

Refortrix® IPV

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Suspensão injetável

Seringa preenchida 0,5mL

Apresentação Comercial



Refortrix® IPV

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refortrix® IPV
vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagens com: 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5mL) da vacina contém:

Toxoide diftérico ¹	não menos que 2,0 UI
Toxoide tetânico ¹	não menos que 20,0 UI
Antígeno <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxoide pertussis ¹ (PT)	8µg
Hemaglutinina filamentosa ¹ (FHA)	8µg
Pertactina ¹ (PRN, ou 69kDa OMP).....	2,5µg
Poliovírus inativado	
tipo 1 (cepa <i>Mahoney</i>) ²	40 unidades de antígeno D
tipo 2 (cepa <i>MEF-1</i>) ²	8 unidades de antígeno D
tipo 3 (cepa <i>Saukett</i>) ²	32 unidades de antígeno D
Excipientes	q.s.p. 0,5mL

¹ adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)₃) e fosfato de alumínio (AlPO₄)

² propagado em células VERO

Excipientes: sais de alumínio, meio 199 (como estabilizante contendo aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias), cloreto de sódio, água para injetáveis.

Resíduos: sulfato de neomicina e sulfato de polimixina B.

ESSA VACINA É INDICADA APENAS COMO DOSE DE REFORÇO.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Refortrix® IPV é indicada para vacinação de reforço contra difteria, tétano, pertussis e poliomielite em indivíduos a partir de 3 anos de idade, após esquema de imunização primária.

Refortrix® IPV não se destina à imunização primária de crianças abaixo de 3 anos de idade.

Refortrix® IPV também é indicada para proteção passiva contra coqueluche no início da infância após a imunização materna durante a gravidez (ver item Posologia, Advertências e Precauções - Gravidez e Características Farmacológicas).

O uso de **Refortrix® IPV** deve ser conforme as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resposta Imune

Foram observadas as seguintes respostas imunes entre os estudos, um mês após a vacinação com **Refortrix® IPV** em crianças, adolescentes e adultos.

Tabela: Resposta imune em crianças, adolescentes, e adultos

Antígeno	Resposta	Crianças entre 3 a 9 anos N = 1195 (% vacinados)	Adultos, adolescentes e crianças com idade a partir de 10 anos N = 923 (% vacinados)
Difteria	≥ 0,1 UI/mL	100%	82,2 – 100%
Tétano	≥ 0,1 UI/mL	99,9 – 100%	99,6 – 100%

Pertussis			
Toxóide pertussis	Resposta imune de reforço*	84,6 – 90,6%	79,8 – 94,0%
Hemaglutinina Filamentosa		90,1 – 98,8%	90,7 – 97,2%
Pertactina		94,2 – 96,6%	90,0 – 96,7%
Poliovírus inativado			
tipo 1	≥ 8 ED50	98,8 – 100%	99,6 – 100%
tipo 2		99,2 – 100%	99,6 – 100%
tipo 3		99,4 – 100%	99,1 – 100%

N= número de indivíduos

*Resposta imune de reforço é definida como:

- para indivíduos inicialmente soronegativos, concentração de anticorpos é pelo menos 4 vezes e cut-off (concentração após vacinação ≥ 20 EI.U/ml)
- para indivíduos inicialmente soropositivos com concentração antes da vacinação de reforço ≥ 5 EI.U/ml e < 20 EI.U/ml: um aumento na concentração de anticorpo de pelo menos 4 vezes a concentração antes da vacinação de reforço.
- para indivíduos inicialmente soropositivos com concentração de vacinação antes do reforço ≥ 20EI.U/ml: um aumento de concentração de anticorpo de ao menos 2 vezes a concentração antes da vacinação de reforço.

Como ocorre com outras vacinas contra difteria e tétano (dT) para adultos, **Refortrix® IPV** induz taxas mais altas de soroproteção e títulos mais altos de anticorpos tanto anti-d como anti-T em crianças e adolescentes, em comparação com adultos.

Eficácia na proteção contra pertussis

Os antígenos de pertussis contidos em **Refortrix® IPV** são parte integrante da vacina pediátrica acelular contra pertussis combinada (vacina DTPa), para a qual já foi demonstrada a eficácia após vacinação primária, em um estudo de eficácia em contato doméstico. Os títulos de anticorpos para os 3 componentes de pertussis após vacinação com **Refortrix® IPV** são pelo menos tão elevados quanto ou mais altos que aqueles observados durante o estudo clínico de eficácia em contato doméstico. Com base nessas comparações, **Refortrix® IPV** forneceria proteção contra pertussis, embora o grau e a duração da proteção fornecida pela vacina sejam indeterminados.

Proteção passiva contra coqueluche em bebês (abaixo de 3 meses de idade) nascidos de mães vacinadas durante a gravidez

Em um estudo randomizado, cruzado e controlado por placebo, foi demonstrado durante o parto concentrações mais altas de anticorpos contra coqueluche no sangue do cordão umbilical de bebês nascidos de mães vacinadas com **Refortrix** durante o terceiro trimestre de gravidez (grupo dTpa - N = 291) versus placebo (grupo controle - N = 292). As concentrações médias geométricas do cordão umbilical para os anticorpos contra os antígenos da coqueluche PT, FHA e PRN foram 46,9, 366,1 e 301,8 UI/ml no grupo dTpa e 5,5, 22,7 e 14,6 UI/ml no grupo placebo. As concentrações de anticorpos contra os antígenos de pertussis PT, FHA e PRN foram respectivamente 8, 16 e 21 vezes mais elevadas no sangue do cordão umbilical de bebês nascidos de mães vacinadas versus controle. Esses títulos de anticorpos podem fornecer proteção passiva contra coqueluche, como demonstrado por estudos observacionais de eficácia.

Imunogenicidade em bebês e crianças pequenas nascidas de mães vacinadas durante a gravidez

A imunogenicidade de **Infanrix® Hexa** (vacina conjugada de difteria, tétano, pertussis, hepatite B, poliovírus inativado, *Haemophilus influenzae* tipo b) em bebês e crianças nascidas de mães saudáveis vacinadas com **Refortrix®** durante as semanas 27-36 de gravidez foi avaliada em dois estudos clínicos.

Infanrix® Hexa foi coadministrada com vacina pneumocócica conjugada 13-valente em crianças durante a vacinação primária (n = 268); e para os mesmos bebês/crianças de 11 a 18 meses como dose de reforço (n = 229).

Os dados imunológicos pós-vacinação primária e de reforço não mostraram interferência clinicamente relevante da vacinação materna com **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) nas respostas de bebês e crianças à difteria, tétano, hepatite B, poliovírus inativado, *Haemophilus influenzae* tipo b ou antígenos pneumocócicos.

Baixas concentrações de anticorpos contra antígenos de coqueluche após a vacinação primária (PT, FHA e PRN) e após a dose de reforço (PT, FHA) foram observadas em bebês e crianças nascidas de mães vacinadas com **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) durante a gravidez. Os aumentos nas concentrações de anticorpos anti-pertussis antes da dose de reforço a 1 mês após a dose de reforço estavam na mesma faixa para bebês e crianças nascidas de mães vacinadas com **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) ou com placebo, demonstrando uma preparação eficaz do sistema imunológico. Na ausência de correlação desses dados com a proteção contra a coqueluche, a relevância clínica dessas observações ainda precisa ser totalmente compreendida. No entanto, os dados epidemiológicos atuais sobre a coqueluche após a implementação da imunização materna com **Refortrix®** não sugerem qualquer relevância clínica desta interferência imunológica.

Efetividade na proteção contra coqueluche em crianças nascidas de mães que foram vacinadas durante a gravidez

A efetividade da vacina (VE) **Refortrix®** e **Refortrix® IPV** foi avaliada em três estudos observacionais, no Reino Unido, Espanha e Austrália. A vacina foi utilizada durante o terceiro trimestre de gravidez para proteger crianças abaixo de 3 meses de idade contra coqueluche, como parte de um programa de vacinação materna.

Detalhes de cada desenho do estudo e resultados estão fornecidos na tabela abaixo.

Tabela: VE contra coqueluche para crianças abaixo de 3 meses de idade nascidas de mães vacinadas durante o terceiro trimestre de gravidez com **Refortrix®/Refortrix® IPV**:

Local do estudo	Vacina	Desenho do estudo	Efetividade da vacinação
Reino Unido	Refortrix® IPV	Retrospectivo, método de triagem	88% (95% CI: 79, 93)
Espanha	Refortrix®	Prospectivo, caso controle combinado	90.9% (95% CI: 56.6, 98.1)
Austrália	Refortrix®	Prospectivo, caso controle combinado	69% (95% CI: 13, 89)

CI: intervalo de confiança

Se a vacinação materna ocorrer dentro de 2 semanas antes do parto, a efetividade da vacina na criança pode ser menor do que o apresentado na tabela.

Persistência da resposta imune

As seguintes taxas de soroproteção/soropositividade foram observadas 5 anos após a vacinação com **Refortrix® IPV** em crianças e 10 anos após a vacinação com **Refortrix® IPV** em adolescentes e adultos.

Tabela: Persistência da resposta imune em crianças, adolescentes e adultos

Antígeno	Soroproteção/ Soropositividade	5 anos após vacinação de crianças (com idade entre 4-8 anos) N= 344 (% vacinados)	10 anos após vacinação de adolescentes e adultos (com idade a partir de 15 anos) N=201 (% vacinados)
Difteria	≥ 0,1 IU/ml	89,4%*	81,0%**
Tétano	≥ 0,1 IU/ml	98,5%	98,4%
Pertussis Toxoide pertussis Hemaglutinina filamentosa Pertactina	≥ 5 EL.U/ml	40,9% 99,7% 97,1%	78,7% 100% 88,7%
Poliovírus inativado Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	≥ 8 ED50	98,8% 99,7% 97,1%	100% 100% 98,3%

* 98,2 % dos indivíduos com concentração de anticorpos associados com a proteção contra doença ≥ 0,016 IU/ml por ensaio in vitro de neutralização de células Vero.

** 92,1 % de indivíduos com concentração de anticorpos associados com a proteção contra a doença ≥ 0,01IU/ml por ensaio in vitro de neutralização de células Vero.

Resposta imune após a repetição da dose de Refortrix® IPV

Foi avaliada a imunogenicidade de **Refortrix® IPV**, administrada 5 anos após uma dose reforço de **Refortrix® IPV** aplicada aos 4 a 8 anos de idade. Um mês após a vacinação > 99% dos indivíduos foram soropositivos contra pertussis e soroprotetidos contra difteria, tétano e todos os três tipos de pólio.

Em adultos, uma dose de **Refortrix® IPV** administrada 10 anos após a dose anterior induziu a resposta imune protetora em mais de 96,8% dos indivíduos (para o antígeno de difteria) e em 100% dos indivíduos (para antígenos de tétano e poliomielite). A resposta imune de reforço contra antígeno de pertussis foi entre 74,2% e 98,4%.

Resposta imune em indivíduos com histórico de vacinação anterior incompleto ou desconhecido

Em adolescentes com idade entre 11 e 18 anos, sem vacinação anterior contra pertussis e sem vacinação contra difteria e tétano nos 5 anos anteriores, uma dose de **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) induziu a formação de anticorpo resposta contra pertussis e todos os indivíduos foram protegidos contra tétano e difteria.

Em indivíduos ≥ 40 anos de idade que não foram vacinados com nenhuma vacina contendo difteria ou tétano nos últimos 20 anos (incluindo aqueles que nunca foram vacinados ou aqueles com situação de vacinação desconhecida) uma dose de **Refortrix® IPV** induziu uma resposta de anticorpos contra os três antígenos de pertussis e protegeu contra tétano e difteria na maioria dos casos.

Resposta imune e perfil de segurança em pacientes em tratamento ativo contra doenças obstrutivas das vias aéreas

A segurança e a imunogenicidade de **Refortrix®** foram avaliadas em um estudo descritivo de metanálise combinando dados de 222 indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos de idade vacinados com **Refortrix®** enquanto em tratamento ativo contra doenças obstrutivas das vias aéreas como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Um mês após a vacinação com **Refortrix®**, a resposta imune contra os antígenos da difteria e tétano em termos de taxas soroprotetores (≥ 0.1 IU/mL) foram respectivamente 89,0% e 97,2%, e contra o toxoide pertussis em termos de taxas de reforço foram de 78.3%, 96.1% e 92.2% contra toxoide pertussis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN), respectivamente.

Esses resultados são consistentes com as respostas obtidas na população adulta em geral e com um perfil de segurança semelhante.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Refortrix® IPV

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Grupo farmacoterapêutico: vacinas bacterianas e virais combinadas, código ATC J07CA02.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Refortrix® IPV não deverá ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação da vacina (veja o item Composição) ou a pessoas que anteriormente tenham demonstrado sinais de hipersensibilidade após terem recebido vacinas contra difteria, tétano, pertussis ou poliomielite.

Refortrix® IPV é contraindicada se a pessoa já sofreu quadro de encefalopatia de etiologia desconhecida dentro dos 7 dias seguintes a uma vacinação com vacina que contenha pertussis. Nessas circunstâncias, a vacinação contra pertussis deverá ser suspensa, dando-se continuidade ao curso das vacinas contra difteria, tétano e poliomielite.

Refortrix® IPV não deverá ser administrada a pessoas que tenham sofrido complicações de natureza neurológica após imunização anterior contra difteria e/ou tétano (para convulsões ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos, veja o item Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A boa prática clínica recomenda que toda vacinação seja precedida de revisão da história clínica (especialmente com relação à vacinação anterior e à possível ocorrência de reações adversas) e de exame clínico.

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico, deverão estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática rara, após a aplicação da vacina.

Assim como ocorre com outras vacinas, a administração de **Refortrix® IPV** deverá ser adiada em pessoas que apresentem doença febril aguda grave. A presença de infecção leve não representa contraindicação.

Na ocorrência de qualquer uma das reações a seguir que representem relação temporal com o recebimento na infância de vacina que continha pertussis, a decisão de administrar as doses subsequentes dessas vacinas deverá ser considerada cuidadosamente:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (retal) dentro de 48 horas após a vacinação e não por qualquer outra causa identificável.
- Colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) dentro de 48 horas da vacinação.
- Choro persistente e inconsolável por período ≥ 3 horas e ocorrendo dentro das 48 horas após a vacinação.
- Convulsões com ou sem febre dentro dos 3 dias após a vacinação.

Pode haver circunstâncias, como nos períodos de alta incidência de coqueluche, em que os benefícios em potencial superem os possíveis riscos, especialmente porque esses episódios não estão associados a sequelas permanentes. De acordo com os dados clínicos disponíveis, o risco dessas reações é menor com as vacinas acelulares contra coqueluche que com as vacinas de células inteiras contra essa infecção.

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, inclusive espasmos infantis, epilepsia não controlada ou encefalopatia progressiva, é preferível postergar a imunização contra coqueluche (acelular [Pa] ou de células inteiras [Pw]) até que o quadro seja corrigido ou estabilizado. Entretanto, a decisão de administrar a vacina contra coqueluche deverá ser feita em bases individuais, após consideração cuidadosa dos riscos e benefícios.

Refortrix® IPV não deve ser, em nenhuma circunstância, aplicada por via intravascular.

Refortrix® IPV deverá ser administrada com cautela em pessoas com trombocitopenia ou desordem hemorrágica, uma vez que nesses pacientes pode haver sangramento após a administração intramuscular da vacina. Deve-se aplicar pressão firme sobre o sítio da injeção (sem esfregar) durante pelo menos 2 minutos. Foram relatados muito raramente colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões após imunização de crianças com produtos que continham um ou mais dos constituintes antigênicos de **Refortrix® IPV**.

História de convulsões febris, história familiar de convulsões, história familiar da síndrome da morte súbita do lactente (SIDS) e história familiar de reação adversa após vacinação DTP (difteria + tétano + coqueluche) não constituem contraindicações.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante que os procedimentos adequados estejam disponíveis no local para evitar danos provocados pelo desmaio.

Assim como ocorre com qualquer vacina uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os vacinados.

Refortrix® IPV não deverá ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Grupos de risco

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não é considerada contraindicação à vacinação contra difteria, tétano e coqueluche. Em pacientes imunodeprimidos, pode não ocorrer a resposta imunológica esperada.

Capacidade de dirigir ou operar máquinas

Não é provável que a vacina provoque qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Categoria A de risco na gravidez.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam risco específico para os seres humanos, com base em estudos convencionais da fertilidade de fêmeas de ratos e coelhos.

Gravidez

Para dados relacionados à prevenção da coqueluche em crianças nascidas de mães que foram vacinadas durante a gravidez, ver seção Resultados de Eficácia.



Refortrix® IPV

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Os dados de segurança de um ensaio clínico randomizado controlado (341 resultados de gravidez) de um estudo observacional, prospectivo (793 resultados de gravidez), onde **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) foi administrada em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre não demonstraram efeitos adversos relacionados à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Dados de segurança de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez não estão disponíveis.

Dados de vigilância pós-comercialização, onde as mulheres grávidas que foram expostas à **Refortrix®** ou **Refortrix® IPV** no segundo ou terceiro trimestre não mostraram efeito adverso relacionado à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Refortrix® IPV pode ser administrada durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez conforme as recomendações oficiais.

Assim como em outras vacinas inativadas, não é esperado que a vacinação com **Refortrix® IPV** cause dano em qualquer trimestre da gravidez.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Lactação

Não foi avaliada a segurança de **Refortrix® IPV** quando administrada a mulheres em fase de amamentação. Não é conhecido se **Refortrix® IPV** é excretada no leite humano.

Refortrix® IPV só deverá ser administrada em mulheres nesse período quando as possíveis vantagens superarem os riscos potenciais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Refortrix® IPV pode ser dado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas combinadas ou monovalentes: sarampo, caxumba, rubéola, varicela e vacina contra o papilomavírus humano (ver Reações Adversas).

É improvável que ocorra uma interferência na resposta imune com o uso concomitante com outras vacinas inativadas e imunoglobulinas.

Se **Refortrix® IPV** for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável ou uma imunoglobulina, estas devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

Como ocorre com outras vacinas, é possível que a resposta imunológica adequada não seja obtida em pacientes sob terapia de imunossupressão ou naqueles com deficiência imunológica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade

36 meses

Cuidados de armazenamento

Armazenar no refrigerador (2°C-8°C).

Não congelar. Descartar a vacina se for congelada.

Proteger da luz.

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

Refortrix® IPV é uma suspensão turva branca. Durante o armazenamento podem ser observados um depósito branco e um sobrenadante claro. Esta situação é normal.

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

Refortrix® IPV é administrada por injeção intramuscular profunda, preferivelmente na região do deltoide (ver o item Advertências e Precauções).

Antes de ser usada, a vacina deverá estar em temperatura ambiente e ser bem agitada, para que se obtenha uma suspensão branca turva e homogênea. Antes da administração, a vacina deverá ser inspecionada visualmente quanto a presença de qualquer material particulado e/ou a variação do aspecto físico. Caso se observe uma dessas situações, a vacina não deve ser administrada.

Uma vez retirada do refrigerador, a vacina deve ser usada imediatamente. No entanto, dados de estabilidade indicam que a vacina é estável a temperaturas de até 21°C por 8 horas. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde em caso de desvio temporário de temperatura.

Qualquer produto não utilizado ou material perdido deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Posologia

Recomenda-se uma dose única da vacina (0,5 mL).

Refortrix® IPV pode ser administrada a partir dos 3 anos de idade e deverá ser aplicada conforme as recomendações oficiais e/ou a prática local de uso de vacinas com conteúdo reduzido de antígeno de toxoide diftérico mais toxoide tetânico em combinação com os antígenos de pertussis e poliomielite.

Refortrix® IPV pode ser administrada em gestantes durante o segundo ou terceiro trimestre conforme as recomendações oficiais (ver item Indicação, Advertências e Precauções - Gravidez e Características Farmacológicas)



Refortrix® IPV

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Refortrix® IPV também pode ser administrada em adolescentes e adultos com história incompleta ou inexistente de vacinação prévia contra a difteria, tétano e coqueluche como parte de uma série de imunização contra difteria, tétano, coqueluche e poliomielite (ver Resultados de Eficácia). Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas entre um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano.

Refortrix® IPV pode ser usada no tratamento de lesões suscetíveis a infecção tetânica em pessoas que receberam previamente uma série de vacinação primária da vacina com toxoide tetânico. A imunoglobulina tetânica deverá ser administrada concomitantemente, de acordo com as recomendações oficiais. A vacinação de repetição contra difteria, tétano, pertussis e poliomielite deverá ser realizada de acordo com as recomendações oficiais (geralmente 10 anos).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

O perfil de segurança apresentado a seguir é baseado em dados obtidos a partir de estudos clínicos onde **Refortrix® IPV** foi administrada a 908 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 955 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade). As reações mais comuns após a aplicação da vacina em ambos os grupos ocorreram no local da injeção (dor, vermelhidão e inchaço), foram informadas por 31,3% e 82,3% da população total envolvida. Todas as manifestações ocorreram no primeiro dia após a vacinação e se resolveram sem sequelas.

As reações adversas relacionadas são listadas de acordo com a seguinte frequência:

- Reação muito comum (> 1/10)
- Reação comum (> 1/100 e < 1/10)
- Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)
- Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)
- Reação muito rara (< 1/10.000)

Crianças de 3 anos de idade

Nos estudos clínicos com crianças de 3 anos de idade, **Refortrix® IPV** foi coadministrada com vacinas MMR/V. Não foram gerados dados de segurança para esta população quando o **Refortrix® IPV** foi administrado isolado. No entanto, as reações adversas descritas para os outros grupos etários também podem ocorrer em crianças de 3 anos de idade.

Crianças de 4 a 9 anos de idade

Reações muito comuns (> 1/10): sonolência, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço).

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): anorexia, irritabilidade, dor de cabeça, febre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluindo febre $> 39^{\circ}\text{C}$), reações no local da injeção (como hemorragia).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): linfadenopatia, distúrbios no sono, apatia, garganta seca, diarreia, vômito, dor abdominal, náusea, fadiga.

Adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade

Reações muito comuns (> 1/10): dor de cabeça, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): distúrbios gastrointestinais, febre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, reações no local da injeção (como hematoma).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): herpes oral, linfadenopatia, diminuição do apetite, parestesia, sonolência, tontura, asma, prurido, mialgia, artralgia, febre $> 39^{\circ}\text{C}$, calafrios, dor.

Coadministração com vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (MMR/V) em crianças com idade entre 3 e 6 anos

Refortrix® IPV foi coadministrada com vacinas MMR/V em 2 estudos clínicos com 406 crianças com idade entre 3 e 6 anos. Nestes estudos, a infecção de trato respiratório superior e rash foram reportadas comumente. Febre, irritabilidade, fadiga, perda de apetite e distúrbios gastrointestinais (incluindo diarreia e vômito) foram reportados com frequência mais alta (muito comum) quando comparado com todos os outros efeitos adversos que ocorreram com igual ou menor frequência.

Reações adversas reportadas adicionalmente durante estudos clínicos com **Refortrix®** (componente dTpa de **Refortrix® IPV**) administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade) estão listadas a seguir:

Crianças de 4 a 9 anos de idade

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): distúrbios na atenção, conjuntivite, reações no local de injeção (como inchaço), dor.

Adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade

Reações muito comuns (> 1/10): mal-estar.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): náusea, reações no local de injeção (como inchaço no local de injeção e abscesso estéril no local de injeção).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): infecções do trato respiratório superior, faringite, síncope, tosse, diarreia, vômito, hiperidrose, rash, rigidez articular, rigidez muscular, doença semelhante à de gripe.

Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix® IPV

Indivíduos totalmente imunizados com 4 doses de DTPa seguido de **Refortrix® IPV** aos 4-8 anos de idade não demonstraram aumento reatogenicidade após a segunda dose de **Refortrix® IPV** administrada 5 anos depois.

Indivíduos a partir de 15 anos de idade sem vacinação recente para difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, que receberam a dose de **Refortrix® IPV** ou outra vacina com conteúdo reduzido de antígeno, seguido de uma dose adicional de **Refortrix® IPV** 10 anos após a última dose, não mostraram aumento na reatogenicidade.

Indivíduos que foram imunizados com 4 doses de DTPw e receberam uma dose da vacina dTpa aos 10 anos de idade apresentaram um aumento de reatogenicidade local após uma dose adicional da vacina dTpa administrada 10 anos mais tarde.

Vigilância pós-comercialização

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): angioedema, convulsões (com ou sem febre), urticária, inchaço extenso do membro vacinado, astenia.



Refortrix® IPV

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Reação muito rara (< 1/10.000): reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides.

Após a administração de vacinas contendo toxoide tetânico, houve relatos muito raros de reações adversas no sistema nervoso central ou periférico, incluindo paralisia ascendente ou mesmo paralisia respiratória (por exemplo, síndrome de Guillain-Barré).

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

10. SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdosagem durante a vigilância pós-comercialização. Os eventos adversos após a superdosagem, quando relatados, foram similares aos relatados com a administração normal da vacina.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0282

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ 12108

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals - 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint Amand Les Eaux - França

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Parc de La Noire Epine - Rua Fleming 20, 1300 - Wavre - Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals - 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint Amand Les Eaux - França.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1804_refortrixIPV_sus_inj_GDS14

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
04/06/2013	0441063/13-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2013	0441063/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/06/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
30/01/2014	0072349/14-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2013	0526113/13-9	Alteração de Texto de Bula	16/01/2014	Resultados de eficácia Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
10/02/2014	0101130/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2014	0101130/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO -Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/02/2014	Identificação do Medicamento - Apresentação	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
20/03/2015	0246007/15-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2015	0063102/15-7	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	VPS - Identificação do medicamento; - Indicações; - Resultados de eficácia; - Contraindicações; - Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar; - Reações adversas; - Dizeres Legais VP - Identificação do medicamento - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							<ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais 		
24/04/2015	0355622/15-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	0355622/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/04/2015	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificação do medicamento; - Indicações; - Resultados de eficácia; - Contraindicações; - Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar; - Reações adversas; - Dizeres Legais <p>VP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificação do medicamento - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais 	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
03/06/2015	0493413/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	0156867/15-1	1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
			20/02/2015	0156989/15-9	1940 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	04/05/2015			
01/07/2016	2012164/16-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de	01/07/2016	2012164/16-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2016	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Posologia e Modo de Usar -Reações Adversas 	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Bula – RDC 60/12					VP -Como devo usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?		ML
13/03/2017	0398183/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2017	0398183/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2017	VPS -Identificação do Medicamento -Advertências e Precauções -Reações Adversas VP -Identificação do Medicamento -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
18/12/2017	2294908/17-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2016	2281955/16-0	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	11/12/2017	VPS - Apresentações - Composição - Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas VP - Apresentações - Composição - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, Como e Por Quanto tempo posso guardar esse medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
29/01/2018	0068521/18-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação	29/01/2018	0068521/18-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de	29/01/2018	VPS - Resultados de Eficácia	VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12				ML
06/03/2018	Não aplicável – Expediente gerado pós peticionamento	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2018	0066171/18-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	26/02/2018	<u>VPS</u> - Resultados de Eficácia - Posologia <u>VP</u> - Posologia	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
13/06/2019	0526506/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2019	0218247/19-5	1513 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração dos cuidados de conservação	27/05/2019	<u>VPS</u> - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações Adversas <u>VP</u> - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
25/06/2020	2030064/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2020	2030064206	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/06/2020	<u>VP</u> Dizeres Legais <u>VPS</u> Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
10/02/2021	0542008/21-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2021	0542008213	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/02/2021	<u>VP</u> 9. Reações Adversas <u>VPS</u> 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
19/03/2021	1072427/21-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2021	1129023/20-4	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	22/01/2021	<u>VPS</u> 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Conservação 8. Posologia e Modo de Uso 9. Reações Adversas II. Dizeres Legais <u>VP</u> 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
							guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? II. Dizeres Legais		
01/02/2022	0404890/22-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Composição – seção atualizada para remoção dos resíduos e adequação ao Vocabulário Controlado.	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
01/08/2022	4486625/22-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<u>VP</u> Dizeres Legais <u>VPS</u> Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
04/10/2022	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<u>VP</u> Composição – retirada da palavra ‘reconstituída’ 2. Resultados de Eficácia <u>VPS</u> Composição – retirada da palavra ‘reconstituída’	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML