

# **VAXIGRIP TETRA<sup>®</sup>**

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

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Suspensão Injetável**

**1 dose de 0,5 mL**

**VAXIGRIP TETRA®**  
vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)

**CEPAS 2024 – Hemisfério Sul**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Suspensão injetável.

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

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

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

**Composição**

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

Componente	Quantidade (por dose de 0,5 mL)
Cepas de vírus influenza fragmentado e inativadas para 2024: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) A/Thailand/8/2022 (H3N2) - cepa análoga (A/California/122/2022, SAN-022) B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo selvagem) B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem)	15 microgramas de hemaglutinina para cada cepa
Solução tampão*	q.s.p. 0,5 mL

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

Sem adição de adjuvante ou conservante.

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

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

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Eficácia**

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

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

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

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

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

N = número de crianças analisadas (grupo completo)

n: número de sujeitos que contemplam o item listado

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

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

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

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

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

- **Mulheres grávidas**

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

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

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

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

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

\* Vacina meningocócica

N: Número de mulheres grávidas incluídas na análise  
 n: número de indivíduos com influenza confirmada laboratorialmente  
 IC: intervalo de confiança

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

Crianças com menos de 6 meses de idade têm alto risco de influenza, resultando em altas taxas de hospitalização; no entanto, as vacinas contra influenza não são indicadas para uso nessa faixa etária.

Não existem dados de eficácia clínica em lactentes nascidos de mulheres vacinadas com **VAXIGRIP TETRA** durante a gravidez.

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

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

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

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

	Taxa de Ataque à Gripe (Qualquer tipo de influenza A ou B) % (n / n)		VAXIGRIP % Eficácia (95% IC)
	TIV	Controle *	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1,866)	3,8 (71/1,869)	37,3 (7,6 a 57,8)
	TIV	Placebo	
<b>Nepal</b>	4,1 (74/1,820)	5,8 (105/1,826)	30,0 (5 a 48)
<b>África do Sul</b>	1,9 (19/1,026)	3,6 (37/1,023)	48,8 (11,6 a 70,4)

\* Vacina meningocócica

N: Número de mulheres grávidas incluídas na análise  
 n: número de indivíduos com influenza confirmada laboratorialmente  
 IC: intervalo de confiança

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

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

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

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

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

**Imunogenicidade**

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

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

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

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

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

#### Adultos e idosos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Mulheres grávidas e transferência transplacentária

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

†BL03M: Amostra de sangue da mãe no parto

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

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

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

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

### População pediátrica

- Crianças de 9 a 17 anos de idade

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

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

- Crianças de 3 a 8 anos de idade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

##### Mecanismo de ação

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências**

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

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

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

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

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

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

##### **Precauções**

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

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

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

Síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção com agulha. Procedimentos devem estar estabelecidos para prevenir dano por queda e lidar com reações de síncope. Como medida preventiva, injeção de epinefrina (1:1000) deve estar disponível imediatamente no caso de reações anafiláticas ou alérgicas graves inesperadas.

### Incompatibilidades / Compatibilidades

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

### Gravidez

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	VAXIGRIP		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Aborto espontâneo</b>	1,847	5 (0.27%)	1,846	3 (0.16%)
<b>Natimorto</b>	1,853	33 (1.78%)	1,857	31 (1.67%)
<b>Nascimento prematuro</b>	1,809	225 (12.0%)	1,813	247 (14.0%)
<b>Prematuridade, idade gestacional &lt;37 semanas</b>	1,307	538 (41.0%)	1,300	563 (43.0%)
<b>Pequeno para a idade gestacional (INTERGROWTH-21st) *</b>	1,375	637 (46.0%)	1,355	675 (50.0%)
<b>Pequeno para a idade gestacional (Alexander) †</b>	1,380	315 (23.0%)	1,361	364 (27.0%)

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

‡ Idade gestacional estimada pela aplicação dos critérios de Alexander

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

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

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

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

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

### **Lactação**

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

### **Fertilidade**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

Locais de aplicação separados e seringas separadas devem ser utilizadas no caso de administração concomitante.

Embora uma inibição da depuração hepática de fenitoína, teofilina e varfarina tenham sido reportadas após vacinação de influenza, estudos subsequentes não mostraram nenhuma evidência de efeitos indesejáveis relacionados a este fenômeno.

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

### **Interferência com exames laboratoriais e diagnósticos**

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**VAXIGRIP TETRA** deve ser armazenada e transportada sob refrigeração (entre +2°C e +8°C). Não deve ser colocada no congelador ou “freezer”; o congelamento é estritamente contraindicado. Proteger da luz.

Prazo de Validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da **VAXIGRIP TETRA** é de 12 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês.

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

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

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

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

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

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

### Preparação e manuseio

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

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

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

### Posologia

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

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

Crianças de 6 meses a 8 anos de idade:

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

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

O cronograma de vacinação deverá ser baseado em recomendações oficiais.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

### Dados de estudos clínicos

A segurança de **VAXIGRIP TETRA** foi avaliada em seis estudos clínicos randomizados controlados, nos quais 3040 adultos de 18 a 60 anos de idade, 1392 idosos com mais de 60 anos de idade e 429 crianças e adolescentes de 9 a 17 anos de idade receberam uma dose (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA** e 884 crianças de 3 a 8 anos de idade receberam uma ou duas doses (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA** e 1614 crianças de 6 a 35 meses de idade receberam duas doses (0,5 mL) de **VAXIGRIP TETRA**.

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

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

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

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

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

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

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

### Adultos

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

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

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

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

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

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

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

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=3040)		
	N	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Prurido no local da injeção</b>	23	0,8	Incomum
<b>Calor no local da injeção</b>	5	0,2	Incomum

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

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

### Idosos

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

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

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

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

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=1392)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Dor no local da injeção</b>	358/1390	28,5	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	98/1391	7	Comum
<b>Edema no local da injeção</b>	48/1391	3,5	Comum
<b>Induração no local da injeção</b>	42/1391	3	Comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	6/1391	0,4	Incomum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Mal-estar</b>	129/1391	9,3	Comum

<b>Calafrios</b>	60/1391	4,3	Comum
<b>Febre</b>	13/1385	0,9	Incomum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	217/1391	15,6	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia</b>	193/1391	13,9	Muito comum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

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

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

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

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

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

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

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

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

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=429)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Dor no local da injeção</b>	234/429	54,5	Muito comum
<b>Edema no local da injeção</b>	46/429	10,7	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	42/429	9,8	Comum

<b>Induração no local da injeção</b>	29/429	6,8	Comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	7/429	1,6	Comum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Mal-estar</b>	87/429	20,3	Muito comum
<b>Calafrios</b>	16/429	3,7	Comum
<b>Febre</b>	10/427	2,3	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	106/429	24,7	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia</b>	125/429	29,1	Muito comum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

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

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

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

### Crianças de 3 a 8 anos de idade

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

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

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

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

Pacientes apresentando pelo menos uma:	QIV (N=884)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
• <b>Reações locais</b>			
<b>Dor no local da injeção</b>	498/882	56,5	Muito comum
<b>Edema no local da injeção</b>	181/882	20,5	Muito comum
<b>Eritema no local da injeção</b>	180/882	20,4	Muito comum
<b>Induração no local da injeção</b>	145/882	16,4	Muito comum
<b>Equimose no local da injeção</b>	51/882	5,8	Comum
• <b>Reações Sistêmicas</b>			
<b>Mal-estar</b>	271/882	30,7	Muito comum
<b>Calafrios</b>	99/882	11,2	Muito comum
<b>Febre</b>	74/879	8,4	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Cefaleia</b>	227/882	25,7	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia</b>	251/882	28,5	Muito comum

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

M: número de pacientes com dados disponíveis para desfecho relevante

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

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

n: número de pacientes com desfecho listado na primeira coluna

n RAs: número de RAs

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

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

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

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

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

- para todas as crianças de 6 a 35 meses de idade: dor no local de injeção / sensibilidade (26,8%), febre (20,4%) e eritema no local da injeção (17,2%),
- na subpopulação de crianças menores de 24 meses de idade: irritabilidade (32,3%), perda de apetite (28,9%), choro anormal (27,1%), vômito (16,1%) e sonolência (13,9%),
- na subpopulação de crianças de 24 meses a 35 meses de idade: mal-estar (26,8%), dor de cabeça (11,9%) e mialgia (11,6%).

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

Pacientes apresentando pelo menos uma das condições:	QIV (N=1614)		
	n/M	%	Frequência
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
<b>Reações locais</b>			
Dor no local da injeção / sensibilidade	427/1591	26,8	Muito comum
Edema no local da injeção	121/1591	7,6	Comum
Eritema no local da injeção	274/1591	17,2	Muito comum
Induração do local de injeção	144/1591	9,1	Comum
Equimose no local da injeção	144/1591	4,2	Comum
<b>Reações sistêmicas</b>			
Febre	324/1588	20,4	Muito comum
Mal-estar*	162/605	26,8	Muito comum
Calafrios*	34/605	5,6	Comum
Choro anormal†	267/985	27,1	Muito comum
Sonolência†	137/985	13,9	Muito comum
Irritabilidade†	318/985	32,3	Muito comum

<b>Perda de apetite†</b>	285/985	28,9	Muito comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Vômito †</b>	159/985		Muito comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Dor de cabeça*</b>	72/605		Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
<b>Mialgia*</b>	70/605		Muito comum

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

† solicitado registro para sujeitos  $< 24$  meses

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

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

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

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

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

n ARs: número de RAs

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

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

### Outras populações especiais

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

#### • Mulheres grávidas

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

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

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

Em um estudo clínico conduzido em mulheres grávidas na Finlândia com **VAXIGRIP TETRA** (vide seção 2 – imunogenicidade e seção 5 – gravidez), as frequências de reações locais e sistêmicas relatadas no período de 7 dias após a administração de **VAXIGRIP TETRA** foram consistentes com os relatados para a população adulta não-grávida durante os estudos clínicos conduzidos com **VAXIGRIP TETRA**, apesar de maior em algumas reações

(dor no local da injeção, mal-estar, tremores, dores de cabeça, mialgia). As frequências mais altas observadas também foram vistas em VAXIGRIP livre de timerosal, usado como comparador, sugerindo efeito do estudo clínico na população de gestantes.

## **DADOS DA EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO**

### **Distúrbios do sistema imunológico**

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

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

### **EVENTOS ADVERSOS**

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

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

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

### **Distúrbios do sistema nervoso**

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

### **Distúrbios vasculares**

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

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

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

## **10. SUPERDOSE**

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

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

## **DIZERES LEGAIS**

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

### **Registrado e importado por:**

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

### **Fabricado por:**

Sanofi Pasteur SA  
Val de Reuil - França

Venda sob prescrição médica.

**IB120919E**

Atendimento ao consumidor  
@ [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)  
0800-703-0014



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/10/2023.**

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/02/2024	0156413/24-7	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	07/02/2024	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS C/ AGU ACOPLADA X 0,5 ML
13/02/2023	0148411/23-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2023	0139169/23-1	11983 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal - Menor (*)	10/02/2023	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS C/ AGU ACOPLADA X 0,5 ML