

# Refortrix®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Suspensão injetável

Seringa preenchida 0,5 mL

Apresentação Comercial



Refortrix®

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Refortrix®**

**vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)**

#### APRESENTAÇÃO

A vacina **Refortrix®** é uma suspensão injetável para administração intramuscular, disponível em seringa preenchida (vidro tipo I), com êmbolo e tampa protetora de borracha.

A vacina está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem contendo 01 seringa preenchida com 0,5 mL.

#### USO INTRAMUSCULAR.

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 4 ANOS).

#### COMPOSIÇÃO

Uma dose (0,5 mL contém):

Toxoide diftérico<sup>1</sup> ..... não menos que 2 Unidades Internacionais (UI)

Toxoide tetânico<sup>1</sup> ..... não menos que 20 Unidades Internacionais (UI)

Antígeno *Bordetella Pertussis*

Toxoide pertussis<sup>1</sup> ..... 8 mcg

Hemaglutinina filamentosa<sup>1</sup> ..... 8 mcg

Pertactina<sup>1</sup> ..... 2,5 mcg

<sup>1</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)<sub>3</sub>) e fosfato de alumínio (AlPO<sub>4</sub>)

Excipientes: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

### II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Refortrix®** é indicada para vacinação de reforço contra difteria, tétano e coqueluche em indivíduos com idade a partir de 4 anos (ver item Posologia).

**Refortrix®** também é indicado 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®** deve ser conforme as recomendações oficiais.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Resposta Imune

A tabela abaixo apresenta os resultados relativos à resposta imune dos componentes difteria, tétano e pertussis acelular observados em estudos clínicos. Aproximadamente um mês após a vacinação de reforço com a vacina **Refortrix®**, as seguintes taxas de soroproteção/soropositividade foram observadas:

Antígeno	Soroproteção/Soropositividade	Adultos e adolescentes a partir dos 10 anos de idade, pelo menos 1.690 indivíduos (% vacinados)	Crianças de 4 a 9 anos de idade, pelo menos 415 indivíduos (% vacinados)
Difteria	≥ 0,1 UI/ mL*	97,2%	99,8%
Tétano	≥ 0,1 UI/ mL*	99,0%	100,0%
Pertussis:			
- Toxoide pertussis	≥ 5 EL.U / mL	97,8%	99,0%
- Hemaglutinina filamentosa	≥ 5 EL.U / mL	99,9%	100,0%
-Pertactina	≥ 5 EL.U / mL	99,4%	99,8%

\* “cut-off” aceito como indicativo de proteção

Os resultados dos estudos comparativos com vacinas dT comerciais indicam que o grau e a duração da proteção não seriam diferentes dos obtidos com essas vacinas.

## Eficácia na proteção contra coqueluche

Atualmente não há nenhuma correlação definida entre **Refortrix®** e a proteção contra coqueluche. No entanto, nos estudos primários de três doses descritos a seguir demonstrou-se a eficácia da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa) da GlaxoSmithKline Biologicals contra a coqueluche típica definida pela OMS (tosse paroxística por 21 dias ou mais, com confirmação laboratorial).

- Estudo prospectivo cego, realizado em contatos intradomiciliares na Alemanha, com esquema vacinal de três, quatro e cinco meses.

Com base nos dados coletados de contatos secundários intradomiciliares vacinados, entre os quais ocorreu um caso-índice de coqueluche típica, a eficácia protetora da vacina DTPa foi de 88,7%. A proteção contra a coqueluche branda, definida como tosse de qualquer tipo por 14 dias ou mais e com confirmação laboratorial, foi de 73% e a proteção contra a doença com as mesmas características e duração de sete dias ou mais foi de 67%.

- Estudo de eficácia patrocinado pelos National Institutes of Health (NIH) e realizado na Itália, com esquema vacinal de dois, quatro e seis meses.

A eficácia da vacina foi de 84%. Quando se ampliou a definição de coqueluche para incluir casos clinicamente mais brandos em relação ao tipo de tosse e à sua duração, a eficácia da vacina DTPa foi de 71% contra tosse de qualquer tipo e com duração superior a sete dias e de 73% contra a tosse de qualquer tipo com duração superior a 14 dias.

Os imunizados com **Refortrix®** atingiram títulos de anticorpos antipertussis superiores aos obtidos no estudo alemão de contatos domiciliares, no qual a eficácia protetora foi de 88,7%.

## 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®** 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®** 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®** 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.

A efetividade da vacina 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	<b>Refortrix® IPV</b>	Retrospectivo, método de triagem	88% (95% CI: 79, 93)
Espanha	<b>Refortrix®</b>	Prospectivo, caso controle combinado	90.9% (95% CI: 56.6, 98.1)
Austrália	<b>Refortrix®</b>	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 apresentado na tabela.

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Persistência da resposta imune

As seguintes taxas de soroproteção/soropositividade foram observadas de 3 a 3,5 anos, 5 a 6 anos e 10 anos após vacinação com **Refortrix®**:

Antígeno	Soroproteção/ Soropositividade	Adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade (% vacinados)						Crianças a partir de 4 anos de idade (% vacinados)	
		3 - 3,5 anos de persistência		5 anos de persistência		10 anos de persistências		3 - 3,5 anos de persistência	5 - 6 anos de persistência
		Adulto	Adoles- cente	Adulto	Adoles- cente	Adulto	Adoles- cente		
Difteria	≥ 0.1 IU/mL	71.2%	91.6%	84.1%	86.8%	64.6%	82.4%	97.5 %	94.2 %
	≥0.016 IU/mL*	97.4%	100%	94.4%	99.2%	89.9%	98.6%	100 %	Não determinado
Tétano	≥ 0.1 IU/mL	94.8%	100%	96.2%	100%	95.0%	97.3%	98.4 %	98.5 %
Pertussis	≥ 5 EL.U/mL								
Toxóide de Pertussis		90.6%	81.6%	89.5%	76.8%	85.6%	61.3%	58.7 %	51.5 %
Hemaglutinina Filamentosa		100%	100%	100%	100%	99.4%	100%	100 %	100 %
Pertactina		94.8%	99.2%	95.0%	98.1%	95.0%	96.0%	99.2 %	100 %

\* Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpo associadas com proteção contra a doença (≥0,1UI/mL por ensaio de ELISA ou ≥0,016 UI/mL por um ensaio in vitro de neutralização células Vero).

### Resposta imune após repetição da dose de Refortrix

Avaliou-se a imunogenicidade de **Refortrix®** administrada 10 anos depois de 1 dose de reforço prévia com teor reduzido de antígenos de difteria, tétano e da(s) vacina(s) acelular(es) contra coqueluche. Um mês depois da vacinação, > 99% dos indivíduos estavam soroprotetidos contra difteria e tétano e eram soropositivos para coqueluche.

### Resposta imune em pessoas com história anterior desconhecida ou inexistente de vacinação

Em adolescentes com idade entre 11 e 18 anos, sem vacinação anterior contra coqueluche e sem vacinação contra difteria e tétano nos últimos 5 anos, uma dose de **Refortrix®** induziu a anticorpo resposta contra coqueluche e todos as pessoas foram protegidas contra tétano e difteria.

Nos indivíduos com 40 anos de idade ou mais que não haviam recebido nenhuma vacina que contém toxóides diftéricos ou tetânicos nos últimos 20 anos (inclusive os que nunca tinham sido vacinados ou cujo estado de vacinação era desconhecido), 1 dose de **Refortrix®** induziu a anticorpos resposta contra a coqueluche 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 toxóide pertussis em termos de taxas de reforço foram de 78,3%, 96,1% e 92,2% contra toxóide 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

Grupo farmacoterapêutico: vacinas bacterianas combinadas, código ATC J07AJ52.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Refortrix®** não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da sua fórmula (ver o item Composição) nem a indivíduos que já tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano ou coqueluche.

**Refortrix®** é contraindicada a indivíduos que já tenham apresentado encefalopatia de etiologia desconhecida nos sete dias seguintes à utilização de vacina que contém pertussis. Nestas circunstâncias, a vacinação contra pertussis deve ser descontinuada e o curso de vacinação deve continuar com as vacinas contra difteria e tétano.

**Refortrix®** não deve ser administrada a indivíduos que tenham apresentado trombocitopenia transitória ou complicações neurológicas após o uso anterior de vacina contra difteria e/ou tétano (para convulsões ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos ver o item Advertências e Precauções).

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES



Refortrix<sup>®</sup>

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Como ocorre com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Refortrix<sup>®</sup>** a indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de infecção leve não representa contraindicação.

**Refortrix<sup>®</sup> não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.**

A vacinação deve ser precedida de avaliação da história médica (especialmente no que diz respeito a vacinação prévia e à possível ocorrência de reações adversas) e de exame clínico. Se qualquer uma das reações descritas a seguir ocorrer em uma relação temporal com o uso de vacina que contém pertussis, deve-se avaliar cuidadosamente a administração de doses adicionais de vacina com esse componente:

- temperatura  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  no período de 48 horas após a vacinação e que não tenha outra causa identificável;
- colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) no período de 48 horas após a vacinação;
- choro persistente e inconsolável com duração  $\geq 3$  horas no período de 48 horas após a vacinação;
- convulsões com ou sem febre no período de três dias após a vacinação.

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, que incluem espasmos infantis, epilepsia não controlada e encefalopatia progressiva, é melhor suspender a imunização contra a coqueluche (Pa ou Pw) até que a condição seja corrigida ou que esteja estável. No entanto, a decisão de administrar a vacina contra a coqueluche deve ser tomada caso a caso, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

**Refortrix<sup>®</sup>** deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou distúrbios de coagulação pois pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nestes indivíduos. Deve-se aplicar firme pressão no local da injeção (sem esfregar) por pelo menos dois minutos.

História pessoal ou familiar de convulsões e história familiar de evento adverso após vacinação com DTP não constituem contraindicações.

Foram relatados casos extremamente raros de colapso ou estado semelhante ao choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões dentro de 2 a 3 dias após a vacinação com a vacina DTPa e vacinas combinadas com DTPa.

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

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

**Esta vacina não deve ser usada para imunização primária de crianças abaixo de 4 anos de idade.**

A borracha da tampa protetora e do êmbolo da seringa preenchida não é feita de borracha natural de látex.

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que a vacina produza efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

### Uso em idosos

Não existem recomendações especiais para idosos. Devem ser observadas as mesmas precauções indicadas para adultos.

### 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.

### Gravidez e lactação

**Categoria A de risco na gravidez.**

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

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais em relação à fertilidade feminina.

### Gravidez

Os dados de segurança de um ensaio clínico randomizado controlado (341 resultados de gravidez) e de um estudo observacional prospectivo (793 resultados de gravidez), onde **Refortrix<sup>®</sup>** 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.



Refortrix®

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 no terceiro trimestre não mostraram efeito adverso relacionado à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

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

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

Assim como em outras vacinas inativadas, não é esperado que a vacinação com **Refortrix®** cause danos ao feto 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®** quando administrada a mulheres em fase de amamentação.

Desconhece-se se **Refortrix®** é excretada no leite materno.

**Refortrix®** só deve ser utilizada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superam os riscos potenciais.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Refortrix®** pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: vacinas sazonais inativadas da gripe sem adjuvante e vacinas dos sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y (MenACWY) conjugadas e vacina herpes-zoster (recombinante) (**Shingrix®**). Os dados não mostraram nenhuma interferência clinicamente relevante da resposta do anticorpo a cada um dos antígenos da vacina.

Dados clínicos da coadministração de **Refortrix®** com a vacina influenza trivalente inativada em indivíduos entre 19 e 64 anos de idade demonstraram que a resposta imune ao tétano, difteria, toxoide pertussis (PT) e antígenos da influenza não foi afetada. Concentrações médias geométricas (GMCs) mais baixas foram observadas para os antígenos hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN); no entanto, esses dados não sugerem interferência clinicamente relevante. Nenhuma diferença foi observada em uma coorte exploratória predefinida quando as vacinas foram administradas concomitantemente ou separadamente em indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Dados clínicos da coadministração de **Refortrix®** com a vacina herpes-zoster (recombinante) (**Shingrix®**) em indivíduos com 50 anos de idade ou mais demonstraram que a resposta imune ao tétano, difteria, PT, FHA e antígenos herpes zoster não foram afetadas. Embora GMCs mais baixas tenham sido observadas para o antígeno PRN, nenhuma interferência clinicamente significativa foi sugerida.

Dados clínicos da coadministração de **Refortrix®** com a vacina conjugada MenACWY em indivíduos de 9 a 25 anos de idade demonstraram que a resposta imune ao tétano, difteria e antígenos meningocócicos não foi afetada. Concentrações médias geométricas (GMCs) mais baixas foram observadas para os antígenos de pertussis; no entanto, esses dados não sugerem interferência clinicamente relevante.

É improvável que o uso concomitante de **Refortrix®** com outras vacinas inativadas e com imunoglobulina resulte em interferência clinicamente relevante nas respostas imunes.

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

Como ocorre com outras vacinas, em pacientes que recebem terapia com imunossuppressores ou apresentam imunodeficiência pode-se não atingir resposta adequada à **Refortrix®**. Nesses indivíduos, quando a administração de vacina contra tétano for necessária para lesões com propensão a essa doença, deve-se optar pela vacina monovalente contra tétano.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Prazo de validade

48 meses

### Cuidados de armazenamento

Armazenar no refrigerador (2°C-8°C)

Não congelar. Descartar a vacina se for congelada.

Proteger da luz.

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

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

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Características físicas

**Refortrix®** é apresentada como uma suspensão branca e turva em um recipiente de vidro. Durante o armazenamento podem ser observados um depósito branco e um sobrenadante claro. Essa 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

Recomenda-se usar dose única de 0,5 mL da vacina.

**Refortrix®** pode ser administrada de acordo com as práticas médicas locais de imunização de reforço com vacina com conteúdo reduzido de antígenos, combinada contra difteria e tétano para adultos quando se deseja um reforço contra a coqueluche.

**Refortrix®** 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®** 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 e coqueluche (ver Resultados de Eficácia). Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas em um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano.

De acordo com as atuais recomendações relativas à manutenção da proteção contra difteria e tétano, o intervalo entre as doses não deve ultrapassar dez anos.

**Refortrix®** pode ser usada em caso de lesão com propensão a tétano, em indivíduos que receberam a série primária de vacinação com o toxoide tetânico. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada concomitantemente, conforme recomendações oficiais.

### Modo de usar

**Refortrix®** é para injeção intramuscular profunda, preferencialmente na região deltoide (ver o item Advertências e Precauções).

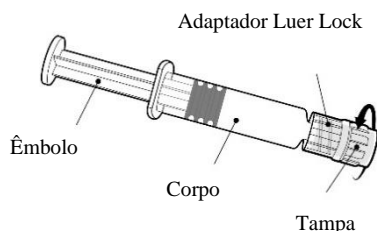
**Refortrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.**

**Refortrix® não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.**

Antes do uso, a vacina deve ser bem agitada para que se obtenha uma suspensão branca, turva e homogênea. Essa suspensão deve ser visualmente inspecionada para que se verifique se há alguma partícula estranha e/ou variação de aspecto físico, antes da administração. Caso se observe uma dessas situações, a vacina não deve ser utilizada.

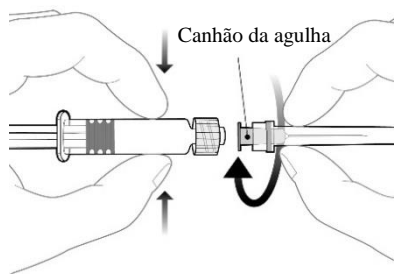
Uma vez retirada do refrigerador, a vacina deve ser usada imediatamente.

### Instruções para uso da seringa



Segure a seringa pelo corpo, não pelo êmbolo.

Remova a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário.



Para conectar a agulha à seringa, conecte o canhão da agulha ao adaptador Luer Lock e gire um quarto de volta no sentido horário até travar.

Não puxe o êmbolo da seringa de forma que este desconecte do corpo. Caso isso aconteça, não administre a vacina.

#### **Descarte**

Qualquer produto ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### **Estudos clínicos**

O perfil de segurança a seguir é baseado em dados obtidos de ensaios clínicos, onde **Refortrix®** foi administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1.931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade).

As reações adversas relatadas 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 4 a 9 anos de idade:**

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

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): anorexia, dor de cabeça, diarreia, vômito, distúrbios gastrointestinais, febre  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (incluindo febre  $> 39^{\circ}\text{C}$ ).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): infecções do trato respiratório superior, distúrbios na atenção, conjuntivite, *rash*, outras reações no local de injeção (como endurecimento), dor.

#### **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, mal-estar.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): tontura, náusea, distúrbios gastrointestinais, febre  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , reações no local da 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, linfadenopatia, síncope, tosse, diarreia, vômito, hiperidrose, prurido, *rash*, artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez muscular, febre  $> 39^{\circ}\text{C}$ , doença semelhante a de gripe, dor.

#### **Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix®**

Os dados de 146 indivíduos sugerem que há um pequeno aumento da reatogenicidade local (dor, vermelhidão, inchaço) com a vacinação em doses repetidas, de acordo com um esquema de 0, 1 e 6 meses, em adultos ( $> 40$  anos de idade).

Em indivíduos com cerca de 10 anos de idade que receberam as 4 doses primárias de DTPw seguidas por dose de **Refortrix®**, mostrou-se aumento da reatogenicidade local depois de dose adicional de **Refortrix®** administrada 10 anos depois.

#### **Vigilância pós-comercialização**

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

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

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**





Refortrix®

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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: 1.0107.0161

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ Nº 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.



L2045\_refortrix\_sus\_inj\_GDS16

.

### 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	0440844/13-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/06/2013	0440844/13-6	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 ser preenchida vd inc x 0,5 ml
24/06/2013	0504827/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/06/2013	0504827/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/06/2013	O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml
28/06/2013	0522174/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2013	0522174/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2013	Dizeres legais – Fabricante e embalador	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml
02/08/2013	0634640/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/08/2013	0634640/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/08/2013	Identificação do medicamento – Inclusão de apresentação	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml
12/08/2013	0659723/13-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2013	0659723/13-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2013	Identificação do medicamento – Inclusão de apresentação	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml
24/09/2013	0808095/13-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/09/2013	0808095/13-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/09/2013	Dizeres legais – correções ortográficas	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml
06/03/2014	0163793/14-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/10/2013	0912301/13-6	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO –Alteração de Texto de Bula	17/02/2014	O que devo saber antes de usar este medicamento? Advertências e Precauções	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida 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
10/03/2015	0213086156	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	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 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 preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml
03/06/2015	0493492/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	0156883/15-3	1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	Dizeres Legais	VP e VPS	sus inj ct ser preenchida vd inc x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenchida vd inc x 0,5 ml
			20/02/2015	0157065/15-0	1940 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	04/05/2015			
06/09/2016	2258037/16-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2016	2258037/16-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2016	<u>VPS</u> Identificação do Medicamento. Resultados de Eficácia. Cuidados de Armazenamento do Medicamento. Posologia e Modo de Usar.	VP e VPS	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenc vd trans 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
							Reações Adversas.  <b>VP</b> Identificação do Medicamento. 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?		
05/12/2016	2556374162	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2016	2556374162	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2016	<b>VPS</b> Identificação do Medicamento. Reações Adversas.  <b>VP</b> Identificação do Medicamento. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenc vd trans x 0,5 ml
31/01/2017	0166783171	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2016	0166783171	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2017	<b>VPS</b> Identificação do medicamento Advertências e Precauções Reações Adversas.  <b>VP</b> Identificação do medicamento. O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VPS e VP	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenc vd trans 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
08/03/2017	0370992172	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2017	0370992172	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2017	<p><b>VPS</b> Resultados de Eficácia; Posologia; Modo de Usar; Advertências e Precauções</p> <p><b>VP</b> Como devo usar este medicamento?</p>	VPS e VP	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml; sus inj ct 10 ser preenc vd trans x 0,5 ml
06/10/2017	2091328171	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2017	2091328171	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2017	<p><b>VPS</b> Atualização do código interno da bula. Exclusão do texto de bula da apresentação institucional (Refortrix 10 seringas preenchidas)</p> <p><b>VP</b> Atualização do código interno da bula. Exclusão do texto de bula da apresentação institucional (Refortrix 10 seringas preenchidas)</p>	VPS e VP	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml;
11/02/2021	0565384/21-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2021	0565384/21-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2021	<p><b>VPS</b> 9. Reações Adversas II. Dizeres Legais</p> <p><b>VP</b> 8. Quais males este medicamento pode me causar? II. Dizeres Legais</p>	VPS e VP	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml;
19/03/2021	1072418/21-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2021	1004399/20-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	22/02/2021	<p><b>VPS</b> 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Conservação 8. Posologia e Modo de Uso 9. Reações Adversas</p>	VPS e VP	sus inj ct ser preenc vd trans x 0,5 ml;

Histórico de Alteração de Bula - Refortrix

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
							II. Dizeres Legais  <u><b>VP</b></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 guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? II. Dizeres Legais		
01/02/2022	040539/22-8	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 preenc vd trans x 0,5 ml;
27/09/2022	4745212/22-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2021	4400125/21-8	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	05/09/2022	<u><b>VPS</b></u> 2. Resultados de Eficácia 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento II. Dizeres Legais  <u><b>VP</b></u> 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? II. Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
01/11/2022	4892614/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2022	4781881/22-6	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	04/10/2022	<u><b>VPS</b></u> III. Dizeres Legais  <u><b>VP</b></u> III. Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS 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
11/01/2023	0030773/23-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2021	1202701/21-4	11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	12/12/2022	<u>VPS</u> 6. Interações Medicamentosas	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			01/12/2022	5001382/22-3					
21/08/2023	0879525/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2021	3716949/21-1	11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	31/07/2023	<u>VPS</u> 6. Interações Medicamentosas	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
18/10/2023	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2022	5046661/22-5	11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) - Moderada – Expediente	31/07/2023	<u>VPS</u> Apresentação 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar  <u>VP</u> Apresentação 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML