RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluarix Tetra, suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra a gripe (virião fragmentado, inativado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vírus influenza (inativado, fragmentado) das seguintes estirpes*:

Estirpe tipo-A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 (A/Victoria/4897/20222, IVR-238)
15 microgramas HA**
Estirpe tipo-A/Darwin/9/2021 (H3N2) (A/Darwin/6/2021, IVR-227)
15 microgramas HA**
Estirpe tipo-B/Austria/1359417/2021 (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)
15 microgramas HA**
Estirpe tipo-B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem)
15 microgramas HA**

por dose de 0,5 ml
* propagado em ovos embrionários de galináceos provenientes de criações saudáveis
** hemaglutinina

Esta vacina cumpre as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Hemisfério Norte) e a recomendação da UE para a época 2023/2024.

Fluarix Tetra pode conter resíduos de ovos (tais como ovalbumina, proteínas de galinha), formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio que são utilizados durante o processo de fabrico (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.
A suspensão é incolor a ligeiramente opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fluarix Tetra está indicado na imunização ativa de adultos e crianças a partir dos 6 meses de idade para profilaxia da gripe causada por dois subtipos de vírus influenza A e duas linhagens de vírus influenza B incluídos na vacina (ver secção 5.1).

Fluarix Tetra deve ser administrado de acordo com as recomendações oficiais.
É recomendada a imunização anual com a vacina atual devido à redução da imunidade ao longo do ano após a vacinação, e ainda porque as estirpes de influenza podem sofrer alterações de ano para ano.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
Adultos: 0,5 ml.

População pediátrica

Crianças a partir dos 6 meses de idade: 0,5 ml.

Em crianças com idade <9 anos, que não tenham sido previamente vacinadas contra a gripe, deve ser administrada uma segunda dose após um intervalo de pelo menos 4 semanas.

Crianças com idade inferior a 6 meses: a segurança e eficácia de Fluarix Tetra em crianças com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração
A imunização deve ser realizada através de uma injeção por via intramuscular.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou aos componentes que podem estar presentes em quantidades residuais, tais como ovos (ovalbumina, proteínas de galinha), formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio.

A imunização terá que ser adiada em indivíduos com doença febril ou infeção aguda.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

É uma boa prática clínica antes da vacinação rever a história clínica (especialmente relacionada com administração de vacinas e possível ocorrência de acontecimentos indesejáveis) e uma avaliação clínica.

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve sempre dispor-se de supervisão clínica e de tratamento médico adequado para utilização imediata, caso ocorra um acontecimento anafilático após a administração da vacina.
A resposta de anticorpos em doentes com imunossupressão endógena ou iatrogénica pode ser insuficiente.

Fluarix Tetra não é efetivo contra todas as estirpes do vírus influenza possíveis. Fluarix Tetra destina-se a conferir proteção contra as estirpes do vírus que constituem a vacina e estirpes estreitamente relacionadas.

Tal como com todas as vacinas, pode não ser induzida uma proteção imunológica em todos os indivíduos vacinados.

Fluarix Tetra não pode ser administrado por via intravascular, em circunstância alguma.

Tal como em todas as vacinas administradas por via intramuscular, Fluarix Tetra deve ser administrado com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro problema de coagulação uma vez podem ocorrer hemorragias no seguimento da administração por via intramuscular nestes indivíduos.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes, como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

Interferência com as análises serológicas
Ver secção 4.5.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém potássio, menos do que 1 mmol (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de potássio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fluarix Tetra pode ser administrado concomitantemente com as vacinas pneumocócica polissacárida em indivíduos a partir dos 50 anos de idade (ver secção 5.1).

Fluarix Tetra pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra herpes zoster com adjuvante (Shingrix) (ver secção 5.1).

Se Fluarix Tetra for administrado ao mesmo tempo que outra vacina injetável, estas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

A frequência de dor no local de injeção notificada em indivíduos em que já foi administrada a vacina inativada quadrivalente contra a gripe (Fluarix Tetra) e a vacina pneumocócica 23-valente polissacárida (PPV23) é semelhante ao observado com a vacina PPV23, e superior comparativamente com a vacina Fluarix Tetra isolada.
A incidência de fadiga, dores de cabeça, mialgia, artralgia, sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vómitos, diarreia e/ou dor abdominal), e arrepios notificados em indivíduos vacinados concomitantemente com Fluarix Tetra e Shingrix é superior em comparação com a vacina Fluarix Tetra isolada.

Após a vacinação contra a gripe, foram observados resultados falsos positivos em análises serológicas utilizando métodos ELISA para deteção de anticorpos contra VIH-1, Hepatite C e especialmente VHTL-1. A técnica de Western Blot clarifica os resultados dos testes de ELISA falsos positivos. As reações transitórias de falsos positivos poderão dever-se às IgM induzidas pela vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
As vacinas contra a gripe inativadas podem ser administradas em todas as fases da gravidez. Está disponível mais informação de segurança para o segundo e terceiro trimestre de gravidez, comparativamente ao primeiro trimestre. Contudo, os dados da administração de vacinas contra a gripe inativadas a nível mundial não indicam que a vacina tenha efeitos nefastos fetais e maternais atribuídos à vacina.

Amamentação
Fluarix Tetra pode ser administrado durante a amamentação.

Fertilidade
Não está disponível informação sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fluarix Tetra sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ensaios Clínicos

Resumo do perfil de segurança

Em todos os grupos etários, a reação adversa local notificada mais frequentemente após a vacinação foi a dor no local de injeção (15,6 % a 40,9 %).

Em adultos com idade superior ou igual a 18 anos, as reações adversas gerais notificadas com mais frequência após a vacinação foram a fadiga (11,1 %), cefaleias (9,2 %) e mialgias (11,8 %).

Em indivíduos com idades entre os 6 e os 17 anos, reações adversas gerais notificadas com mais frequência após a vacinação foram a fadiga (12,6 %), mialgias (10,9 %) e cefaleias (8,0 %).

Em indivíduos com idades entre os 3 e os 5 anos, reações adversas gerais notificadas com mais frequência após a vacinação foram sonolência (9,8 %) e irritabilidade (11,3 %).

Em indivíduos com idades entre os 6 meses e os 3 anos, as reações adversas gerais notificadas com mais frequência após a vacinação foram irritabilidade/agitação (14,9 %) e perda de apetite (12,9 %).

Lista em formato tabelar das reações adversas
As reações adversas notificadas para Fluarix Tetra nos diferentes grupos etários estão listados por dose de acordo com as seguintes frequências:

Muito frequentes (≥1/10)
Frequentes (≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)
Raros (≥1/10.000, <1/1.000)
Muito raros (<1/10.000)

Adultos

Um estudo clínico com Fluarix Tetra realizado em adultos avaliou a incidência de reações adversas em indivíduos com idade ≥ 18 anos aos quais foi administrada uma dose de Fluarix Tetra (N=3.036) ou Fluarix (vacina contra a gripe trivalente) (N=1.010).

Foram notificadas as seguintes reações adversas por dose:

Classes de sistemas de órgãos	**Frequência**	**Reações Adversas**
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias
	Pouco frequente	Tonturas[1]
Doenças gastrointestinais	Frequente	Sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vómitos, diarreia e/ou dor abdominal)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Sudação[2]

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequente	Mialgia
	Frequente	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Dor no local de injeção, fadiga
	Frequente	Vermelhidão no local de injeção, inchaço no local de injeção, arrepios, febre, endurecimento do local de injeção[2]
	Pouco frequente	Hematoma no local de injeção[1], prurido no local de injeção[1]

[1]Descrito como reação adversa não solicitada
[2]Descrito em anteriores ensaios clínicos para Fluarix

Crianças com idades entre os 6 meses aos < 18 anos

Dois ensaios clínicos avaliaram a reactogenecidade e segurança de Fluarix Tetra em crianças às quais foram administradas pelo menos uma dose de Fluarix Tetra ou uma vacina de controlo.

Um estudo realizado em crianças dos 3 aos < 18 anos de idade às quais foi administrado Fluarix Tetra (N = 915) ou Fluarix (N=912). O segundo estudo realizado em crianças dos 6 aos < 36 meses de idade que às quais foi administrado Fluarix Tetra (N=6.006) ou uma vacina de controlo não-influenza (N=6.012) (ver secção 5.1).

Foram notificadas as seguintes reações adversas por dose:

Classes de sistemas de órgãos	**Reações adversas**	**Frequência**		
		6 aos < 36 (meses)	**3 aos < 6 (anos)**	**6 aos < 18 (anos)**
Doenças do metabolismo e da nutrição	Perda de apetite	Muito frequentes	Frequentes	N/A
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade/Agitação	Muito frequentes	Muito frequentes	N/A
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Muito frequentes	Frequentes	N/A
	Cefaleias	N/A	N/A	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, diarreia, vómitos e/ou dor abdominal	N/A	N/A	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea[1]	N/N	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	N/A	N/A	Muito frequentes
	Artralgia	N/A	N/A	Frequentes
Perturbações gerais e alterações	Febre (≥ 38,0 °C	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Fadiga	N/A	N/A	Muito frequentes

no local de administração	Dor no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Vermelhidão no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Inchaço no local de injeção	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tremores	N/A	N/A	Frequentes
	Prurido no local de injeção[1]	N/N	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Endurecimento do local de injeção[2]	N/A	Frequentes	Frequentes

N/A = Não solicitado neste grupo etário
N/N = Não notificado
[1]Notificado como reação adversa não solicitada
[2]Notificado em anteriores ensaios clínicos para Fluarix

Informação de pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram observadas para Fluarix e/ou Fluarix Tetra durante a farmacovigilância pós-comercialização[1].

Classes de sistemas de órgãos	**Frequência**	**Eventos Adversos**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Linfadenopatia transitória
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas)
Doenças do sistema nervoso	Raros	Nevrite, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré[2]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Urticária, prurido, eritema, angiodema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raros	Doença semelhante à gripe, mal-estar

[1]Três das estirpes do vírus influenza incluído na vacina Fluarix estão incluídas em Fluarix Tetra
[2]Notificações espontâneas de síndrome de Guillain-Barré foram recebidas após a vacinação com Fluarix e Fluarix Tetra; no entanto, não foi estabelecida uma associação causal entre a vacinação e a síndrome de Guillain-Barré.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

É improvável que a sobredosagem tenha qualquer efeito adverso.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.1 Vacinas (simples ou conjugadas), código ATC: J07 BB 02

Mecanismo de Ação
Fluarix Tetra confere imunização ativa contra quatro estirpes do vírus da gripe (dois subtipos A e duas linhagens B) incluídos na vacina.

Flaurix Tetra induz anticorpos humorais contra a hemoglutinina. Estes anticorpos neutralizam vírus da gripe.

Níveis específicos de títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação (HI) após a vacinação com vacinas do vírus influenza inativado não foram correlacionados com a proteção da doença da gripe, mas os títulos em anticorpos HI foram usados como avaliadores da atividade da vacina. Em alguns estudos de carga (challenge) realizados em seres humanos, os títulos de anticorpos HI de ≥ 1:40 foi associado com a proteção contra a doença da gripe até 50 % dos indivíduos.

Efeitos farmacodinâmicos
Eficácia em crianças entre os 6 e os 35 meses de idade:
A eficácia de Fluarix Tetra foi avaliada num estudo clínico D-QIV-004, com aleatorização, cego para o observador, com uma vacina sem vírus influenza como controlo, realizado durante as épocas sazonais da gripe de 2011 a 2014. Os indivíduos saudáveis entre os 6 e os 35 meses foram distribuídos com aleatorização (1:1) para administrar Fluarix Tetra (N=6.006) ou uma vacina sem o vírus influenza de controlo (N=6.012). Foi administrada 1 dose (em caso de história de vacinação contra a gripe) ou 2 doses, aproximadamente com 28 dias de intervalo.

A eficácia de Fluarix Tetra foi avaliada para a prevenção da doença pelo vírus influenza A e/ou B (moderado a grave e de qualquer gravidade) confirmado por transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) devido a qualquer estirpe de influenza sazonal. Com início duas semanas após a vacinação e até ao final da época sazonal da gripe (aproximadamente 6 meses depois), foram recolhidos esfregaços nasais após um acontecimento tipo gripe, e analisados para gripe A e/ou B por RT-PCR. Todos as amostras positivas de RT-PCR foram posteriormente analisadas quanto à viabilidade em cultura de células e, para determinar se as estirpes virais correspondiam às incluídas na vacina.

Fluarix Tetra cumpriu os critérios pré-definidos para os objetivos primários e secundários de eficácia da vacina, apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Fluarix Tetra: Taxas de ataque e eficácia da vacina em crianças entre os 6-35 meses de idade (coorte ATP (de acordo com o protocolo) para eficácia – até ao tempo do acontecimento)

	Fluarix Tetra			**Comparador ativo[1]**			**Eficácia da vacina**	
	N[2]	**n[3]**	**Taxa de ataque (n/N) (%)**	**N[2]**	**n[3]**	**Taxa de ataque (n/N) (%)**	**%**	**IC**
Gripe de qualquer gravidade[6]								
Confirmação por RT-PCR	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8[4]
Confirmação por cultura	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6[5]
Culturas confirmando a correspondência entre as estirpes da vacina	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0[5]
Gripe moderada a grave[7]								
Confirmação por RT-PCR	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3[4]
Confirmação por cultura	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2[5]
Culturas confirmando as correspondência entre as estirpes da vacina	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6[5]
Doença das vias respiratórias inferiories confirmada por RT-PCR	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0[5]
Otite média aguda confirmada por RT PCR	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8[5]

IC: Intervalo de confiança

[1]Crianças que administraram a vacina de controlo sem vírus influenza adequado à idade
[2]Número de indivíduos incluídos no corte ATP para a eficácia – até ao tempo de acontecimento. Este corte incluiu indivíduos que cumpriram todos os critérios de elegibilidade, que foram seguidos para a eficácia e cumpriram com o protocolo do estudo até ao episódio.
[3]Número de indivíduos que notificaram pelo menos um caso durante o período de referência
[4]Intervalo de confiança bilateral 97.5 %
[5]Intervalo de confiança bilateral 95 %
[6] Doença da gripe com qualquer gravidade foi definida como um episódio de doença semelhante à gripe (ILI, i.e. febre ≥ 38 °C, com qualquer um dos seguintes: tosse, corrimento nasal, congestão nasal ou dificuldade respiratória) ou uma consequência da infeção pelo vírus influenza [otite média aguda (OMA) ou doença das vias respiratórias inferiores (DRR)].
[7] Gripe moderada a grave era um subgrupo de qualquer doença da gripe, com qualquer um dos seguintes: febre > 39 °C, OMA diagnosticada pelo médico, infeção do trato respiratório inferior diagnosticada pelo médico, complicações extrapulmonares graves diagnosticadas pelo médico, hospitalizações na unidade de cuidados intensivos ou necessidade de suplemento de oxigénio por mais de 8 horas.

Foram realizadas análises exploratórias ao Coorte Vacinado Total incluindo 12.018 indivíduos (N=6,006 para Fluarix Tetra, N=6.012 para o controlo). Fluarix Tetra foi eficaz na prevenção da gripe moderada a grave causada por cada uma das 4 estirpes (Tabela 2), até quando não existia correspondência significativa do antigénio com 2 das estirpes da vacina (A/H3N2 e B/Victoria).

Tabela 2: Fluarix Tetra: Taxa de ataque e eficácia da vacina para a doença moderada a grave pelos subtipos Influenza A e linhagens de Influenza B confirmada por RT-PCR em crianças entre os 6-35 meses de idade (Coorte Vacinado Total)

	Fluarix Tetra			**Comparador ativo[1]**			**Eficácia da vacina**	
Estirpes	**N[2]**	**n[3]**	**Taxa de ataque (n/N) (%)**	**N[2]**	**n[3]**	**Taxa de ataque (n/N) (%)**	**%**	**IC 95 %**
A								
H1N1[4]	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2[5]	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria[6]	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata[7]	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

IC: Intervalo de confiança
[1]Lactentes que administraram a vacina de controlo sem vírus influenza adequada à idade
[2]Número de indivíduos incluídos no Coorte Vacinado Total

[3]Número de indivíduos que notificaram pelo menos um caso durante o período de referência
[4] to 7Proporção de estirpes de antigénio com correspondência foi de 84,8 %, 2,6 %, 14,3 % e 66,6 %, para A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, e B/Yamagata, respetivamente.

Adicionalmente, para os casos confirmados com gripe de qualquer gravidade por RT-PCR, Fluarix Tetra reduziu o risco de deslocações ao clinico de geral em 47 % (Risco Relativo (RR): 0,53 [IC 95 %: 0,46; 0,61], i.e., 310 versus 583 visitas) e em deslocações à emergência médica em 79 % (RR: 0,21 [IC 95 %: 0,09; 0,47], i.e., 7 versus 33 visitas). A utilização de antibióticos foi reduzida em 50 % (RR: 0,50 [IC 95 %: 0,42; 0,60], i.e., 172 versus 341 indivíduos).

Eficácia em adultos com idades entre os 18-64 anos
Um estudo clínico realizado em mais de 7.600 indivíduos na República Checa e Finlândia avaliou a eficácia de Fluarix na prevenção de casos de Influenza A e/ou Influenza B confirmadas por cultura para a vacina com estirpes com correspondência por antigénios.

Os indivíduos foram monitorizados quanto à doença semelhante à gripe para confirmação através de culturas (ver tabela 3 para resultados). A doença semelhante à gripe foi definida com pelo menos um sintoma geral (febre ≥ 37,8° C e/ou mialgia) e pelo menos um sintoma respiratório (tosse e/ou dor de garganta).

Tabela 3: Taxa de ataque e eficácia da vacina contra doenças associadas com evidência de infeção por Influenza A ou Influenza B em adultos entre os 18 e os 64 anos de idade (Coort Vacinado Total)

			Taxa de Ataque (n/N) [1]	**Eficácia da Vacina (IC 95%2)**		
	N	**n**	**%**	**%**	**LM[3]**	**UL[4]**
Correspondência por Antigénios, gripe confirmada por cultura[5]						
Fluarix	5.103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2.549	74	2,9	-	-	-
Todas as gripes confirmada por cultura (Correspondência, Não correspondência e Não tipificados)[6]						
Fluarix	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2.549	82	3,2	-	-	-

[1]n/N: número de casos/total de indivíduos
[2]IC: Intervalo de confiança
[3]LM: Limite mínimo
[4]UL: Limite máximo
Não existiu correspondência da vacina com os casos confirmados por cultura das estirpes de A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ou B/Malaysia/2506/2004 com Fluarix ou placebo
[6]Dos 22 casos adicionais, 18 não tinham correspondência e 4 eram não tipificados; 15 dos 22 casos foram A (H3N2) (11 casos com Fluarix e 4 casos com placebo).

Neste estudo, a imunogenicidade foi também avaliada.

Tabela 4: GMT após a vacinação e taxa de seroconversão

Adultos dos 18 anos aos 64 anos de idade	**Fluarix[1]** **N=291**
	GMT (IC 95 %)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Taxa de Seroconversão (IC 95 %)
A/H1N1	76,3 % (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9 % (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2 % (80,6;89,1)

IC: Intervalo de confiança
[1]contendo A/H1N1, A/H3N2 e B (linhagem Victoria)

A taxa de seroproteção após a vacinação foi de 97,6 % contra A/H1N1, 86,9 % contra A/H3N2 e 96,2 % contra B (Victoria).

Imunogenicidade em crianças e adultos:
A imunogenicidade de Fluarix Tetra foi avaliada em termos de títulos de anticorpos médio geométrico (Geometric Mean Titre - GMT) de HI ao dia 28 após a última dose (crianças) ou ao dia 21 (adultos) e taxa de seroconversão por HI (aumento de 4 vezes no título recíproco ou alteração de indetetável [< 10] para um título recíproco de ≥ 40).

No estudo D-QIV-004 (crianças entre 6-35 meses de idade), a avaliação foi realizada no sub-coorte de 1.332 crianças (753 no grupo de Fluarix Tetra e 579 no grupo controlo). Os resultados são apresentados na Tabela 5.

O efeito do esquema de 2 doses da primo-imunização em D-QIV-004 foi estimado através da avaliação da resposta imunitária após um ano da revacinação com uma dose de Fluarix Tetra no estudo D-QIV-009. Este estudo demonstra que 7 dias após a vacinação, a memória imunológica em crianças dos 6 aos 35 meses de idade conferiu para todas as estirpes de vacina.

A não-inferioridade imunogénica de Fluarix Tetra foi avaliada versus Fluarix em crianças no estudo D-QIV-003 (aproximadamente 900 crianças de 3 a < 18 anos de idade em cada grupo de tratamento que administraram uma ou duas doses de qualquer vacina) e adultos no estudo D-QIV-008 (aproximadamente 1800 indivíduos com 18 anos de idade ou mais que administram uma dose de Fluarix Tetra, e aproximadamente 600 indivíduos que administram uma dose de Fluarix). Em ambos os estudos, Fluarix Tetra conferiu uma resposta imunológica contra as três estirpes comuns que não foi inferior Fluarix e uma resposta imunológica superior contra a estirpe B adicional incluída em Fluarix Tetra. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluarix Tetra: GMT após a vacinação e taxa de seroconversão (SCR) em crianças (6-35 meses; 3 a < 18 anos) e adultos com ou mais de 18 anos (De acordo com o Protocolo Coorte)

Crianças dos 6 aos 35 meses de idade (D-QIV-004)				
	Fluarix Tetra		**Controlo[1]**	
	N=750-753	**N'=742-746**	**N=578-579**	**N'=566-568**
	GMT[2] (IC 95 %)	Taxa de seroconversão[2] (IC 95 %)	GMT[2] (IC 95 %)	Taxa de seroconversão[2] (IC 95 %)
A/H1N1	165,3 (148,6;183,8)	80,2 % (77,2;83,0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5 % (2,2;5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1;146,5)	68,8 % (65,3;72,1)	14,7 (12,9;16,7)	4,2 % (2,7;6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3;104,1)	69,3 % (65,8;72,6)	9,2 (8,4;10,1)	0,9 % (0,3;2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1;133,8)	81,2 % (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3 % (1,2;3,9)
Crianças de 3 aos < 18 anos (D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		**Fluarix[3]**	
	N=791	**N'=790**	**N=818**	**N'=818**
	GMT (IC 95 %)	Taxa de seroconversão (IC 95 %)	GMT (IC 95 %)	Taxa de seroconversão (IC 95 %)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4 % (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9 % (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3 % (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7 % (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0 % (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5 % (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5 % (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0 % (33,7;40,5)
Adultos com ou mais de 18 anos (D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		**Fluarix[3]**	
	N=1.809	**N'=1.801**	**N=608**	**N'=605**
	GMT (IC 95 %)	Taxa de seroconversão (IC 95 %)	GMT (IC 95 %)	Taxa de seroconversão (IC 95 %)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5 % (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2 % (73,6;80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5 % (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8 % (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1 % (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3;631,6)	61,7 % (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6 % (41,6;49,7)

IC: Intervalo de confiança
N = Número de indivíduos com resultados disponíveis após a vacinação (para GMT)
N' = Número de indivíduos com resultados disponíveis de pré e pós vacinação (para SCR)
[1]vacina sem influenza de controlo
[2]resultados sub-coorte da imunogenicidade

[3] Estirpe B (Yamagata) não foi incluída na Fluarix

Administração concomitante com vacinas pneumocócicas polissacáridas
No estudo clínico D-QIV-010 envolvendo 356 adultos com ≥ 50 anos de idade com risco de complicações da doença da gripe e pneumocócica, os indivíduos administraram Fluarix Tetra e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (PPV23) quer concomitantemente ou isoladamente. Para todas as quatro estirpes da vacina Fluarix Tetra e os seis serotipos do pneumococo (1, 3, 4, 7F, 14, e 19A) na vacina do PPV23 avaliados na análise primária pré-específica, a resposta imunológica não foi inferior entre os dois grupos de tratamento. Baseado na análise descritiva dos seis serotipos adicionais da vacina pneumocócica (5, 6B, 9V, 18C, 19F e 23F), a resposta imunológica foi comparável entre os grupos, com 91,7 % a 100 % e 90,7 % a 100 % de indivíduos obtendo níveis de anticorpos seroprotetores contra estes serotipos nos grupos de administração isolada ou concomitante, respetivamente.

Administração concomitante com a vacina contra herpes zoster com adjuvante (Shingrix)
No estudo clínico Zoster-004, 828 adultos ≥ 50 anos de idade foram aleatorizados para serem administrarem 2 doses de Shingrix com 2 meses de intervalo, administradas concomitantemente na primeira dose (N=413) ou não concomitantemente (N=415) com uma dose de Fluarix Tetra. As respostas em anticorpos para cada vacina foram semelhantes, sejam administradas concomitantemente ou não concomitantemente. Adicionalmente, foi demonstrada a não inferioridade imunológica entre a administração concomitante e não concomitante para todas as quatro estirpes incluídas em Fluarix Tetra em termos de GMTs de anticorpos de HI.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade aguda, tolerância local, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento e farmacologia de segurança.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Fosfato dissódico dodeca-hidratado
Di-hidrogenofosfato de potássio
Cloreto de potássio
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Hidrogenossuccinato de α-tocoferilo
Polissorbato 80
Octoxinol 10
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

1 ano

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ºC - 8 ºC).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão injetável em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com travão no êmbolo (borracha butílica) e uma tampa de borracha na extremidade da seringa.

A extremidade da tampa e o travão de borracha do êmbolo da seringa pré-cheia são feitas de borracha sintética.

Embalagens de 1 e 10, com ou sem agulhas.

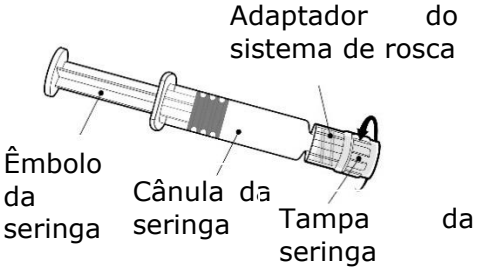
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

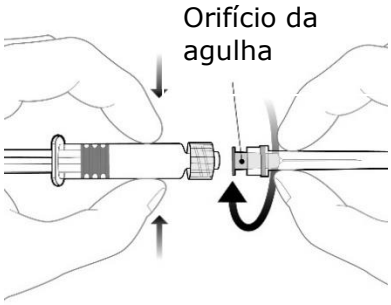
Agitar antes de usar. Inspecionar visualmente antes da administração.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Eliminação
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque - Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5751078 no INFARMED, I.P.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de maio de 2018.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25 março de 2024