígenos hemaglutinina (HA) são atualizadas a cada ano, em função de dados epidemiológicos, segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Segundo recomendação da OMS para a temporada de 2021 do hemisfério sul, cada dose de 0,5mL da vacina contém:

Cepas de *Myxovirus influenzae*, propagadas em ovos embrionados de galinha, contendo antígenos equivalentes à:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/2570/2019, IVR-215)	15 microgramas de hemaglutinina
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)	15 microgramas de hemaglutinina
B/Washington/02/2019 - cepa análoga (B/Washington/02/2019 - tipo selvagem)	15 microgramas de hemaglutinina
Timerosal (conservante).....	2 microgramas
Solução Tampão.....	q.s.p. 0,5mL

Os componentes da solução tampão PBS a pH = 7,2 são: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico e água para injeção.

Resíduos de Fabricação: formaldeído, Triton-X-100 (octoxinol-9), neomicina, ovalbumina.

Segundo recomendação da OMS para a temporada de 2021 do hemisfério sul, cada dose de 0,25mL da vacina contém:

Cepas de *Myxovirus influenzae*, propagadas em ovos embrionados de galinha, contendo antígenos equivalentes à:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/2570/2019, IVR-215)	7,5 microgramas de hemaglutinina
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)	7,5 microgramas de hemaglutinina
B/Washington/02/2019 – cepa análoga(B/Washington/02/2019 – tipo selvagem)	7,5 microgramas de hemaglutinina
Timerosal (conservante).....	1 microgramas
Solução Tampão.....	q.s.p. 0,25mL

Os componentes da solução tampão PBS a pH = 7,2 são: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico e água para injeção.

Resíduos de Fabricação: formaldeído, Triton-X-100 (octoxinol-9), neomicina, ovalbumina.

1. INDICAÇÕES

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é indicada para imunização ativa contra a influenza causada pelos tipos 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 oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A imunidade conferida pela **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** se estabelece 2 a 3 semanas após a vacinação e apresenta duração geralmente de 6 a 12 meses. Uma vez que os títulos máximos de anticorpos obtidos 1 a 2 meses após a imunização declinam gradativamente e devido à característica mutante do vírus influenza, é recomendável que a vacinação seja realizada anualmente nos meses de outono objetivando-se, assim, que os níveis máximos de anticorpos sejam coincidentes com os meses de inverno onde a doença é mais incidente em consequência da maior circulação viral.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** é recomendada para a imunização contra a influenza, também denominada gripe. A gripe é uma doença respiratória aguda causada pelo *Myxovirus influenzae*, caracterizando-se por provocar um quadro febril agudo e prostrante, frequentemente associado a sintomas sistêmicos como mialgia e cefaleia. Em algumas situações, apresenta elevado risco de complicações como pneumonias virais e bacterianas.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** contém três cepas de vírus (em geral, duas do tipo A e uma do tipo B), representando as mais prováveis causadoras da gripe do próximo inverno. A composição viral da vacina é determinada anualmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), com base em dados epidemiológicos acerca da circulação de diferentes tipos e subtipos de vírus influenza no mundo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** não deve ser administrada em indivíduos com história de reação alérgica grave às proteínas do ovo (ovo ou produtos do ovo), às proteínas de galinha, a qualquer componente da vacina (ou seja, como definido na composição, incluindo os resíduos de fabricação), ou após a administração prévia desta vacina ou a outra vacina contendo os mesmos componentes.

A vacinação deve ser adiada em caso de doença aguda ou febril, moderada ou severa. Pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, doenças menos graves com ou sem febre não contraídicam o uso da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)**, particularmente em crianças com infecções do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diferentemente da vacina de vírus influenza de origem suína utilizada em 1976 e 1977, as vacinas preparadas subsequentemente a partir de outras cepas virais não têm sido claramente associadas com aumento da frequência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB – CID G61.1). Mesmo se a SGB fosse um evento adverso que tivesse relação causal com a vacinação, a administração da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** ainda se justificaria devido à estimativa extremamente baixa de risco de SGB quando comparado ao elevado número de complicações graves associadas à infecção pelo

vírus influenza. Em termos globais, tem sido apontado que a SGB pode ocorrer até seis a doze meses após a imunização contra gripe com uma incidência de um a dois casos para cada milhão de pessoas vacinadas. Por outro lado, as taxas estimadas de hospitalização por complicações associadas à gripe, para cada 1.000.000 de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, variam entre 200 a 1.000 internações por ano. Ao considerarmos a faixa etária entre 45 a 64 anos, a mesma oscila entre 20 a 40 internações por ano e 80 a 400 internações por ano, respectivamente, em pessoas saudáveis e nos indivíduos de risco. Para pessoas com idade inferior a 45 anos, o risco estimado de SGB associado à vacinação é mais baixo em comparação com o encontrado em idosos.

A vacinação deve ser avaliada com atenção em portadores de desordens neurológicas em atividade.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) não deve, sob circunstância alguma, ser administrada por via intravascular.

Esta vacina, assim como para todas as vacinas injetáveis, deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou coagulopatias, uma vez que podem ocorrer hemorragias após a aplicação intramuscular nestes pacientes.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico adequado devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

A síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção. Gerenciamento dos episódios sincopais e procedimentos devem estar de prontidão para evitar lesões devidas à queda.

Como cada dose de **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** contém timerosal e pode conter traços de neomicina, de Triton-X-100 (octoxinol-9) e de formaldeído, os quais são utilizados durante a fabricação da vacina, qualquer reação alérgica prévia a estes componentes, inclusive antibióticos da mesma classe que a neomicina, deve ser considerada pelo médico responsável.

A proteção conferida pela vacina relaciona-se apenas com as cepas de vírus influenza que compõem a vacina ou que apresentam relação antigênica próxima. O grau de proteção proporcionado pela imunização pode ser parcial ou insuficiente para prevenir as manifestações clínicas da doença, se a exposição ao agente infeccioso for intensa, ou se as cepas responsáveis pela infecção não forem antigenicamente relacionadas àquelas utilizadas na produção da vacina.

Se a vacina for utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

• **Uso na gravidez e lactação:**

- Para a apresentação de 0,25mL:

Não aplicável. Esta vacina não é indicada para adolescentes e adultos.

- Para a apresentação de 0,5mL:

Estudos de reprodução em animais não foram realizados com a **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)**.

Para a **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)**, não existem dados de ensaios clínicos disponíveis sobre seu uso durante a gravidez.

Dados do uso mundial de vacinas influenza (fragmentadas e inativadas) em mulheres grávidas e a experiência de uso da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** em países onde são recomendadas as vacinas influenza (fragmentadas e inativadas) em todos os estágios da gravidez não indicam quaisquer efeitos adversos fetais ou maternos atribuíveis à vacina.

Deve ser realizada uma avaliação dos riscos e benefícios antes de uma possível administração da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** em mulheres grávidas.

Favor consultar as recomendações nacionais para a orientação sobre o uso de vacinas influenza (fragmentadas e inativadas) durante a gravidez.

Categoria de gravidez: C. Esta vacina não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não existem dados em recém-nascidos/bebês lactentes de mulheres vacinadas com **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** durante o período de amamentação. No entanto, com base nas experiências com vacinas influenza inativadas, a **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** pode ser utilizada durante a amamentação.

- **Uso pediátrico:**

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** pode ser utilizada na imunização de crianças a partir de 6 meses. Após a imunização, a ocorrência de eventos adversos como febre, cansaço, fraqueza e dores musculares é mais comum em lactentes e crianças por serem mais sensíveis que os adultos, devido a um menor número de exposições anteriores aos vírus influenza relacionados aos antígenos vacinais.

- **Uso em adultos e idosos:**

Não é provável que a **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** cause problemas ou eventos adversos em idosos, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens, nem há situações específicas dos pacientes geriátricos que limitem o emprego da vacina.

Após a imunização, pacientes geriátricos podem apresentar títulos de anticorpos inferiores aos obtidos em adultos jovens e, portanto, podem permanecer suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, causadas pelo vírus influenza. Entretanto, embora a eficácia da vacina seja menor neste grupo do que no de adultos jovens saudáveis, os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe frequentes nesta faixa etária, e que são responsáveis por internações e óbito.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento com imunossuppressores ou radioterapia pode reduzir ou anular a resposta imune à **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)**. Este fenômeno não se aplica a corticosteroides utilizados na terapêutica de reposição, em tratamentos sistêmicos de curto prazo (menos de 2 semanas) ou por outras vias de administração que não causem imunossupressão.

O intervalo entre a descontinuação do tratamento imunossupressor e a recuperação da capacidade do paciente em responder a um agente imunizante ativo depende da intensidade e do tipo de terapêutica imunossupressora usada, da doença subjacente e de outros fatores. Estima-se que este intervalo possa variar de 3 meses a 1 ano.

Não há evidências de que vacinas inativadas interfiram com a resposta imune a outras vacinas inativadas ou atenuadas. Qualquer vacina inativada pode ser administrada simultaneamente ou em qualquer momento antes ou depois de outra vacina inativada ou atenuada.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** pode ser administrada simultaneamente a outras vacinas, utilizando-se diferentes sítios de aplicação e seringas diferentes.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** pode inibir o "clearance" hepático de aminopirina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, teofilina e varfarina. Contudo, os estudos clínicos realizados não demonstraram efeitos adversos da vacinação nos pacientes tratados com estas drogas.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** pode interferir na interpretação de alguns testes laboratoriais. Após a vacinação, foram observadas reações falso-positivas nos testes sorológicos utilizando o método de ELISA para a detecção de anticorpos contra HIV1, hepatite C e HTLV1, não confirmadas pela reação de "Western Blot". Estas reações falso-positivas foram devidas à resposta IgM induzida pela vacinação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) deve ser armazenada e transportada sob refrigeração (entre +2°C e +8°C). **Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contraindicado.**

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** é de 12 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês.

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

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

Esta vacina é uma suspensão injetável que se apresenta como um líquido levemente esbranquiçado e opalescente.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja alteração na coloração ou a presença de partículas estranhas.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em até 7 dias desde que mantidas as condições assépticas e a temperatura entre +2°C e +8°C.

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 vacinação deve ser realizada anualmente, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza, devendo-se utilizar a vacina preconizada pela Organização Mundial de Saúde para o período.

Esquema vacinal de acordo com a faixa etária:

- Crianças de 6 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25mL.
- Crianças de 36 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5mL.
- Adultos e crianças a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5mL.

A segurança e eficácia da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

A administração da vacina deve ser feita por via intramuscular ou subcutânea profunda. Esta vacina deve ser mantida entre +2°C e +8°C e administrada em temperatura ambiente.

Agite bem antes da administração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações sobre eventos adversos provêm de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

• Dados de estudos clínicos

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Raro:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito raro:	< 0,01%, incluindo relatos isolados
Desconhecido:	(não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Dados de estudos clínicos utilizando a formulação da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** sem timerosal, foram considerados para a análise de segurança cumulativa.

- **Eventos adversos não espontâneos observados em 7 dias após a vacinação em 5.064 adultos e em 4.468 idosos, a partir de estudos clínicos em dois grupos de adultos de 18 a 60 anos e ≥ 61 anos.**

Reação muito comum:

- Sistêmica - em adultos de 18 a 60 anos: mal-estar, dor de cabeça, mialgia.
- Local - em adultos de 18 a 60 anos e em ≥ 61 anos: dor.
- Sistêmica - em ≥ 61 anos: dor de cabeça, mialgia.

Reação comum:

- Sistêmica - em adultos de 18 a 60 anos: febre (temperatura oral > 38°C), tremor.
- Local - em adultos de 18 a 60 anos e em ≥ 61 anos: eritema, induração, inchaço/edema.
- Sistêmica - em ≥ 61 anos: mal-estar, tremor.

Reação incomum:

- Local - em adultos de 18 a 60 anos e em ≥ 61 anos: equimoses.

- Sistêmica - em ≥ 61 anos: febre (temperatura oral $> 38^{\circ}\text{C}$).
- **Eventos adversos espontâneos observados em 1 mês após a vacinação de 9.532 indivíduos, a partir de estudos clínicos em dois grupos de adultos de 18 a 60 anos e ≥ 61 anos.**

Reação incomum:

- Sistêmica - em adultos de 18 a 60 anos: linfadenopatia, náusea, astenia, fadiga, hipersensibilidade a medicamentos, dermatite atópica, urticária, dor orofaríngea, hiperidrose, artralgia, asma, rinite alérgica, rinorreia, conjuntivite alérgica, diarreia.
- Local - em adultos de 18 a 60 anos: desconforto, calor, prurido.
- Sistêmica - em adultos ≥ 61 anos: fadiga, diarreia, náusea, dor orofaríngea, sonolência, tontura.
- Local - em adultos ≥ 61 anos: desconforto, prurido.

Reação rara:

- Local - em adultos de 18 a 60 anos: hipersensibilidade.
 - Sistêmica - em adultos de 18 a 59 anos: sintomas de gripe, vômito, dor abdominal, face inchada, prurido, eritema, “rash”, irritação na garganta, dispneia, espirros, obstrução nasal, congestão do trato respiratório superior, hiperemia ocular, parestesia, hipoestesia, sonolência, tontura, diminuição do apetite.
 - Local - em adultos ≥ 61 anos: calor local, exfoliação.
 - Sistêmica - em adultos ≥ 61 anos: astenia, linfadenopatia, vômito, face inchada, eritema, “rash”, rubor, erupção da mucosa oral, parestesia oral, irritação na garganta, asma, rinorreia, espirros, parestesia, diminuição do apetite, hiperidrose, artralgia.
- **Eventos adversos não espontâneos observados em 7 dias após a vacinação, a partir de estudos clínicos com 760 crianças e adolescentes, em três grupos de crianças e adolescentes de 9 a 17 anos, crianças de 3 a 8 anos e crianças de 6 a 35 meses.**

Reação muito comum:

- Local - em crianças de 6 a 35 meses: dor local/sensibilidade, eritema, inchaço/edema, induração, equimoses.
- Sistêmica - em crianças de 6 a 35 meses: febre, perda do apetite, irritabilidade, choro anormal, dor de cabeça, sonolência, mialgia (apenas relatada em crianças de 24 a 35 meses).
- Local - em crianças de 3 a 8 anos: dor local/sensibilidade, eritema, inchaço/edema, induração.
- Sistêmica - em crianças de 3 a 8 anos: mal-estar, dor de cabeça, mialgia.
- Local - crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: dor local/sensibilidade, eritema, inchaço/edema.
- Sistêmica - crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: tremor, mal-estar, dor de cabeça, mialgia.

Reação comum:

- Sistêmica - em crianças de 6 a 35 meses: tremor, vômito (apenas relatada em crianças de 24 a 35 meses).
- Local - em crianças de 3 a 8 anos: equimose.
- Sistêmica - em crianças de 3 a 8 anos: febre, tremor.
- Local - crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: induração.
- Sistêmica - crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: febre.

Reação incomum:

- Local - crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: equimose.

- **Eventos adversos espontâneos observados em 1 mês após a vacinação de 760 crianças e adolescentes de 6 meses a 17 anos de idade, a partir de estudos clínicos em três grupos de crianças e adolescentes de 9 a 17 anos, crianças de 3 a 8 anos e crianças de 6 a 35 meses.**

Reação comum:

- Sistêmica - em crianças de 6 a 35 meses: diarreia.

Reação incomum:

- Sistêmica - em crianças de 3 a 8 anos: linfadenopatia, urticária, diarreia, fadiga, choro, “rash”, prurido, dor orofaríngea, dor abdominal.
- Local - em crianças de 3 a 8 anos: prurido.
- Sistêmica - em crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: fadiga, astenia, urticária, “rash”, tontura.
- Local - em crianças e adolescentes de 9 a 17 anos: desconforto, calor local, prurido.

As reações solicitadas geralmente ocorreram nos primeiros 3 dias após a administração da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** e desapareceram espontaneamente dentro de 3 dias após o início. A intensidade destas reações são leve a moderada.

- **Dados Pós-Comercialização**

Baseado nos relatos espontâneos, os eventos adversos adicionais seguintes foram relatados após a comercialização da **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)**. Estes eventos foram relatados muito raramente, no entanto, a incidência exata não pode ser calculada de forma precisa, sendo sua frequência classificada como “Desconhecida”.

Desordens no Sistema Sanguíneo e Linfático: Trombocitopenia transitória, linfadenopatia.

Desordens do Sistema Imune: Reações alérgicas: prurido, “rash” eritematoso, urticária, dispneia, angioedema ou choque.

Desordens do Sistema Nervoso: Parestesia, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), neurite, neuralgia, convulsões, encefalomielite.

Desordens Vasculares: Vasculite, como púrpura de Henoch-Schönlein, com envolvimento renal transitório em certos casos.

Esta vacina contém timerosal como conservante e reações de hipersensibilidade podem ocorrer.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

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

10. SUPERDOSE

Casos de administração de uma dose superior à recomendada (overdose) foram relatados com **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)**. Quando foram observadas reações adversas, a informação era consistente com o perfil de segurança, descrito na Seção 9.

No caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) para que o devido acompanhamento seja dado.

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

DIZERES LEGAIS

Número de Registro MS: 1.2234.0020

Farmacêutica Responsável:

Dra. Alina Souza Gandufe
CRF-SP nº 39.825

Fabricado por:

Sanofi Pasteur SA
Val de Reuil - França

Registrado e Importado por:

INSTITUTO BUTANTAN
Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã
CEP: 05503-900 São Paulo - SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/12/2020.



vacina influenza trivalente
(fragmentada e inativada)



Suspensão Injetável

Frasco-ampola

0,5 mL

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

CEPAS 2021 – Hemisfério Sul

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 20 frascos-ampola com 10 doses de 0,5 mL.

A **vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR** ou **SUBCUTÂNEA PROFUNDA**.

NÃO UTILIZE A VACINA POR VIA INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 MESES.

COMPOSIÇÃO

Esta vacina é composta por diferentes cepas de *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados, cuja composição e concentração de antígenos hemaglutinina (HA) são atualizadas a cada ano, em função de dados epidemiológicos, segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Conforme recomendação da OMS para a temporada de 2021 do hemisfério sul, cada dose de 0,5 mL da vacina contém:

cepas de *Myxovirus influenzae*, propagadas em ovos embrionados de galinha, equivalentes à:

A/Victoria/2570/2019 – IVR-215 (H1N1).....	15 microgramas de hemaglutinina
-A/Hong Kong/2671/2019 – NIB-121 (H3N2).....	15 microgramas de hemaglutinina
B/Washington/02/2019, tipo selvagem.....	15 microgramas de hemaglutinina
timerosal (conservante).....	2 microgramas
solução fisiológica tamponada.....	q.s.p. 0,5 mL

Composição da solução fisiológica tamponada a pH = 7,2: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injetáveis.

Cada dose de 0,5 mL da vacina pode conter até 30 microgramas de formaldeído, traços de neomicina, Triton-X-100 (octoxinol 9) e de ovalbumina.

Conforme recomendação da OMS para a temporada de 2021 do hemisfério sul, cada dose de 0,25 mL da vacina contém:

cepas de *Myxovirus influenzae*, propagadas em ovos embrionados de galinha, equivalentes à:

-A/Victoria/2570/2019 – IVR-215 (H1N1).....	7,5 microgramas de hemaglutinina
-A/Hong Kong/2671/2019 – NIB-121 (H3N2).....	7,5 microgramas de hemaglutinina
B/Washington/02/2019, tipo selvagem.....	7,5 microgramas de hemaglutinina
timerosal (conservante).....	1 micrograma
solução fisiológica tamponada.....	q.s.p. 0,25 mL

Composição da solução fisiológica tamponada a pH = 7,2: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injetáveis.

Cada dose de 0,25 mL da vacina pode conter até 15 microgramas de formaldeído, traços de neomicina, Triton-X-100 (octoxinol 9) e de ovalbumina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é indicada para imunização ativa contra a influenza causada pelos tipos 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 oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A imunidade conferida pela vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) se estabelece 2 a 3 semanas após a vacinação e apresenta duração geralmente de 6 a 12 meses. Uma vez que os títulos máximos de anticorpos obtidos 1 a 2 meses após a imunização declinam gradativamente e devido à característica mutante do vírus influenza, é recomendável que a vacinação seja realizada anualmente nos meses de outono objetivando-se, assim, que os níveis máximos de anticorpos sejam coincidentes com os meses de inverno onde a doença é mais incidente em consequência da maior circulação viral.

Três estudos, conduzidos em 2013, 2014 e 2015, avaliaram a segurança e a imunogenicidade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) produzida pelo Instituto Butantan entre homens e mulheres. O primeiro incluiu 47 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 59 anos, e 13 idosos com 60 anos ou mais, o segundo incluiu 60 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 59 anos, e 60 idosos com 60 anos ou mais, enquanto que o terceiro incluiu 62 adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos, e 57 idosos com 60 anos ou mais. Os participantes tiveram amostras de sangue coletadas antes de serem vacinados e 21 dias após a vacinação para a realização da dosagem de anticorpos anti-hemaglutinina através de hemaglutinação indireta (HI), para cada cepa vacinal.

As taxas de soroproteção encontradas em cada estudo podem ser encontradas na tabela 1. As taxas de soroproteção vacinais consideradas adequadas para adultos é > 70% e para idosos > 60%, sendo assim, tanto os idosos como os adultos alcançaram taxas de soroproteção adequadas nos três estudos após serem vacinados.

Tabela 1. Resposta imune pós-vacinação entre adultos e idosos.

	2013		2014		2015	
	Adultos (N=42)	Idosos (N = 13)	Adultos (N = 57)	Idosos (N = 58)	Adultos (N=59)	Idosos (N=56)
	(IC 95%)					
HI ≥1:40 pré-vacinação						
H1N1	50,0% (34,2–65,8)	53,8% (25,1–66,7)	84,2% (72,1-92,5)	56,9% (43,2-69,8)	78,0% (65,3-87,7)	39,3% (26,5-53,2)
H3N2	50,0% (34,2–65,8)	30,7% (0,1–61,4)	77,2% (64,2-87,3)	81,0% (68,6-90,1)	57,6% (44,1-70,4)	48,2% (34,7-62,0)
Influenza B	50,0% (34,2–65,8)	30,7% (0,1–61,4)	87,7% (76,3-94,9)	74,1% (61,0-84,7)	88,1% (77,1-95,1)	62,5% (48,5-75,1)
Soroproteção pós-vacinação*						
H1N1	95,2% (83,8–99,4)	100% (75,3– 100)	96,5% (87,9-99,6)	93,1% (83,3-98,1)	94,9% (85,9-98,9)	73,2% (59,7-84,2)
H3N2	95,2% (83,8–99,4)	92,3% (64,0–99,8)	98,2% (90,6-100,0)	98,3% (90,8-100,0)	98,3% (90,9-100,0)	94,6% (85,1-98,9)
Influenza B	90,5%	92,3%	100,0%	98,3%	96,6%	94,6%

(77,4–97,3) (64,0–99,8) (93,7-100,0) (90,8-100,0) (88,3-99,6) (85,1-98,9)

*Soroproteção foi definida como títulos de HI pós-vacinação \geq 1:40, títulos estes considerados protetores.

As reações adversas encontradas no estudo foram semelhantes às relatadas para vacinas de influenza e nenhuma reação adversa grave foi relatada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é utilizada para a imunização contra a influenza, também denominada gripe. A gripe é uma doença respiratória aguda causada pelo *Myxovirus influenzae*, caracterizando-se por provocar um quadro febril agudo e prostrante, frequentemente associado a sintomas sistêmicos como mialgia e cefaleia. Em algumas situações, apresenta elevado risco de complicações como pneumonias virais e bacterianas.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) contém três cepas de vírus (em geral, duas do tipo A e uma do tipo B), representando os mais prováveis causadores da gripe do próximo inverno. A composição viral da vacina é determinada anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base em dados epidemiológicos acerca da circulação de diferentes tipos e subtipos de vírus influenza no mundo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) não deve ser administrada em indivíduos com história de reação alérgica grave às proteínas do ovo (ovo ou produtos do ovo), às proteínas de galinha, a qualquer componente da vacina (ou seja, como definido na composição, incluindo os resíduos de fabricação), ou após a administração prévia desta vacina ou a outra vacina contendo os mesmos componentes.

A vacinação deve ser adiada em caso de doença febril aguda moderada ou severa. Pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, doenças menos graves com ou sem febre não contraídicam o uso da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), particularmente em crianças com infecções do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 6 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diferentemente da vacina de vírus influenza de origem suína utilizada em 1976 e 1977, as vacinas preparadas subsequentemente a partir de outras cepas virais não têm sido claramente associadas com aumento da frequência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB – CID G61.1). Mesmo se a SGB fosse um evento adverso que tivesse relação causal com a vacinação, a administração da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) ainda se justificaria devido à estimativa extremamente baixa de risco de ocorrência de SGB quando comparado ao elevado número de complicações graves associadas à infecção pelo vírus influenza. Em termos globais, tem sido apontado que a SGB pode ocorrer até seis a doze meses após a vacinação contra gripe com uma incidência de um a dois casos para cada milhão de pessoas vacinadas. Por outro lado, as taxas estimadas de hospitalização por complicações associadas à gripe, para cada 1.000.000 de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, variam entre 200 a 1000 internações por ano. Ao considerarmos a faixa etária entre 45 a 64 anos, a mesma oscila entre 20 a 40 internações por ano e 80 a 400 internações por ano, respectivamente, em pessoas saudáveis e nos indivíduos de risco. Para pessoas com idade inferior a 45 anos, o risco estimado de SGB associado à vacinação é mais baixo em comparação com o encontrado em idosos.

A vacinação deve ser avaliada com atenção em portadores de desordens neurológicas em atividade.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) não deve, sob circunstância alguma, ser administrada por via intravascular.

Esta vacina, assim como para todas as vacinas injetáveis, deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou coagulopatias, uma vez que podem ocorrer hemorragias após a aplicação intramuscular nestes pacientes.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico adequado devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Embora a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) contenha apenas traços de neomicina, triton-X-100 (octoxinol 9) e formaldeído, os quais são utilizados durante a fabricação da vacina, qualquer reação alérgica prévia a estes componentes, inclusive antibióticos da mesma classe que a neomicina, deve ser considerada pelo médico responsável.

A proteção conferida pela vacina relaciona-se apenas com as cepas de vírus influenza que compõem a vacina ou que apresentam relação antigênica próxima. O grau de proteção proporcionado pela imunização pode ser parcial ou insuficiente para prevenir as manifestações clínicas da doença, se a exposição ao agente infeccioso for intensa, ou se as cepas responsáveis pela infecção não forem antigenicamente relacionadas àquelas utilizadas na produção da vacina.

Se a vacina for utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

Uso na gravidez e lactação:

- Para a dose de 0,25 mL:

Não aplicável. Esta dose da vacina não é indicada para adolescentes e adultos.

- Para a dose de 0,5 mL:

Estudos de reprodução em animais não foram realizados com a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada).

Para a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), não existem dados de ensaios clínicos randomizados disponíveis sobre seu uso durante a gravidez. Entretanto, foi realizado estudo de coorte prospectivo (farmacovigilância ativa) incluindo gestantes (n=108) e puérperas (n=32). Os resultados de segurança da vacina nestes grupos foram semelhantes a outros, como profissionais de saúde e idosos.

Dados do uso mundial de vacinas influenza trivalente (fragmentadas e inativadas) em países onde são recomendadas as vacinas influenza trivalente (fragmentadas e inativadas) em todos os estágios da gravidez não indicam quaisquer efeitos adversos fetais ou maternos atribuíveis à vacina.

Deve ser realizada uma avaliação dos riscos e benefícios antes de uma possível administração da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada).

Favor consultar recomendações nacionais para a orientação sobre o uso de vacinas influenza trivalente (fragmentadas e inativadas) durante a gravidez.

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

Não há dados em recém-nascidos/bebês lactentes de mulheres vacinadas com a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) durante o período de amamentação. No entanto, com base na experiência de uso deste tipo de vacina, esta pode ser utilizada durante a amamentação.

Uso pediátrico:

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode ser utilizada na imunização de crianças a partir de 6 meses. Após a imunização, a ocorrência de eventos adversos como febre, cansaço, fraqueza e dores musculares é mais comum em lactentes e crianças por serem mais sensíveis que os adultos, devido a um menor número de exposições anteriores aos vírus influenza relacionados aos antígenos vacinais.

Uso em adultos e idosos:

Não é provável que a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) cause problemas ou eventos adversos, em idosos, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens, nem há situações específicas dos pacientes geriátricos que limitem o emprego da vacina.

Após a imunização, pacientes geriátricos podem apresentar títulos de anticorpos inferiores aos obtidos em adultos jovens e, portanto, podem permanecer suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, causadas pelo vírus influenza. Entretanto, embora a eficácia da vacina possa ser menor neste grupo do que no de adultos jovens saudáveis, os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe, frequentes nesta faixa etária e que são responsáveis por internações e óbito.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento com imunossuppressores ou radioterapia pode reduzir ou anular a resposta imune à vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada). Este fenômeno não se aplica a corticosteroides utilizados na terapêutica de reposição, em tratamentos sistêmicos de curto prazo (menos de 2 semanas) ou por outras vias de administração que não causem imunossupressão.

O intervalo entre a descontinuação do tratamento imunossupressor e a recuperação da capacidade do paciente em responder a um agente imunizante ativo, depende da intensidade e do tipo de terapêutica imunossupressora usada, da doença subjacente e de outros fatores. Estima-se que este intervalo possa variar de 3 meses a 1 ano.

Não há evidências de que vacinas inativadas interfiram com a resposta imune a outras vacinas inativadas ou atenuadas. Qualquer vacina inativada pode ser administrada simultaneamente ou em qualquer momento antes ou depois de outra vacina inativada ou atenuada.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode ser administrada simultaneamente a outras vacinas, utilizando-se diferentes sítios de aplicação e seringas diferentes.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode inibir o "clearance" hepático de aminopirina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, teofilina e varfarina. Contudo, os estudos clínicos realizados não demonstraram efeitos adversos da vacinação nos pacientes tratados com estas drogas.

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) pode interferir na interpretação de alguns testes laboratoriais. Após a vacinação, foram observadas reações falso-positivas nos testes sorológicos utilizando o método de ELISA para a detecção de anticorpos contra HIV1, hepatite C e HTLV1, não confirmadas pela reação de *Western Blot*. Estas reações falso-positivas foram devidas à resposta IgM induzida pela vacinação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) deve ser armazenada e transportada sob refrigeração, entre +2°C e +8°C. **Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contraindicado.**

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é de 12 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês.

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

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

Esta vacina é uma suspensão injetável, que se apresenta como um líquido levemente opalescente.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja alteração na coloração ou na presença de partículas estranhas.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em até 07 dias, desde que mantido em condições assépticas e sob temperatura entre +2°C e +8°C.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

A vacinação deve ser realizada anualmente, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza, devendo-se utilizar a vacina preconizada pela Organização Mundial da Saúde para o período.

Esquema vacinal de acordo com a faixa etária:

-Crianças de 6 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25 mL, com 4 semanas de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25 mL.

-Crianças de 36 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com 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.

A segurança e eficácia da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Como usar:

A administração da vacina deve ser feita por via intramuscular ou subcutânea. Não utilizar a via intravenosa. Esta vacina deve ser mantida entre +2°C e +8°C e administrada em temperatura ambiente.

Agite levemente o frasco-ampola antes do uso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $<10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $<1\%$

Raro: $\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$

Muito raro: $< 0,01\%$ incluindo relatos isolados

Desconhecido: (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

- Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos:

Reação muito comum ($> 1/10$):

- Sistêmica: cefaleia, mialgia (em ambos os grupos), mal-estar (em adultos de 18 a 59 anos), astenia.
- Local: prurido (em adultos de 18 a 59 anos), eritema, edema, dor, induração.

- Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos:

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

- Sistêmica: sudorese, artralgia, febre, mal-estar (em > 60 anos), tremor (em ambos os grupos), astenia.
- Local: prurido (em > 60 anos), equimoses (em ambos os grupos).

Estas reações tendem a desaparecer em aproximadamente um ou dois dias sem a necessidade de tratamento.

- Reações adversas observadas pelo monitoramento Pós-Comercialização:

Calafrios e fadiga.

- Eventos adversos observados pelo monitoramento Pós-comercialização:

Reações na pele que podem se espalhar pelo corpo incluindo prurido, urticária e “rash” (exantema).

Neuralgia, parestesia, convulsões febris, encefalomielite, neurite e síndrome de Guillain-Barré.

Trombocitopenia transitória e linfadenopatia transitória.

Reações alérgicas:

- Levando a choque em casos raros,
- Angioedema em casos muito raros,

A ocorrência de reação anafilática é muito rara.

Outras reações:

- Vasculite com envolvimento renal transitório em casos muito raros.

Esta vacina contém timerosal como conservante e reações de hipersensibilidade podem ocorrer.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

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

10. SUPERDOSE

Casos de administração de uma dose superior à recomendada foram relatadas com a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada). Quando observadas reações adversas, estas estavam de acordo com o perfil de segurança exposto no item 9.

No caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan para que o devido acompanhamento seja dado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Número de Registro MS: 1.2234.0020

Farmacêutica Responsável:

Dra. Alina Souza Gandufe
CRF-SP nº 39.825

Registrado e Fabricado por:

INSTITUTO BUTANTAN
Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã
CEP: 05503-900 - São Paulo/SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/12/2020.



Anexo B
Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2013	0512470/13-1	10463– PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	26/06/2013	0512470/13-1	Inclusão inicial do texto de bula ao bulário eletrônico – ANVISA, adequado a RDC 47/09.	26/06/2013	-	VP / VPS	SUS INJ IM/SC CT 20 FA VD TRANS X 5 ML
10/09/2014	0748900/14-5	10456– PRODUTO BIOLÓGICO: Notificação de Alteração de texto de Bula (RDC 60/12)	20/12/2013	0000336/14-1	1518- PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	20/12/2013	Composição da Vacina para o ano de 2014	VP / VPS	SUS INJ IM/SC CT 20 FA VD TRANS X 5 ML
20/04/2017	0672713/17-1	10456– PRODUTO BIOLÓGICO: Notificação de Alteração de texto de Bula (RDC 60/12)	26/10/2016	2427714/16-2	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	25/11/2016 Conforme Ofício 2509283/16-9	- Alteração dos itens “1. Indicações” (bula do profissional de saúde) e “1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?” (bula paciente); - Atualização sobre “Uso na gravidez e amamentação” dos itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” (bula profissional de saúde) e “4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”	VP / VPS	SUS INJ IM/SC CT 20 FA VD TRANS X 5 ML
			19/12/2016	2630412/16-5	1518- PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	27/03/2017			

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

						<p>(bula do paciente);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atualização de informações de segurança nas seções “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS” da bula profissional de saúde e nas seções “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?” <p>(bula paciente);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retirada da sentença: “Uma resposta imune robusta de anticorpos é geralmente induzida em 2 a 3 semanas. A duração da imunidade induzida após a vacinação varia, sendo geralmente de 6 a 12 meses.”, da Seção “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” <p>(bula profissional de saúde);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Composição da Vacina para o ano de 2017 e - Farmacêutica Responsável. 	
--	--	--	--	--	--	---	--

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

08/04/2021	NA	10456- PRODUTO BIOLÓGICO: Notificação de Alteração de texto de Bula (RDC 60/12)	29/12/2020	4636366201 4636460209	1518- PRODUTO BIOLÓGICO – Atualização da(s) Cepa(s) de Produção da Vacina Influenza	19/03/2021 08/03/2021	Composição da Vacina para o ano de 2021	VP / VPS	SUS INJ IM/SC CT 20 FA VD TRANS X 5 ML SUS INJ IM/SC CT 10 FA VD TRANS X 5 ML
------------	----	--	------------	--------------------------	--	--------------------------	--	----------	--

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)