

FluQuadri®

SANOVI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Suspensão Injetável

- 1 dose de 0,25mL contém:

| | |
|--------------|-----------|
| A/ H1N1..... | 7,5 µg HA |
| A/ H3N2..... | 7,5 µg HA |
| B/..... | 7,5 µg HA |
| B/..... | 7,5 µg HA |

- 1 dose de 0,5mL contém:

| | |
|--------------|----------|
| A/ H1N1..... | 15 µg HA |
| A/ H3N2..... | 15 µg HA |
| B/..... | 15 µg HA |
| B/..... | 15 µg HA |

FluQuadri®

vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)

CEPAS 2020 - Hemisfério Sul

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão para injeção.

- Cartucho com 5 seringas preenchidas contendo 1 dose de 0,25 mL cada;
- Cartucho com 5 seringas preenchidas contendo 1 dose de 0,5 mL cada.

A **FluQuadri® - vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR**.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

A **FluQuadri®** foi padronizada de acordo com os requerimentos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a legislação Brasileira para a campanha do Hemisfério Sul do ano de 2020 e foi formulada para conter 60 microgramas (mcg) de hemaglutinina (HA) por dose de 0,5 mL, sendo a média de 15 mcg de HA para cada uma das quatro cepas para a campanha de 2020, e 30 mcg de HA por dose de 0,25 mL, sendo a média de 7,5 mcg de HA para cada uma das quatro cepas para a campanha de 2020.

A **FluQuadri®** é uma suspensão aquosa de vírus influenza inativados para injeção intramuscular, preparada a partir de vírus influenza propagados em ovos embrionados de galinha.

A composição qualitativa e quantitativa de **FluQuadri®** é demonstrada a seguir.

Tabela 1: Componentes da **FluQuadri®**

| Componente | Quantitativo (por dose) | | Função |
|---|-------------------------|-----------------|------------------|
| | Dose de 0,25 mL | Dose de 0,5 mL | |
| Cepas de vírus influenza fragmentado e inativado^a: | 30 mcg HA total | 60 mcg HA total | Substância ativa |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Brisbane/02/2018 IVR-190) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |
| A/South Australia/34/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/South Australia/34/2019 IVR-197) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |

| | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| B/Washington/02/2019 - cepa análoga (B/Washington/02/2019) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |
| B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |
| Outros: | | | |
| Solução tampão isotônica de cloreto de sódio - fosfato de sódio | qsp ^b volume apropriado | qsp ^b volume apropriado | Diluyente |
| Formaldeído | ≤50 mcg | ≤100 mcg | Excipiente |
| Etoxilato de Octilfenol (Triton X [®] -100) | ≤125 mcg | ≤250 mcg | Excipiente |

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

^b quantidade suficiente para

Nenhum adjuvante é utilizado nesta vacina.

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

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

1. INDICAÇÕES

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

Para indicações específicas, favor verificar as recomendações locais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

O vírus influenza é notavelmente imprevisível a respeito das alterações antigênicas significativas que podem ocorrer ao longo do tempo. Sabe-se que as vacinas de vírus influenza, de acordo com a

composição, não são efetivas contra todas as possíveis cepas de vírus influenza. A proteção é limitada às cepas dos vírus a partir dos quais a vacina é preparada ou cepas relativamente próximas.

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

Não administrar a vacina por via intravascular.

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

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

- Uso durante a gravidez e lactação:

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com **FluQuadri**[®]. Também não se sabe se **FluQuadri**[®] pode causar dano fetal quando administrada em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

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

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

Não se sabe se a **FluQuadri**[®] é excretada no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano, a decisão de administrar **FluQuadri**[®] em uma lactante deve ser baseada em consideração cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Validade: 12 meses.

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

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

A **FluQuadri**[®] é uma suspensão aquosa estéril de vírus influenza inativados para injeção intramuscular.

Após agitação vigorosa da seringa, a **FluQuadri**[®] é essencialmente clara e de cor levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração deve ser realizada por via intramuscular.

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

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

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

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

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

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

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

Posologia

Em virtude da variação dos vírus influenza e da duração da imunidade conferida pela vacina, é recomendável realizar a vacinação anual contra influenza, no início ou antes do período de risco em países tropicais.

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

- Crianças de 36 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com, pelo menos, 4 semanas de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5 mL.
- Adultos e crianças a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5 mL.

Para os casos de crianças entre 6 e 35 meses e entre 36 meses e 8 anos de idade que não foram vacinadas contra influenza em anos anteriores, se a segunda dose da vacina não for administrada, pode haver uma redução da resposta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações de eventos adversos são derivadas de estudos clínicos e experiência mundial pós-comercialização.

➤ Experiência em Estudos Clínicos

Uma vez que os estudos clínicos foram conduzidos sob condições variadas diversas, e porque a composição das vacinas influenza está sujeita a variações anuais, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de uma vacina pode não ser diretamente comparada com as taxas de estudos clínicos de outra vacina e pode não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança de **FluQuadri**[®] foi avaliada em 3.307 participantes de 3 ensaios clínicos nos EUA (1.223 crianças entre 6 e 35 meses de idade, 1.669 crianças entre 3 e 8 anos de idade, 190 adultos com idade igual ou superior a 18 anos e 225 adultos com idade igual ou superior a 65 anos). Para crianças que requeriam uma segunda dose, de acordo com as orientações ACIP dos EUA, as doses foram administradas com, aproximadamente, 4 semanas de intervalo. A reação mais comum no local da injeção após a administração da vacina em crianças e adultos foi dor. A reação sistêmica mais frequente em bebês e crianças (de 6 a 35 meses de idade) foi irritabilidade, enquanto mialgia foi a reação sistêmica mais comum reportada em crianças (3 a 8 anos de idade) e adultos.

No estudo com participantes de 6 meses a 8 anos de idade, no grupo de **FluQuadri**[®], 16 (0,6%) participantes apresentaram ao menos um evento adverso grave (EAG) e não ocorreu nenhum óbito durante os 28 dias após a vacinação, e 41 (1,4%) participantes apresentaram ao menos um EAG durante o período do estudo.

Dentro de 6 meses pós-vacinação, houve um evento adverso grave que se pensa ter sido causado pela vacinação com **FluQuadri**[®]: um bebê de 13 meses de idade apresentou crupe, infecção respiratória com dificuldade, principalmente inspiratória, 3 dias após a primeira vacinação: o participante se recuperou dentro de 18 dias sem sequelas e continuou no estudo. Não houve mortes que tenham sido consideradas como associadas à vacinação para nenhum dos participantes.

No período de acompanhamento do estudo com participantes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, houve 1 EAG no grupo de **FluQuadri**[®] e nenhum óbito foi relatado no período do estudo.

As frequências das reações solicitadas no local da injeção e sistêmicas reportadas nos ensaios são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Porcentagem de Reações Solicitadas no Local da Injeção e Eventos Adversos Sistêmicos em Crianças e Adultos após Vacinação com **FluQuadri**[®]

| | Bebês e Crianças 6 a 35 meses^a N^c = 1223 | Crianças 3 a 8 anos N^c = 1669^a | Adultos ≥ 18 anos^b N^c = 190 | Adultos ≥ 65 anos^a N^c = 225 |
|------------------------------------|---|---|--|--|
| Reações no Local da Injeção | | | | |
| Dor | 57,0 ^d | 66,6 | 47,4 | 32,6 |
| Sensibilidade | 54,1 ^e | - | - | - |
| Eritema | 37,3 | 34,1 | 1,1 | 2,7 |
| Edema | 21,6 | 24,8 | 0,5 | 1,8 |
| Endurecimento | - | - | 0,5 | - |
| Equimose | - | - | 0,5 | - |
| Reações Sistêmicas | | | | |
| Mialgia | 26,7 ^d | 38,6 | 23,7 | 18,3 |
| Dor de cabeça | 8,9 ^d | 23,1 | 15,8 | 13,4 |
| Indisposição | 38,1 ^d | 31,9 | 10,5 | 10,7 |
| Irritabilidade | 54,0 ^e | - | - | - |
| Choro anormal | 41,2 ^e | - | - | - |
| Tonturas | 37,7 ^e | - | - | - |
| Perda de apetite | 32,3 ^e | - | - | - |
| Vômitos | 14,8 ^e | - | - | - |
| Calafrios | - | - | 2,6 | - |
| Febre | 14,3 | 7,0 | 0,0 | 1,3 |

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

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

^c Número de participantes no grupo de análise de segurança

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

^e Avaliado em criança dos 6 aos 23 meses de idade

➤ **Experiência Pós-Comercialização**

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

Uma vez que estes eventos são reportados voluntariamente por uma população de tamanho não conhecido, não é sempre possível estimar a frequência ou estabelecer um relacionamento causal da exposição à vacina. Os eventos adversos foram incluídos com base em um ou mais dos seguintes fatores: gravidade, frequência do relato ou grau de evidência de uma relação causal com Fluzone.

- Desordens dos Sistemas Sanguíneo e Linfático: Trombocitopenia, linfadenopatia
- Desordens do Sistema Imunológico: Anafilaxia, outras reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo urticaria, angioedema)
- Desordens Oculares: Hiperemia Ocular
- Desordens do Sistema Nervoso: Síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsões, convulsões febris, mielite (incluindo encefalomielite e mielite transversa), paralisia facial (paralisia de Bell), neurite ótica/neuropatia, neurite braquial, síncope (logo após a vacinação), tontura, parestesia
- Desordens Vasculares: Vasculite, vasodilatação/rubor
- Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino: Dispneia, faringite, rinite, tosse, pieira (chiado por dificuldade de respirar), aperto na garganta
- Desordens de Pele e Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson
- Desordens Gerais e Condições do Local de Administração: Prurido, astenia/fadiga, dor nas extremidades, dor no peito.
- Desordens Gastrointestinais: Vômitos

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

10. SUPERDOSE

Nenhum estudo específico foi conduzido sobre este assunto. Entretanto, em caso de superdose, é recomendado entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) para acompanhamento adequado.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8326.0332

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP: 28.847

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

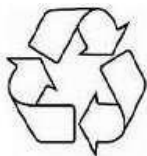
Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater, PA - USA

IB100619A

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi Aprovada pela Anvisa em 13/12/2019.

FluQuadri®

SANOVI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Suspensão Injetável

- 1 dose de 0,25mL contém:

| | |
|--------------|-----------|
| A/ H1N1..... | 7,5 µg HA |
| A/ H3N2..... | 7,5 µg HA |
| B/..... | 7,5 µg HA |
| B/..... | 7,5 µg HA |

- 1 dose de 0,5mL contém:

| | |
|--------------|----------|
| A/ H1N1..... | 15 µg HA |
| A/ H3N2..... | 15 µg HA |
| B/..... | 15 µg HA |
| B/..... | 15 µg HA |

FluQuadri®

vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada)

CEPAS 2020 - Hemisfério Sul

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão para injeção.

- Cartucho contendo um frasco-ampola com 5 mL.

A **FluQuadri®** - vacina influenza tetravalente (fragmentada, inativada) deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR**.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 24 MESES DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

A **FluQuadri®** foi padronizada de acordo com os requerimentos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a legislação Brasileira para a campanha do Hemisfério Sul do ano de 2020 e foi formulada para conter 60 microgramas (mcg) de hemaglutinina (HA) por dose de 0,5mL, sendo a média de 15mcg de HA para cada uma das quatro cepas para a campanha de 2020, e 30 mcg de HA por dose de 0,25 mL, sendo a média de 7,5 mcg de HA para cada uma das quatro cepas para a campanha de 2020.

A **FluQuadri®** é uma suspensão aquosa de vírus influenza inativados para injeção intramuscular, preparada a partir de vírus influenza propagados em ovos embrionados de galinha.

A composição qualitativa e quantitativa da **FluQuadri®** é demonstrada a seguir. Tabela

1: Componentes da **FluQuadri®**

| Componente | Quantidade (por dose) | | Função |
|---|-----------------------|-----------------|------------------|
| | Dose de 0,25 mL | Dose de 0,5 mL | |
| Cepas de vírus influenza fragmentado e inativado^a: | 30 mcg HA total | 60 mcg HA total | Substância ativa |
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Brisbane/02/2018 IVR-190) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |
| A/South Australia/34/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/South Australia/34/2019 IVR-197) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |
| B/Washington/02/2019 - cepa análoga (B/Washington/02/2019) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |

| | | | |
|--|------------|-----------|------------------|
| B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013) | 7,5 mcg HA | 15 mcg HA | Substância ativa |
|--|------------|-----------|------------------|

| Outros: | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Solução tampão isotônica de cloreto de sódio - fosfato de sódio | qsp ^b volume apropriado | qsp ^b volume apropriado | Diluyente |
| Timerosal | 0,01% p/v (12,5 mcg de mercúrio) | 0,01% p/v (25 mcg de mercúrio) | Conservante |
| Formaldeído | ≤50 mcg | ≤100 mcg | Excipiente |
| Etoxilato de Octilfenol (Triton X [®] -100) | ≤125 mcg | ≤250 mcg | Excipiente |

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

^b quantidade suficiente para

Nenhum adjuvante é utilizado nesta vacina.

FluQuadri[®] não contém gelatina.

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

1. INDICAÇÕES

A **FluQuadri[®]** é indicada para imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos subtipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina para indivíduos a partir de 24 meses de idade.

Para indicações específicas, favor verificar as recomendações locais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade

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

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

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

As Médias Geométricas dos Títulos (MGTs) de anticorpos inibidores de hemaglutinina (IH) para todas as quatro cepas, 21 dias após a vacinação com **FluQuadri[®]**, foram não-inferiores àqueles de cada vacina

trivalente (TIV), com base em critérios pré-especificados (o limite bicaudal inferior do intervalo de confiança de 95% da razão de MGTs (**FluQuadri**[®] dividida pela TIV agrupada para as cepas A ou a TIV contendo a cepa B correspondente) foi > 2/3). Para a cepa A/H1N1, a razão da MGT foi de 1,06 (IC 95%: 0,87; 1,31), para a cepa A/H3N2, a razão da MGT foi de 0,90 (IC 95%: 0,70; 1,15), para a cepa B/Brisbane/60/2008 (B Victoria), a razão da MGT foi de 0,89 (IC 95%: 0,70; 1,12) e para a cepa B/Florida/04/2006 (B Yamagata), a razão da MGT foi de 1,15 (IC 95%: 0,93; 1,42).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Esta vacina é contraindicada para menores de 24 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Timerosal (um componente organomercúrico) é utilizado como conservante na formulação final da apresentação multidoses de **FluQuadri**[®] e reações de hipersensibilidade podem ocorrer.

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

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

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

A imunogenicidade de **FluQuadri**[®] pode ser reduzida por terapias imunossupressoras ou em indivíduos com síndromes de deficiência imunológica. Nestes casos, é recomendado

postergar a vacinação até terminar o tratamento imunossupressor ou a melhora da condição de imunossupressão, se possível.

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

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

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

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

Não administrar a vacina por via intravascular.

O timerosal é utilizado em diversas vacinas multidoses como conservante. FluQuadri® multidoses contém este conservante em sua composição.

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

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

- Uso durante a gravidez e lactação:

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com **FluQuadri®**. Também não se sabe se **FluQuadri®** pode causar dano fetal quando administrada em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

Dados com o uso desta vacina em gestantes são limitados. A **FluQuadri®** multidoses deve ser administrada em mulheres grávidas apenas se existir clara necessidade e após uma cuidadosa avaliação do médico quanto aos riscos e benefícios da vacinação.

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

Não se sabe se a **FluQuadri®** é excretada no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano, a decisão de administrar **FluQuadri®** em uma lactante deve ser baseada em consideração cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **FluQuadri®** não deve ser misturada com qualquer outra vacina na mesma seringa ou frasco-ampola.

Esta vacina não deve ser misturada com qualquer outro medicamento ou produto medicinal.

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

A sensibilidade à luz para **FluQuadri**[®] - não é conhecida. Portanto, como para qualquer outra vacina, a exposição à luz por períodos extensos deve ser evitada.

Validade: 12 meses.

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

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

A **FluQuadri**[®] é uma suspensão aquosa estéril de vírus influenza inativados para injeção intramuscular.

Após agitação vigorosa do frasco-ampola, a **FluQuadri**[®] é essencialmente clara e de cor levemente opalescente.

- Para apresentação multidose:

Entre cada uso, devolva o frasco às condições de armazenagem recomendadas.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado por até 30 dias, desde que mantidas as condições assépticas e a temperatura entre +2°C e +8°C.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração deve ser realizada por via intramuscular.

O local de administração intramuscular preferencial é a região ântero-lateral da coxa (ou o músculo deltoide se a massa muscular for adequada) em crianças de 24 a 35 meses, ou o músculo deltoide em adultos e crianças acima de 36 meses de idade. A vacina não deve ser injetada na região do glúteo ou em áreas onde pode haver um grande tronco nervoso.

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

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

Para a administração de uma dose em frasco-ampola, não remova o batoque ou o lacre metálico. Deve ser utilizada técnica asséptica para a retirada de cada dose do frasco-ampola multidose. Para prevenir a transmissão de doenças, use uma agulha e seringa estéril graduada para cada paciente e para cada perfuração do frasco-ampola multidose. Nunca deve ser utilizada a mesma agulha e/ou seringa para re-perfurar um frasco-ampola multidose para retirada da vacina, mesmo quando for para ser utilizada para inoculação no mesmo paciente. Isso pode levar à contaminação do conteúdo do frasco-ampola e infecção nosocomial dos pacientes que receberem subsequentemente a vacina do frasco-ampola.

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

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

Posologia

Por causa da variação dos vírus influenza e da duração da imunidade conferida pela vacina, é recomendável realizar a vacinação anual contra influenza, sempre no período inicial do outono em países temperados ou no início ou antes do período de risco em países tropicais.

- Crianças de 24 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25 mL, com, pelo menos, 4 semanas de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25 mL.
- Crianças de 36 meses a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com, pelo menos, 4 semanas de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5 mL.
- Adultos e crianças a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5 mL.

Para os casos de crianças entre 24 e 35 meses e entre 36 meses e 8 anos de idade que não foram vacinadas contra influenza em anos anteriores, se a segunda dose da vacina não for administrada, pode haver uma redução da resposta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações de eventos adversos são derivados de estudos clínicos e experiência mundial pós-comercialização.

➤ Experiência em Estudos Clínicos

Uma vez que os estudos clínicos foram conduzidos sob condições variadas diversas, e porque a composição das vacinas influenza está sujeita a variações anuais, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de uma vacina pode não ser diretamente comparada com as taxas de estudos clínicos de outra vacina e pode não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança de **FluQuadri**[®] foi avaliada em 3.307 participantes de 3 ensaios clínicos nos EUA (1.223 crianças entre 6 e 35 meses de idade, 1.669 crianças entre 3 e 8 anos de idade, 190 adultos com idade igual ou superior a 18 anos e 225 adultos com idade igual ou superior a 65 anos). Para crianças que requeriam uma segunda dose, de acordo com as orientações ACIP dos EUA, as doses foram administradas com, aproximadamente, 4 semanas de intervalo. A reação mais comum no local da injeção após a administração da vacina em crianças e adultos foi dor. A reação sistêmica mais frequente em bebês e crianças (de 6 a 35 meses de idade) foi irritabilidade, enquanto mialgia foi a reação sistêmica mais comum reportada em crianças (3 a 8 anos de idade) e adultos.

No estudo com participantes de 6 meses a 8 anos de idade, no grupo de **FluQuadri**[®], 16 (0,6%) participantes apresentaram ao menos um evento adverso grave (EAG) e não ocorreu nenhum óbito durante os 28 dias após a vacinação, e 41 (1,4%) participantes apresentaram ao menos um EAG durante o período do estudo.

Dentro de 6 meses pós-vacinação, houve um evento adverso grave que se pensa ter sido causado pela vacinação com **FluQuadri**[®]: um bebê de 13 meses de idade apresentou crupe, infecção respiratória com dificuldade, principalmente inspiratória, 3 dias após a primeira vacinação: o participante recuperou dentro de 18 dias sem sequelas e continuou no estudo. Não houve mortes que tenham sido consideradas como associadas à vacinação para nenhum dos participantes.

No período de acompanhamento do estudo com participantes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, houve 1 EAG no grupo de **FluQuadri**[®] e nenhum óbito foi relatado no período do estudo.

A frequência das reações solicitadas no local da injeção e sistêmicas reportadas nos ensaios são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Porcentagem de Reações Solicitadas no Local da Injeção e Eventos Adversos Sistêmicos em Crianças e Adultos após Vacinação com **FluQuadri**[®]

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

| | | | | |
|---------------------------|-------------------|------|------|------|
| Endurecimento | - | - | 0,5 | - |
| Equimose | - | - | 0,5 | - |
| Reações Sistêmicas | | | | |
| Mialgia | 26,7 ^d | 38,6 | 23,7 | 18,3 |
| Dor de cabeça | 8,9 ^a | 23,1 | 15,8 | 13,4 |
| Indisposição | 38,1 ^d | 31,9 | 10,5 | 10,7 |
| Irritabilidade | 54,0 ^e | - | - | - |
| Choro anormal | 41,2 ^e | - | - | - |
| Tonturas | 37,7 ^e | - | - | - |
| Perda de apetite | 32,3 ^e | - | - | - |
| Vômitos | 14,8 ^e | - | - | - |
| Calafrios | - | - | 2,6 | - |
| Febre | 14,3 | 7,0 | 0,0 | 1,3 |

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

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

^c Número de participantes no grupo de análise de segurança

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

^e Avaliado em criança dos 6 aos 23 meses de idade

➤ **Experiência Pós-Comercialização**

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

Uma vez que estes eventos são reportados voluntariamente por uma população de tamanho não conhecido, não é sempre possível estimar a frequência ou estabelecer um relacionamento causal da exposição à vacina. Os eventos adversos foram incluídos com base em um ou mais dos seguintes fatores: gravidade, frequência do relato ou grau de evidência de uma relação causal com Fluzone.

- Desordens dos Sistemas Sanguíneo e Linfático: Trombocitopenia, linfadenopatia
- Desordens do Sistema Imunológico: Anafilaxia, outras reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo urticaria, angioedema)

- Desordens Oculares: Hiperemia Ocular
- Desordens do Sistema Nervoso: Síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsões, convulsões febris, mielite (incluindo encefalomielite e mielite transversa), paralisia facial (paralisia de Bell), neurite ótica/neuropatia, neurite braquial, síncope (logo após a vacinação), tontura, parestesia
- Desordens Vasculares: Vasculite, vasodilatação/rubor
- Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino: Dispneia, faringite, rinite, tosse, pieira (chiado por dificuldade de respirar), aperto na garganta
- Desordens de Pele e Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson
- Desordens Gerais e Condições do Local de Administração: Prurido, astenia/fadiga, dor nas extremidades, dor no peito.
- Desordens Gastrointestinais: Vômitos
-

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

10. SUPERDOSE

Nenhum estudo específico foi conduzido sobre este assunto. Entretanto, em caso de superdosagem, é recomendado entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) para acompanhamento adequado.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8326.0332

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP: 28.847

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

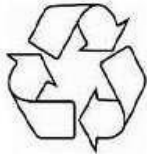
Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater, PA - USA

IB100619A

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi Aprovada pela Anvisa em 13/12/2019.