

# **VAXIGRIP®**

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

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Suspensão Injetável**

**1 dose de 0,5 mL**

## VAXIGRIP®

vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

CEPAS 2026 – Hemisfério Sul

### APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável.

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

**USO INTRAMUSCULAR ou SUBCUTÂNEA PROFUNDA**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES**

### COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém uma dose de 0,5 mL da vacina:

Componente	Quantidade (por dose de 0,5 mL)
Cepas de vírus influenza fragmentado e inativadas para 2026: <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09 - cepa análoga (A/Switzerland/6849/2025, IVR-278)</li> <li>- A/Singapore/GP20238/2024 (H3N2) - cepa análoga (A/Singapore/GP20238/2024, IVR-277)</li> <li>- B/Austria/1359417/2021 - cepa análoga (B/Michigan/01/2021, tipo selvagem)</li> </ul>	15 microgramas de hemaglutinina para cada cepa
Solução tampão*	q.s.p. 0,5 mL

\*Composição da solução salina tamponada por fosfato (PBS) a pH 7,2: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis

Sem adição de adjuvante ou conservante.

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

## 1. INDICAÇÕES

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

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

## 2. RESULTADOS DE EFICACIA

Os dados de eficácia para VAXIGRIP estão disponíveis em mulheres grávidas e em lactentes com menos de 6 meses de idade nascidos de mulheres grávidas vacinadas (proteção passiva).

Em crianças de 6 a 35 meses de idade e de 3 a 8 anos de idade (imunização ativa) a eficácia da VAXIGRIP baseia-se na extrapolação da eficácia da VAXIGRIP TETRA.

Não há dados de eficácia disponíveis para VAXIGRIP em crianças e adolescentes de 6 meses a 17 anos de idade, em adultos e em idosos.

### • Mulheres grávidas

Nos estudos clínicos randomizados, controlados, fase IV, realizados em Mali, Nepal e África do Sul, aproximadamente 5.000 mulheres grávidas receberam VAXIGRIP e aproximadamente 5.000 mulheres grávidas receberam placebo ou vacina de controle (vacina conjugada meningocócica quadrivalente) durante o segundo ou

terceiro trimestre da gravidez. A eficácia da vacina contra influenza, confirmada em laboratório em mulheres grávidas, foi avaliada como um desfecho secundário em três estudos.

Os estudos realizados em Mali e África do Sul demonstraram a eficácia de VAXIGRIP para a prevenção da gripe em mulheres grávidas (durante a gravidez e aproximadamente 6 meses após o parto) após a vacinação durante estes trimestres de gravidez (ver Tabela 1).

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

**Tabela 1 – Taxa de Ataques à Gripe e eficácia de VAXIGRIP contra a gripe confirmada em laboratório em mulheres grávidas**

	Taxa de Ataque à Gripe (Qualquer tipo de influenza A ou B) % (n / n)		VAXIGRIP % Eficácia (95% IC)
	TIV	Controle *	
Mali	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2 a 85,8)
	TIV	Placebo	
África do Sul	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5 a 71,2)

\* Vacina meningocócica

N: Número de mulheres grávidas incluídas na análise

n: número de indivíduos com influenza confirmada laboratorialmente

IC: intervalo de confiança

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

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

A eficácia em bebês de mulheres que receberam uma dose única de 0,5 ml de VAXIGRIP durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez foi demonstrado em estudos clínicos. A eficácia de VAXIGRIP em lactantes após a vacinação de mulheres grávidas durante o primeiro trimestre não foi estudada nesses estudos. No entanto, a vacinação contra influenza durante o primeiro trimestre não deve ser adiada.

Nos estudos clínicos randomizados, controlados, de fase IV conduzidos em Mali, Nepal e África do Sul, a eficácia de VAXIGRIP para a prevenção da influenza em bebês com menos de 6 meses de idade após a vacinação de mulheres durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez foi confirmada (consulte a Tabela 2). Mulheres em seu primeiro trimestre de gravidez não foram incluídas nesses estudos; portanto, a eficácia de VAXIGRIP em bebês nascidos de mães vacinadas durante o primeiro trimestre não pôde ser avaliada.

Nesses estudos, 4.530 de 4.898 (92%) bebês nascidos de mulheres grávidas que receberam VAXIGRIP e 4.532 de 4.868 (93%) bebês nascidos de mulheres grávidas que receberam placebo ou vacina controle (vacina meningocócica conjugada quadrivalente) foram acompanhados até aproximadamente 6 meses de idade.

**Tabela 2 – Taxas de ataque à gripe e eficácia do VAXIGRIP contra gripe laboratorialmente confirmada em bebês após a vacinação em mulheres grávidas**

	Taxa de crise de gripe (qualquer tipo de influenza A ou B) % (n/N)		VAXIGRIP % Eficácia (IC 95%)
	TIV	Controle*	

<b>Mali</b>	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6 a 57,8)
	<b>TIV</b>	<b>Placebo</b>	
<b>Nepal</b>	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5 a 48)
<b>África do Sul</b>	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6 a 70,4)

\* Vacina meningocócica

N: Número de bebês incluídos na análise

n: número de participantes com influenza confirmada por exame laboratorial

IC: Intervalo de confiança

Os dados de eficácia indicam uma proteção decrescente dos bebês nascidos de mães vacinadas em tempo após o nascimento.

No estudo conduzido na África do Sul, a eficácia da vacina foi maior entre crianças com 8 semanas de idade ou menos (85,8% [IC 95%, 38,3 a 98,4]) e diminuiu ao longo do tempo; a eficácia da vacina foi de 25,5% (IC 95%, - 67,9 a 67,8) para lactentes com > 8 a 16 semanas de idade e 30,4% (IC de 95%, -154,9 a 82,6) para lactentes com > 16 a 24 semanas de idade.

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

A prevenção da doença influenza só pode ser esperada se o(s) bebê(s) forem expostos a cepas incluídas na vacina administrada à mãe.

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

Um estudo randomizado controlado por placebo foi conduzido em 4 regiões (África, Ásia, América Latina e Europa) em 4 estações de gripe (Hemisfério Sul 2014, Hemisfério Norte 2014-2015, Hemisfério Sul 2015, Hemisfério Norte 2015-2016), em mais de 5.400 crianças de 6 a 35 meses de idade que receberam duas doses (0,5 ml) de VAXIGRIP TETRA (N=2722), ou placebo (NaCl 0,9%) (N = 2.717) com intervalo de 28 dias para avaliar VAXIGRIP TETRA, eficácia para a prevenção da doença influenza confirmada por exame laboratorial causada por qualquer cepa A e/ou B e causada por cepas semelhantes à vacina (conforme determinado por sequenciamento).

Gripe confirmada laboratorialmente foi definida como doença semelhante à gripe (“Influenza-like illness” (ILI)) [ocorrência de febre  $\geq$  38°C (que dura pelo menos 24 horas) concomitantemente com pelo menos um dos seguintes sintomas: tosse, congestão nasal, rinorreia, faringite, otite, vômito ou diarreia] confirmada por exame laboratorial por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) e/ou cultura viral.

**Tabela 3 – Taxas de ataque à gripe e Eficácia de VAXIGRIP TETRA contra a gripe laboratorialmente confirmada em crianças de 6 a 35 meses de idade**

	<b>VAXIGRIP TETRA (N = 2.584)</b>		<b>Placebo (N = 2.591)</b>		<b>Eficácia</b>
	<b>n</b>	<b>Taxa de ataque à gripe (%)</b>	<b>n</b>	<b>Taxa de ataque à gripe (%)</b>	<b>% (IC 95% bilateral)</b>
<b>Gripe confirmada laboratorialmente causada por:</b>					
<b>- Qualquer tipo de influenza A ou B</b>	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
<b>- Cepas virais semelhantes às contidas na vacina</b>	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Número de crianças analisadas (conjunto completo)

n: número de participantes que preenchem o item listado

IC: Intervalo de confiança

Além disso, uma análise complementar predefinida mostrou que VAXIGRIP TETRA, prevenindo 56,6% (IC 95%: 37,0; 70,5) de gripe grave confirmada laboratorialmente devido a qualquer cepa e 71,7% (IC 95%: 43,7; 86,9) de gripe grave confirmada laboratorialmente devido a cepas semelhantes à vacina. Além disso, os participantes que receberam VAXIGRIP TETRA, tinham 59,2% (IC 95%: 44,4; 70,4) menos probabilidade de apresentar uma gripe clinicamente atendida do que os participantes que receberam placebo.

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

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

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

Com base nas respostas imunes de VAXIGRIP TETRA, observadas em crianças de 3 a 8 anos de idade, espera-se que a eficácia de VAXIGRIP TETRA, nesta população seja pelo menos semelhante à eficácia observada em crianças de 6 a 35 meses de idade (ver seção acima “Crianças de 6 a 35 meses de idade” e seção abaixo “Imunogenicidade”)

### **Imunogenicidade**

Estudos clínicos realizados em adultos de 18 a 60 anos de idade, em idosos com mais de 60 anos de idade, em crianças de 3 a 8 anos de idade e de 6 a 35 meses de idade descreveram a resposta imune de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA para IHA (inibição da hemaglutinina) Média geométrica do título de anticorpos (MGT) no Dia 21 (para adultos) e no Dia 28 (para crianças), Taxa de soroconversão de IHA (aumento de 4 vezes no título recíproco ou alteração de indetectável [ $<$  10] para um título recíproco  $\geq$  40), e RMGT IHA (títulos pós/pré-vacinação).

Um estudo clínico realizado em adultos de 18 a 60 anos de idade e em crianças de 9 a 17 anos de idade descreveu a resposta imune de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA para IHA MGT no Dia 21. Outro estudo clínico realizado em crianças de 9 a 17 anos de idade descreveu apenas a resposta imune de VAXIGRIP TETRA.

Um estudo clínico realizado em mulheres grávidas descreveu a resposta imune de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA para IHA MGT no Dia 21, taxa de soroconversão de IHA e IHA RMGT após uma dose administrada durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez. Neste estudo, a transferência transplacentária foi avaliada usando MGTs de IHA do sangue materno, do sangue do cordão umbilical e da proporção sangue do cordão umbilical/sangue materno, no momento do parto.

VAXIGRIP induziu uma resposta imune significativa às três cepas de influenza contidas na vacina.

Em crianças a partir de 3 anos de idade, em adultos, incluindo mulheres grávidas e idosos, VAXIGRIP foi tão imunogênico quanto VAXIGRIP TETRA para as cepas em comum.

A persistência de anticorpos foi avaliada em adultos, idosos e crianças de 6 a 35 meses de idade. A duração da imunidade induzida pós-vacinação durou pelo menos 12 meses.

### **Adultos e idosos**

Um estudo randomizado, com controle ativo e de não inferioridade foi conduzido na França, Alemanha, Bélgica e Polônia para avaliar a imunogenicidade de VAXIGRIP TETRA em comparação com VAXIGRIP. Um total de 1.114 adultos de 18 a 60 anos de idade e 1.111 idosos com mais de 60 anos de idade foram randomizados para receber uma dose de VAXIGRIP [uma de duas formulações, cada uma contendo uma cepa B que corresponde a uma das duas cepas B em VAXIGRIP TETRA (uma cepa B da linhagem Yamagata e uma cepa B da linhagem Victoria)] ou uma dose de VAXIGRIP TETRA.

A imunogenicidade de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA foi avaliada 21 dias após a injeção pelo método de inibição da hemaglutinação (IHA) em todos os participantes (278 adultos de 18 a 60 anos de idade para VAXIGRIP, 832 para VAXIGRIP TETRA e 275 idosos acima de 60 anos para VAXIGRIP, 831 para VAXIGRIP TETRA) e pelo método de soroneutralização (SN) em subconjuntos de participantes (100 adultos de 18 a 60 anos de idade para VAXIGRIP, 150 para VAXIGRIP TETRA e 98 idosos acima de 60 anos de idade para VAXIGRIP, 150 para VAXIGRIP TETRA).

Os resultados de imunogenicidade em adultos de 18 a 60 anos de idade e em idosos com mais de 60 anos de idade são apresentados nas tabelas 4 e 5 e nas tabelas 6 e 7, respectivamente.

**Tabela 4 – Resultados de imunogenicidade pelo método de IHA em adultos de 18 a 60 anos, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA**

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

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

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de confiança

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

(b) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)

(c) O grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciado, N = 278

(d) N = 833 para o grupo QIV

(e) SC: Soroconversão ou aumento significativo: para participantes com título pré-vacinação < 10 (1/dil), proporção de participantes com título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para participantes com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de participantes com aumento ≥ 4 vezes do título pré-vacinação para o pós-vacinação

(f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

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

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=50	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=50	QIV N=150
<b>MGT (IC 95%)</b>			
A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup>	3076 (2308; 4100)		3540 (2997; 4183)
A (H3N2) <sup>(c)</sup>	307 (239; 395)		215 (182; 254)
B (Victoria)	1269 (875; 1841)	-	1143 (952; 1373)
B (Yamagata)	-	1680 (1164; 2423)	1825 (1463; 2277)

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=50	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=50	QIV N=150
	<b>n(%) de elevação ≥4 vezes <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	62,0 (51,7; 71,5)		61,3 (53,0; 69,2)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	59,0 (48,7; 68,7)		47,3 (39,1; 55,6)
<b>B (Victoria)</b>	66,0 (51,2; 78,8)	-	70,0 (62,0; 77,2)
<b>B (Yamagata)</b>	-	68,0 (53,3; 80,5)	67,3 (59,2; 74,8)
	<b>RMGT (IC 95%) <sup>(f)</sup></b>		
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	12,9 (8,89; 18,8)		13,4 (9,61; 18,6)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	7,01 (5,29; 9,30)		4,6 (3,81; 5,56)
<b>B (Victoria)</b>	11,4 (7,08; 18,3)	-	11,9 (9,24; 15,2)
<b>B (Yamagata)</b>	-	8,95 (5,96; 13,4)	12,8 (9,64; 17,0)

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

MGT: Média Geométrica de Títulos

(a) TIV alternativa contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

(b) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)

(c) O grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciado, N = 98

(d) N = 150 para o grupo QIV

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

(f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

A mesma tendência que a descrita usando o método IHA foi observada usando o método SN.

**Tabela 6 - Resultados de imunogenicidade pelo método IHA em idosos acima de 60 anos de idade, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA**

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=138	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	<b>MGT (95% CI)</b>		
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	268 (228; 314)		219 (199; 241)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	410 (352; 476)		359 (329; 391)
<b>B (Victoria)</b>	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	<b>SC % (95% IC) <sup>(e)</sup></b>		
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	50.2 (44.1; 56.2)		45.6 (42.1; 49.0)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	48.5 (42.5; 54.6)		47.5 (44.1; 51.0)
<b>B (Victoria)</b>	43.5 (35.1; 52.2)	-	45.2 (41.8; 48.7)
<b>B (Yamagata)</b>	-	38.7 (30.5; 47.4)	42.7 (39.3; 46.2)

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=138	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=137	QIV N=831
<b>RMGT (95% IC) <sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	6.03 (4.93; 7.37)		4.94 (4.46; 5.47)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	5.79 (4.74; 7.06)		5.60 (5.02; 6.24)
<b>B (Victoria)</b>	4.60 (3.50; 6.05)	-	4.61 (4.18; 5.09)
<b>B (Yamagata)</b>	-	4.11 (3.19; 5.30)	4.11 (3.73; 4.52)

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

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de confiança

(a) TIV alternativa contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

(b) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)

(c) O grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciado, N = 275

(d) N = 832 para o grupo QIV

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

(f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

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

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=49	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=49	QIV N=150
<b>MGT (95% IC)</b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	1196 (902; 1584)		988 (763; 1279)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	192 (149; 246)		179 (151; 212)
<b>B (Victoria)</b>	559 (391; 799)	-	509 (414; 625)
<b>B (Yamagata)</b>	-	523(370; 738)	572 (465; 704)
<b>n(%) de elevação ≥4 vezes <sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	52.0 (41.7; 62.2)		54.7(46.3; 62.8)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	34.7 (25.4; 45.0)		33.3 (25.9; 41.5)
<b>B (Victoria)</b>	36.7 (23.4; 51.7)	-	42.7 (34.6; 51.0)
<b>B (Yamagata)</b>	-	34.7 (21.7; 49.6)	41.6 (33.6; 50.0)
<b>RMGT (95% IC) <sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	7.76 (5.38; 11.2)		7.19 (5.59; 9.24)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	3.28 (2.57; 4.17)		3.67 (3.00; 4.50)
<b>B (Victoria)</b>	5.14 (3.34; 7.93)	-	4.46 (3.60; 5.53)
<b>B (Yamagata)</b>	-	3.84 (2.57; 5.74)	4.68 (3.67; 5.96)

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

MGT: Média Geométrica de Títulos

(a) TIV alternativa contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

(b) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)

(c) O grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciado, N = 98

(d) N = 150 para o grupo QIV

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

(f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

A mesma tendência que a descrita usando o método IHA foi observada usando o método SN.

### Mulheres grávidas e transferência transplacentária

Um estudo clínico randomizado e controlado conduzido na Finlândia em mulheres grávidas descreveu a resposta imune de VAXIGRIP e de VAXIGRIP TETRA 21 dias após a vacinação e avaliou a transferência transplacentária de anticorpos da mãe para o recém-nascido do sangue do cordão umbilical após 1 dose de VAXIGRIP ou de VAXIGRIP TETRA.

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

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

**Tabela 8 – Resultados de imunogenicidade pelo método IHA em mulheres grávidas, 21 dias pós-vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA**

Cepa de antígeno	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
<b>MGT (IC 95%)</b>		
A (H1N1)*	638 (529; 769)	525 (466; 592)
A (H3N2)*	369 (283; 483)	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	697 (569; 855)	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	-	993 (870; 1134)
<b>n (%) de elevação ≥4 vezes <sup>(a)</sup></b>		
A (H1N1)*	41,3 (31,9; 51,1)	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	62,4 (52,6; 71,5)	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	60,6 (50,7; 69,8)	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	-	59,7 (52,9; 66,3)
<b>RMGT (IC 95%) <sup>(b)</sup></b>		
A (H1N1)*	5,26 (3,66; 7,55)	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	9,23 (6,56; 13,0)	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	9,62 (6,89; 13,4)	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	-	6,26 (5,12; 7,65)

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

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de confiança

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

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

B2: B/Phuket/3073/2013-vírus semelhante (linhagem B/Yamagata): *esta cepa não foi incluída na composição TIV*.

(a) SC: Soroconversão ou aumento significativo: para participantes com título pré-vacinação < 10 (1/dil), proporção de participantes com título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para participantes com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de participantes com aumento ≥ 4 vezes do título pré-vacinação para o pós-vacinação

(b) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

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

**Tabela 9 – Avaliação descritiva de imunogenicidade pelo método IHA com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA, no momento do parto**

Cepa de antígeno	TIV ( <i>B Victoria</i> ) N=89	QIV N=178
	<b>BL03M (sangue materno) MGT (IC 95%)</b>	
A (H1N1)*	411 (332; 507)	304 (265; 349)
A (H3N2)*	186 (137; 250)	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	371 (299; 461)	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	-	547 (463; 646)
	<b>BL03B (sangue de cordão umbilical) MGT (IC 95%)</b>	
A (H1N1)*	751 (605; 932)	576 (492; 675)
A (H3N2)*	324 (232; 452)	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	608 (479; 772)	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	-	921 (772; 1099)
	<b>Transferência transplacentária: BL03B/BL03M** MGT (IC 95%)</b>	
A (H1N1)*	1,83 (1,64; 2,04)	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,75 (1,55; 1,97)	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,64 (1,46 ; 1,85)	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	-	1,69 (1,54; 1,85)

N: número de participantes com dados disponíveis para o desfecho considerado: mulheres que receberam QIV ou TIV, deram à luz pelo menos 2 semanas após a injeção e com sangue do cordão umbilical e sangue da mãe disponíveis no momento do parto.

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de confiança

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

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

B2: Vírus tipo B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata): esta cepa não foi incluída na composição TIV.

†BL03M: Amostra de sangue da mãe no parto

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

§ Se uma mãe tiver X bebês, seus valores de titulação são contados X vezes

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

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

### População pediátrica

- **Crianças de 9 a 17 anos de idade**

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

Em um total de 55 crianças de 9 a 17 anos de idade que receberam uma dose de VAXIGRIP e 429 que receberam uma dose de VAXIGRIP TETRA, a resposta imune contra as cepas contidas na vacina foi semelhante à resposta imune induzida em adultos de 18 a 60 anos de idade.

- **Crianças de 3 a 8 anos de idade**

Um estudo randomizado, com controle ativo foi conduzido na Finlândia, Polônia, México e Taiwan para avaliar a imunogenicidade de VAXIGRIP TETRA em comparação com VAXIGRIP. Um total de 1.242 crianças de 3 a 8 anos de idade foram randomizadas para receber uma ou duas doses de VAXIGRIP ou de VAXIGRIP TETRA, dependendo do histórico de vacinação contra influenza anterior.

A imunogenicidade de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA foi descrita 28 dias após o recebimento da última injeção pelo método de inibição da hemaglutinação (IHA) em todos os participantes e pelo método de soroneutralização (SN) em subconjuntos de participantes (consulte as Tabelas 10 e 11).

Crianças que receberam um cronograma de uma ou duas doses de VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA apresentaram uma resposta imune semelhante após a última dose do respectivo cronograma.

**Tabela 10 – Resultados de imunogenicidade pelo método IHA em crianças de 3 a 8 anos de idade, 28 dias após a última injeção de VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA**

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=176	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=168	QIV N=863
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	1141 (1006; 1295)		971 (896; 1052)
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	1746 (1551; 1964)		1568 (1451; 1695)
<b>B (Victoria)</b> <sup>(d)</sup>	1120 (921; 1361)	-	1050 (956; 1154)
<b>B (Yamagata)</b> <sup>(e) (f)</sup>	-	1211 (1003; 1462)	1173 (1078; 1276)
<b>SC % (IC 95%) <sup>(g)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)</sup>	65,7 (60,4; 70,7)		65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	67,7 (62,5; 72,6)		64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b> <sup>(d)</sup>	90,3 (85,0; 94,3)	-	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata)</b> <sup>(e) (f)</sup>	-	89,9 (84,3; 94,0)	88,5 (86,2; 90,6)

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=176	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=168	QIV N=863
<b>MGTR (IC 95%) <sup>(h)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)</sup></b>	7,65 (6,54; 8,95)		6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	7,61 (6,69; 9,05)		7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria) <sup>(d)</sup></b>	17,8 (14,5; 22,0)	-	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata) <sup>(e) (f)</sup></b>	-	30,4 (23,8; 38,4)	25,3 (22,8; 28,2)

N = número de participantes com dados disponíveis para o desfecho considerado

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de confiança

- (a) TIV alternativa contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)
- (b) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)
- (c) O grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciado, N = 344
- (d) N=169 para TIV (B Yamagata) grupo
- (e) N = 862 para o grupo QIV
- (f) N=175 para o grupo Vaxigrip (B Victoria)
- (g) SC: Soroconversão ou aumento significativo: para participantes com título pré-vacinação < 10 (1/dil), proporção de participantes com título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para participantes com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de participantes com aumento ≥ 4 vezes do título pré-vacinação para o pós-vacinação
- (h) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

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

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=86	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=83	QIV N=431
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	4462 (3778; 5268)		3499 (3138; 3902)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	542 (467; 629)		475 (430; 525)
<b>B (Victoria)</b>	980 (722; 1329)	-	905 (788; 1039)
<b>B (Yamagata)</b>	-	952(709; 1279)	731 (638; 838)
<b>Aumento ≥4 vezes n(%) <sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	60,9 (53,2; 68,3)		60,3(55,5; 65,0)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	52,1 (44,3; 59,8)		52,0 (47,1; 56,8)
<b>B (Victoria)</b>	89,5 (81,1; 95,1)	-	80,3 (76,2; 83,9)
<b>B (Yamagata)</b>	-	86,7 (77,5; 93,2)	84,7 (80,9; 88,0)
<b>RMGT (IC 95%) <sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	8,21 (6,37; 10,6)		8,45 (7,20; 9,92)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	5,45 (4,50; 6,61)		5,03 (4,46; 5,68)
<b>B (Victoria)</b>	15,6 (12,1; 20,1)	-	13,6 (11,9; 15,5)
<b>B (Yamagata)</b>	-	25,2 (18,1; 35,1)	19,3 (16,8; 22,1)

\*: 28 dias para participantes com preparação e 56 dias para participantes sem preparação

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

MGT: Média Geométrica de Títulos

- (a) TIV alternativa contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)
- (b) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)
- (c) O grupo TIV agrupado inclui participantes vacinados com TIV alternativa ou TIV licenciado, N = 169
- (d) N = 431 para o grupo QIV
- (e) Para participantes com título pré-vacinação < 10 (1/dil), proporção de participantes com título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para participantes com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de participantes com aumento ≥ 4 vezes do título pré-vacinação para o pós-vacinação
- (f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

- **Crianças de 6 a 35 meses de idade**

Além da VAXIGRIP TETRA, no estudo clínico conduzido em crianças de 6 a 35 meses de idade, a imunogenicidade de duas doses de 0,5 ml de VAXIGRIP (N = 369) e duas doses de 0,5 ml de VAXIGRIP TETRA (N = 341) foi descrita 28 dias após o recebimento da última injeção pelo método de inibição da hemaglutinação (IHA) em crianças de 6 a 35 meses de idade e pelo método de soroneutralização (SN) em subconjuntos de participantes (consulte as Tabelas 12 e 13).

**Tabela 12 – Resultados de imunogenicidade pelo método IHA em crianças de 6 a 35 meses de idade, 28 dias após a última injeção de VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA**

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=172	TIV licenciado <sup>(b) (c)</sup> (B Yamagata) N=178	QIV N=341
<b>MGT (IC 95%)</b>			
<b>A (H1N1)</b>	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)
<b>A (H3N2)</b>	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)	1071 (925; 1241)
<b>B (Victoria)</b>	835 (691; 1008)	-	623 (550; 706)
<b>B (Yamagata) <sup>(d)</sup></b>	-	1009 (850; 1198)	1010 (885; 1153)
<b>SC % (IC 95%) <sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b>	87,2 (81,3; 91,8)	90,4 (85,1; 94,3)	90,3 (86,7; 93,2)
<b>A (H3N2)</b>	88,4 (82,6; 92,8)	87,6 (81,9; 92,1)	90,3 (86,7; 93,2)
<b>B (Victoria)</b>	99,4 (96,8; 100,0)	-	98,8 (97,0; 99,7)
<b>B (Yamagata)</b>	-	99,4 (96,9; 100,0)	96,8 (94,3; 98,4)
<b>RMGT (IC 95%) <sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b>	35,3 (27,4; 45,5)	40,6 (32,6; 50,5)	36,6 (30,8; 43,6)
<b>A (H3N2)</b>	44,1 (33,1; 58,7)	37,1 (28,3; 48,6)	42,6 (35,1; 51,7)
<b>B (Victoria)</b>	114 (94,4; 138)	-	100 (88,9; 114)
<b>B (Yamagata)</b>	-	111 (91,3; 135)	93,9 (79,5; 111)

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

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC: Intervalo de confiança

(a) Vaxigrip alternativo contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

(b) 2014-2015 Vaxigrip licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)

(c) Dose de 0,5 ml

(d) N=171 para o grupo Vaxigrip alternativo (B Victoria)

(e) SC: Soroconversão ou aumento significativo: para participantes com título pré-vacinação < 10 (1/dil), proporção de participantes com título pós-vacinação ≥ 40 (1/dil) e para participantes com título pré-vacinação ≥ 10 (1/dil), proporção de participantes com aumento ≥ 4 vezes do título pré-vacinação para o pós-vacinação

(f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

Esses dados de imunogenicidade fornecem informações de suporte em adição aos dados de eficácia disponíveis da vacina nessa população (ver Seção 2. Resultados de Eficácia).

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

Cepa de antígeno	TIV alternativa <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=86	TIV licenciado <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=88	QIV N=169
	<b>MGT (IC 95%)</b>		
<b>A (H1N1)<sup>(c)</sup></b>	2824 (2142; 3723)	2280 (1725; 3013)	2207 (1767; 2756)
<b>A (H3N2)</b>	574 (441; 748)	643 (491; 841)	516 (432; 617)
<b>B (Victoria)</b>	907 (690; 1191)	-	494 (415; 587)
<b>B (Yamagata)</b>	-	440 (334; 579)	371 (308; 447)
	<b>n(%) de elevação ≥4 vezes<sup>(d)</sup></b>		
<b>A (H1N1)<sup>(c)</sup></b>	72,6 (61,8; 81,8)	84,1 (74,8; 91,0)	77,5 (70,5; 83,6)
<b>A (H3N2)</b>	78,8 (68,6; 86,9)	84,1 (74,8; 91,0)	84,6 (78,3; 89,7)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (93,6; 100,0)	-	98,2 (94,9; 99,6)
<b>B (Yamagata)</b>	-	95,5 (88,8; 98,7)	97,0 (93,2; 99,0)
	<b>RMGT (IC 95%)<sup>(e)</sup></b>		
<b>A (H1N1)<sup>(c)</sup></b>	70,7 (40,1; 125)	96,6 (59,3; 157)	73,3 (50,0; 108)
<b>A (H3N2)</b>	12,8 (9,36; 17,4)	16,5 (11,9; 22,7)	16,1 (12,9; 20,1)
<b>B (Victoria)</b>	98,3 (73,4; 132)	-	66,8 (55,7; 80,1)
<b>B (Yamagata)</b>	-	54,1 (41,4; 70,7)	44,4 (36,5; 53,9)

\*: 28 dias para participantes com preparação e 56 dias para participantes sem preparação

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

(a) MGT: Média Geométrica de Títulos

(b) TIV alternativa contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

(c) 2014-2015 TIV licenciado contendo A/Califórnia/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (linhagem Yamagata)

(d) N=85 para TIV alternativa

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

(f) RMGT: Razão da Média Geométrica de Títulos individuais (títulos pós/pré-vacinação)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

VAXIGRIP fornece imunização ativa contra três cepas do vírus influenza (dois subtipos A e um tipo B) presentes na vacina.

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

Em bebês com menos de 6 meses de idade, nascidos de mulheres vacinadas com VAXIGRIP durante a gravidez, a proteção é devida à transferência transplacentária desses anticorpos neutralizantes.

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

Recomenda-se a vacinação anual contra a gripe, dada a duração da imunidade fornecida pela vacina e porque as cepas circulantes do vírus da gripe mudam de ano para ano.

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

Os dados em animais gerados com VAXIGRIP TETRA (60  $\mu$ g da quantidade total de hemaglutinina/dose) podem ser extrapolados para VAXIGRIP (45  $\mu$ g da quantidade total de hemaglutinina/dose): esses dados não revelaram achados inesperados e nenhuma toxicidade de órgão alvo.

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

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

Um estudo de farmacologia de segurança conduzido em coelhos com VAXIGRIP TETRA não mostrou efeitos sobre os parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura corporal após uma e três injeções intramusculares de uma dose humana.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

VAXIGRIP não deve ser administrado a participantes com histórico de reação alérgica grave a proteínas do ovo (ovos ou produtos derivados do ovo), a proteínas de galinha, a qualquer componente da vacina (vide “Composição” incluindo resíduos de fabricação) ou histórico de reação alérgica grave após administração anterior de VAXIGRIP ou uma vacina contendo os mesmos componentes.

A administração de VAXIGRIP deve ser adiada em indivíduos que sofrem de doença aguda ou febril moderada ou grave.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

VAXIGRIP pode conter traços de formaldeído e octoxinaol-9, que são usados no processo de fabricação. Como resultado, VAXIGRIP deve ser administrado com cautela em participantes com hipersensibilidade a um desses produtos.

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

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

Em relação à proteção passiva, nem todas as crianças menores de 6 meses de idade nascidas de mulheres vacinadas durante a gravidez serão protegidas (ver seção 2. Resultados de Eficácia).

O vírus influenza é notavelmente imprevisível, pois alterações antigênicas significativas podem ocorrer de periodicamente. Sabe-se que VAXIGRIP, sendo constituída pela composição sazonal anual, não é eficaz contra todas as cepas possíveis do vírus influenza. VAXIGRIP destina-se a fornecer proteção contra as cepas de vírus a partir das quais a vacina é preparada.

Se VAXIGRIP for administrada a participantes imunocomprometidos, seja devido a um problema genético, doença de imunodeficiência ou terapia imunossupressora, eles podem ter uma resposta imune reduzida à vacinação.

**A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.**

**Não administre por injeção intravascular.**

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, VAXIGRIP deve ser administrado com cautela a pacientes com trombocitopenia ou distúrbio hemorrágico, pois o sangramento pode ocorrer após uma administração intramuscular. Antes da injeção de qualquer produto biológico, o responsável pela administração deve tomar todas as precauções para a prevenção de reações alérgicas ou quaisquer outras reações. Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, o

tratamento médico e a supervisão adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática após a administração de VAXIGRIP.

Síncope (desmaio) pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como uma resposta à injeção com agulha. Deve haver procedimentos estabelecidos para evitar quedas e lesões e controlar a síncope.

Como medida de precaução, a injeção de epinefrina (1:1000) deve estar disponível imediatamente em caso de reações anafiláticas ou alérgicas sérias inesperadas.

### Incompatibilidades

Esta vacina não deve ser misturada com outras vacinas ou produtos medicinais.

### Gravidez

Não foram conduzidos estudos reprodutivos em animais com VAXIGRIP. Os resultados de um estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento conduzido em coelhos com a VAXIGRIP TETRA (60 µg da quantidade total de hemaglutinina/dose) podem ser extrapolados para VAXIGRIP (45 µg da quantidade total de hemaglutinina/dose): este estudo não mostrou nenhum efeito sobre o desempenho do acasalamento, desenvolvimento embrionário e desenvolvimento pós-natal precoce.

Mulheres grávidas estão em alto risco de complicações da gripe, incluindo parto prematuro e parto, hospitalização e morte; mulheres grávidas devem receber uma vacina contra gripe, independentemente do estágio da gravidez, durante a temporada de gripe.

VAXIGRIP pode ser administrada em todos os estágios da gravidez com base nos dados de segurança de estudos clínicos e experiência pós-comercialização com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA.

Dados do uso mundial de vacinas contra influenza inativadas, incluindo experiência com o uso de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA em países onde vacinas contra influenza inativadas são recomendadas em todos os estágios da gravidez não indicam nenhum resultado adverso fetal ou materno atribuível à vacina.

Dados de um estudo clínico conduzido na Finlândia com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA administrado em mulheres grávidas durante o segundo ou terceiro trimestre (116 gestações expostas e 119 nascidos vivos para VAXIGRIP, 230 gestações expostas e 231 nascidos vivos para vacina quadrivalente) não indicaram nenhum resultado adverso fetal ou materno atribuível à vacina.

Dados de quatro estudos clínicos conduzidos com VAXIGRIP administrado a mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre (mais de 5.000 gestações expostas e mais de 5.000 nascidos vivos, acompanhados até aproximadamente 6 meses pós-parto) não indicaram nenhum resultado adverso fetal, neonatal, infantil ou materno atribuível à vacina.

Em dois estudos clínicos conduzidos na África do Sul, 1.062 mulheres grávidas HIV negativas e 100 HIV positivas receberam VAXIGRIP, 1.054 HIV negativas e 94 HIV positivas receberam placebo.

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

	HIV negativa		HIV positiva	
	VAXIGRIP N=1.062	Placebo N=1.054	VAXIGRIP N=100	Placebo N=94
Aborto espontâneo	3 (0,3%)	5 (0,5%)	Nenhum caso	Nenhum caso
Natimorto	15 (1,4%)	9 (0,9%)	Nenhum caso	Nenhum caso
Nascimento prematuro	108 (10,5%)	96 (9,4%)	13 (13,0%)	13 (14,8%)
Peso ao nascer < 2.500 g	133 (13%)	122 (12%)	14 (14,1%)	15 (17,2%)
Morte do recém-nascido após o parto	12 (1,2%)	10 (1,0%)	2 (2,0%)	2 (2,3%)
Internação em berçário neonatal	71 (6,9%)	71 (6,9%)	6 (6,0%)	3 (3,4%)

Em um estudo clínico conduzido no Nepal 34.847 gestantes receberam VAXIGRIP e 1.846 receberam placebo.

**Tabela 15 – Taxas de resultados de gravidez (mulheres e bebês) no estudo clínico do Nepal**

	VAXIGRIP		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Aborto espontâneo	1,847	5 (0,27%)	1,846	3 (0.16%)
Natimorto	1,853	33 (1,78%)	1,857	31 (1,67%)
Nascimento prematuro, idade gestacional < 37 semanas	1,809	225 (12,0%)	1,813	247 (14,0%)
Pequeno para a idade gestacional (INTERGROWTH-21st)*	1,307	538 (41,0%)	1,300	563 (43,0%)
Pequeno para idade gestacional (Alexander)‡	1,375	637 (46,0%)	1,355	675 (50,0%)
Peso ao nascer < 2.500 g	1,380	315 (23,0%)	1,361	364 (27,0%)

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

‡ Idade gestacional estimada pela aplicação dos critérios de Alexander et al

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

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

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

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

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

### Lactação

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

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### Fertilidade

Não há dados de fertilidade disponíveis em humanos. Um estudo em animais com VAXIGRIP TETRA não indicou efeitos prejudiciais sobre a fertilidade feminina.

### Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados clínicos considerando administração simultânea de VAXIGRIP com outras vacinas estão disponíveis para as seguintes vacinas: Vacina pneumocócica polissacarídica em pacientes idosos, Tdap-IPV em adultos com idade ≥ 60 anos e vacina contra herpes zóster em adultos com 50 anos de idade ou mais.

De acordo com o ACIP (Comitê Consultivo em Práticas de Imunização), não há evidências de que vacinas inativadas interfiram na resposta imune a outras vacinas inativadas ou a vacinas vivas. Qualquer vacina inativada pode ser administrada simultaneamente ou a qualquer momento antes ou depois de uma vacina inativada diferente ou vacina viva.

Dessa forma, VAXIGRIP pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas.

Locais de aplicação separados e seringas separadas devem ser usados em caso de administração concomitante.

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

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

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

VAXIGRIP deve ser armazenada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar.

Prazo de Validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da VAXIGRIP é de 12 meses, a partir da data de fabricação.

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

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

### **Características físicas e organolépticas**

Suspensão injetável que se apresenta como um líquido levemente esbranquiçado a opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar**

A via de administração preferencial para esta vacina é a intramuscular, mas também pode ser administrada por via subcutânea.

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

### **Preparação e manuseio**

A vacina deve atingir a temperatura ambiente antes do uso.

Agite antes de usar para distribuir uniformemente a suspensão antes da administração.

Produtos 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 alguma destas condições existirem, a vacina não deverá ser administrada.

Para ajudar a evitar HIV (AIDS), HBV (hepatite) e outras doenças infecciosas devido a picadas acidentais de agulhas, as agulhas contaminadas não devem ser tampadas novamente ou removidas, a menos que não haja alternativa ou tal ação seja exigida por um procedimento médico específico.

Após o uso, qualquer vacina e recipiente remanescentes devem ser descartados com segurança, preferencialmente por inativação térmica ou incineração, de acordo com os procedimentos acordados localmente.

### **Posologia**

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

- Adultos: uma injeção de 0,5 ml.

- Crianças de 9 a 17 anos: uma injeção de 0,5 ml.

- Crianças de 6 meses a 8 anos de idade:

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

- Crianças com menos de 6 meses de idade:

Não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da administração VAXIGRIP (imunização ativa) em crianças com menos de 6 meses de idade.

Com relação à proteção passiva, uma dose de 0,5 ml administrada a mulheres grávidas pode proteger a criança desde o nascimento até 6 meses de idade; no entanto, nem todas as crianças serão protegidas (ver Seções 2. Resultados de Eficácia e 5. Advertências e Precauções).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum ( $> 1/10$ ) ( $\geq 10\%$ )

Reação comum ( $> 1/100$  e  $\leq 1/10$ ) ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ )

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ) ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ) ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ )

Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ) ( $< 0,01\%$ )

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

O perfil de segurança de VAXIGRIP baseia-se na análise de segurança integrada de estudos clínicos conduzidos com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA.

Um número total de 17.917 indivíduos recebeu uma injeção intramuscular ou subcutânea de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA:

O perfil de segurança foi avaliado durante os primeiros 6 meses após a vacinação da seguinte forma:

- Reações sistêmicas e no local da injeção solicitadas no período de 7 dias após a vacinação,

- Reações adversas não graves não solicitadas, incluindo reações de interesse especial no período de 1 mês após a vacinação.

- Reações adversas graves incluindo reações de interesse especial em até 6 meses.

A maioria das reações geralmente ocorreu nos primeiros 3 dias após a vacinação e se resolveu espontaneamente dentro de 1 a 3 dias após o início. A intensidade da maioria dessas reações foi leve a moderada.

A reação adversa mais frequentemente relatada após a vacinação foi dor no local da injeção em toda a população, incluindo todo o grupo de crianças de 6 a 35 meses de idade.

Na subpopulação de crianças com menos de 24 meses de idade, a irritabilidade (34,9%) foi a reação adversa mais frequentemente relatada.

Na subpopulação, crianças de 24 a 35 meses de idade, mal-estar (26,8%) foi a reação adversa mais frequentemente relatada.

### Adultos e idosos

Um total de 8.104 adultos de 18 a 60 anos e 5.860 idosos com mais de 60 anos de idade receberam uma dose de 0,5 ml de VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA durante os estudos clínicos. Vários estudos incluíram adultos e idosos com mais de 60 anos de idade.

Em adultos, as reações adversas mais frequentemente relatadas após a vacinação foram dor no local da injeção (52,8%), dor de cabeça (27,8%), mialgia (23,0%), mal-estar (19,2%).

Em idosos, as reações adversas mais frequentemente relatadas após a vacinação foram dor no local da injeção (25,8%), dor de cabeça (15,6%), mialgia (13,9%).

Em geral, as reações adversas foram geralmente menos frequentes em idosos do que em adultos e crianças.

A Tabela 16 e a Tabela 17 resumem as frequências de reações adversas solicitadas e não solicitadas que foram registradas após a vacinação em adultos e idosos com mais de 60 anos de idade.

### Tabela 16 – Frequência de reações adversas solicitadas em até 7 dias após a vacinação com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA em adultos e idosos com mais de 60 anos de idade

Reações adversas	Adultos de 18 a 60 anos (N = 8.104)		Idosos > 60 anos (N = 5.860)	
	TIV (N=5.064)	QIV (N = 3.040)	TIV (N=4.468)	QIV (N = 1.392)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
<b>Dor de cabeça</b>	23,6% ( <i> muito comum</i> )	27,8% ( <i> muito comum</i> )	12,6% ( <i> muito comum</i> )	15,6% ( <i> muito comum</i> )
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
<b>Mialgia</b>	22,7% ( <i> muito comum</i> )	23,0% ( <i> muito comum</i> )	11,2% ( <i> muito comum</i> )	13,9% ( <i> muito comum</i> )
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
<b>Reações locais</b>				
<b>Dor no local da injeção</b>	45,5% ( <i> muito comum</i> )	52,8% ( <i> muito comum</i> )	18,7% ( <i> muito comum</i> )	25,8% ( <i> muito comum</i> )
<b>Eritema no local da injeção</b>	7,5% ( <i> comum</i> )	7,6% ( <i> comum</i> )	7,3% ( <i> comum</i> )	7,0% ( <i> comum</i> )
<b>Induração no local da injeção</b>	4,7% ( <i> comum</i> )	5,7% ( <i> comum</i> )	2,9% ( <i> comum</i> )	3,0% ( <i> comum</i> )
<b>Inchaço no local da injeção</b>	3,8% ( <i> comum</i> )	5,9% ( <i> comum</i> )	2,9% ( <i> comum</i> )	3,5% ( <i> comum</i> )
<b>Equimose no local da injeção</b>	0,9% ( <i> incomum</i> )	0,9% ( <i> incomum</i> )	0,9% ( <i> incomum</i> )	0,4% ( <i> incomum</i> )
<b>Reações sistêmicas</b>				
<b>Febre (temperatura oral &gt;38 °C)</b>	1,0% ( <i> comum</i> )	1,3% ( <i> comum</i> )	0,7% ( <i> incomum</i> )	0,9% ( <i> incomum</i> )
<b>Calafrios</b>	6,6% ( <i> comum</i> )	6,2% ( <i> comum</i> )	4,5% ( <i> comum</i> )	4,3% ( <i> comum</i> )
<b>Mal-estar</b>	11,9% ( <i> muito comum</i> )	19,2% ( <i> muito comum</i> )	7,7% ( <i> comum</i> )	9,3% ( <i> comum</i> )

Tabela 17 – Frequência de reações adversas não solicitadas em até 1 mês\* após a vacinação com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA em adultos e idosos com mais de 60 anos de idade

Reações adversas	Adultos de 18 a 60 anos (N = 8.104)		Idosos > 60 anos (N = 5.860)	
	TIV (N=5.064)	QIV (N=3.040)	TIV (N=4.468)	QIV (N = 1.392)
<b>Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático</b>				
<b>Linfadenopatia</b>	0,2% ( <i> incomum</i> )	0,1% ( <i> Incomum</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>				
<b>Hipersensibilidade</b>	0,6% ( <i> Incomum</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0%
<b>Urticária</b>	0,3% ( <i> Incomum</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0%
<b>Angioedema</b>	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0%
<b>Dermatite alérgica</b>	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0%
<b>Dermatite atópica</b>	0,3% ( <i> Incomum</i> )	0%	0%	0%
<b>Eritema</b>	<0,1% ( <i> raro</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )
<b>Prurido</b>	<0,1% ( <i> raro</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0,1% ( <i> incomum</i> )
<b>Prurido generalizado</b>	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0%
<b>Erupção cutânea</b>	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%
<b>Rosto inchado</b>	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )
<b>Irritação da garganta</b>	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%
<b>Asma</b>	0,3% ( <i> Incomum</i> )	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%
<b>Dispneia</b>	<0,1% ( <i> raro</i> )	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%	0%
<b>Rinite alérgica</b>	0,6% ( <i> Incomum</i> )	0%	0%	0%
<b>Rinorreia</b>	0,1% ( <i> Incomum</i> )	0%	<0,1% ( <i> raro</i> )	0%

Reações adversas	Adultos de 18 a 60 anos (N = 8.104)		Idosos > 60 anos (N = 5.860)	
	TIV (N=5.064)	QIV (N=3.040)	TIV (N=4.468)	QIV (N = 1.392)
<b>Espirros</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%
<b>Obstrução nasal</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	0%	0%
<b>Congestão do trato respiratório superior</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	0%	0%
<b>Dor orofaríngea</b>	0,8% ( <i>Incomum</i> )	0%	0,2% ( <i>Incomum</i> )	0%
<b>Erupção da mucosa oral</b>	0%	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%
<b>Parestesia oral</b>	0%	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%
<b>Lavagem</b>	0%	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%
<b>Onda de calor</b>	0%	0%	0%	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Conjuntivite alérgica</b>	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0%	0%
<b>Hiperemia ocular</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	0%	0%
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>				
<b>Diminuição do apetite</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
<b>Parestesia</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )
<b>Hipoestesia</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	0%	0%
<b>Sonolência</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )
<b>Tontura</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
<b>Diarreia</b>	0,1% ( <i>Incomum</i> )	0,1%	0,1% ( <i>Incomum</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Náusea</b>	0,2% ( <i>Incomum</i> )	0,1%	0,1% ( <i>Incomum</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )
<b>Vômito</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	<0,1% ( <i>Raro</i> )	0%
<b>Dor abdominal</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	0%	0%
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
<b>Hiperidrose</b>	0,1% ( <i>Incomum</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
<b>Artralgia</b>	0,1% ( <i>Incomum</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
<b>Reações locais</b>				
<b>Aquecimento no local da injeção</b>	0,2% ( <i>Incomum</i> )	0,2% ( <i>Incomum</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Desconforto no local da injeção</b>	0,1% ( <i>incomum</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )	0%
<b>Prurido no local da injeção</b>	0,2% ( <i>incomum</i> )	0,8% ( <i>Incomum</i> )	0,3% ( <i>incomum</i> )	0,8% ( <i>Incomum</i> )
<b>Hipersensibilidade no local da injeção</b>	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	0%	0%
<b>Esfoliação no local da injeção</b>	0%	0%	<0,1% ( <i>Raro</i> )	0%
<b>Reações sistêmicas</b>				
<b>Astenia</b>				
<b>Fadiga</b>	0,5% ( <i>Incomum</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>Raro</i> )
<b>Sintomas semelhantes aos da gripe</b>	0,2% ( <i>Incomum</i> )	0,4% ( <i>incomum</i> )	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0,2% ( <i>incomum</i> )
	<0,1% ( <i>raro</i> )	<0,1% ( <i>raro</i> )	0%	<0,1% ( <i>Raro</i> )

\* 1 mês para VAXIGRIP; 21 dias para VAXIGRIP TETRA

#### População pediátrica

- Crianças e adolescentes de 3 a 17 anos de idade

Durante os estudos clínicos:

- Um total de 725 crianças/adolescentes de 9 a 17 anos recebeu uma dose de 0,5 ml de VAXIGRIP (N = 296) ou de VAXIGRIP TETRA (N = 429).

- Um total de 1.247 crianças de 3 a 8 anos recebeu uma ou duas doses de 0,5 ml de VAXIGRIP (N = 363) ou de VAXIGRIP TETRA (N = 884), dependendo do histórico de imunização.

Em crianças/adolescentes de 9 a 17 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente relatadas após a vacinação foram dor no local da injeção (65,3%), mialgia (29,1%), dor de cabeça (28,6%), mal-estar (20,3%), calafrios (13,0%), eritema no local da injeção (11,7%) e inchaço no local da injeção (11,4%).

Em crianças de 3 a 8 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente relatadas após qualquer vacinação foram dor no local da injeção (59,1%), mal-estar (30,7%), eritema no local da injeção (30,3%), mialgia (28,5%), cefaleia (25,7%), inchaço no local da injeção (22,1%), tumefação no local da injeção (17,6%) e calafrios (11,2%).

O perfil de segurança foi semelhante após a primeira e a segunda injeção.

As Tabelas 18 e 19 resumem as frequências de reações adversas solicitadas e não solicitadas que foram registradas após qualquer vacinação em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos de idade.

**Tabela 18 – Frequência de reações adversas solicitadas em até 7 dias após qualquer<sup>#</sup> a vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos de idade**

Reações adversas	Crianças e adolescentes 9-17 anos (N=725)		Crianças 3 a 8 anos (N=1247)	
	TIV (N=296)	QIV (N=429)	TIV (N=363)	QIV (N=884)
<b>Sistema nervoso distúrbios</b>				
<b>Dor de cabeça</b>	28,6% ( <i> muito comum</i> )	24,7% ( <i> muito comum</i> )	19,9% ( <i> muito comum</i> )	25,7% ( <i> muito comum</i> )
<b>Musculoesquelético e distúrbios do tecido conjuntivo</b>				
<b>Mialgia</b>	27,6% ( <i> muito comum</i> )	29,1% ( <i> muito comum</i> )	25,0% ( <i> muito comum</i> )	28,5% ( <i> muito comum</i> )
<b>Distúrbios gerais e administração Condições do local</b>				
<b>Reações locais</b>				
<b>Dor no local da injeção</b>	65,3% ( <i> muito comum</i> )	54,5% ( <i> muito comum</i> )	59,1% ( <i> muito comum</i> )	56,5% ( <i> muito comum</i> )
<b>Eritema no local da injeção</b>	11,7% ( <i> muito comum</i> )	9,8% ( <i> comum</i> )	30,3% ( <i> muito comum</i> )	20,4% ( <i> muito comum</i> )
<b>Inchaço no local da injeção</b>	11,4% ( <i> muito comum</i> )	10,7% ( <i> muito comum</i> )	22,1% ( <i> muito comum</i> )	20,5% ( <i> muito comum</i> )
<b>Induração no local da injeção</b>	9,7% ( <i> comum</i> )	6,8% ( <i> comum</i> )	17,6% ( <i> muito comum</i> )	16,4% ( <i> muito comum</i> )
<b>Equimose no local da injeção</b>	0,8% ( <i> incomum</i> )	1,6% ( <i> comum</i> )	7,4% ( <i> comum</i> )	5,8% ( <i> comum</i> )
<b>Reações sistêmicas</b>				
<b>Febre</b>	4,5% ( <i> comum</i> )	2,3% ( <i> comum</i> )	8,6% ( <i> comum</i> )	8,4% ( <i> comum</i> )
<b>Tremores</b>	13,0% ( <i> muito comum</i> )	3,7% ( <i> comum</i> )	9,2% ( <i> comum</i> )	11,2% ( <i> muito comum</i> )
<b>Mal-estar</b>	14,6% ( <i> muito comum</i> )	20,3% ( <i> muito comum</i> )	22,3% ( <i> muito comum</i> )	30,7% ( <i> muito comum</i> )

# Uma dose para crianças de 9 a 17 anos de idade e uma ou duas doses para crianças de 3 a 8 anos de idade

**Tabela 19 – Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 1 mês<sup>§</sup> após qualquer<sup>#</sup> vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos de idade**

Reações adversas	Crianças e adolescentes 9 a 17 anos (N=725)		Crianças 3-8 anos (N=1247)	
	TIV (N=296)	QIV (N=429)	TIV (N=363)	QIV (N=884)
<b>Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático</b>				
Linfadenopatia	0%	0%	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%
Trombocitopenia	0%	0%	0%	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>				
Urticária	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0,6% ( <i>incomum</i> )	0%
Erupção cutânea	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%
Prurido	0%	0%	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%
Dor orofaríngea	0%	0%	0,6% ( <i>incomum</i> )	0%
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>				
Inquietação	0%	0%	0%	0,2% ( <i>Incomum</i> )
Ranhura	0%	0%	0%	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Tontura	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0%	0,2% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Diarreia	0%	0,2% ( <i>Incomum</i> )	0,8% ( <i>Incomum</i> )	0,5% ( <i>Incomum</i> )
Dor abdominal	0%	0%	0,8% ( <i>Incomum</i> )	0,1% ( <i>Incomum</i> )
Vômito	0%	0%	0%	0,2% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Artralgia	0%	0%	0%	0,1% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios gerais e administração</b>				
<b>Condições do local</b>				
<i>Reações locais</i>				
Desconforto no local da injeção	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0%	0%
Aquecimento no local da injeção	0,7% ( <i>Incomum</i> )	0%	0%	0,3% ( <i>Incomum</i> )
Prurido no local da injeção	0,7% ( <i>Incomum</i> )	0,2% ( <i>Incomum</i> )	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%
<i>Reações sistêmicas</i>				
Fadiga	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0,6% ( <i>Incomum</i> )
Astenia	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%	0%	0%
Choro	0%	0%	0,3% ( <i>Incomum</i> )	0%

§ 1 mês para VAXIGRIP; 21 dias para VAXIGRIP TETRA em crianças de 9 a 17 anos de idade; 28 dias para VAXIGRIP TETRA em crianças de 3 a 8 anos de idade

# Uma dose para crianças de 9 a 17 anos de idade e uma ou duas doses para crianças de 3 a 8 anos de idade

- Crianças de 6 meses a 35 meses de idade

Em um estudo clínico, um total de 1.981 crianças de 6 a 35 meses recebeu uma ou duas doses de 0,5 ml de VAXIGRIP (N = 367) ou de VAXIGRIP TETRA (N = 1.614), dependendo do histórico de imunização.

Em crianças de 6 a 35 meses de idade, as reações adversas mais frequentemente relatadas após qualquer vacinação foram dor/sensibilidade no local da injeção (29,4%), febre (20,4%) e eritema no local da injeção (17,2%).

Na subpopulação de crianças de 6 a 23 meses de idade, as reações adversas mais frequentemente relatadas após qualquer vacinação foram irritabilidade (34,9%), choro anormal (31,9%), perda de apetite (28,9%), sonolência (19,2%) e vômito (17,0%).

Na subpopulação de crianças de 24 a 35 meses de idade, as reações adversas mais frequentemente relatadas após qualquer vacinação foram mal-estar (26,8%). Mialgia (14,5%), cefaleia (11,9%).

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

As Tabelas 20 e 21 resumem as frequências de reações adversas solicitadas e não solicitadas que foram registradas após qualquer vacinação em crianças de 6 a 35 meses de idade.

**Tabela 20 – Frequência de reações adversas solicitadas em até 7 dias após qualquer vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA em crianças de 6 a 35 meses de idade**

Reações adversas	Crianças de 6 a 35 meses (N=1981)	
	TIV (N=367)	QIV (N=1614)
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>		
<b>Diminuição do apetite</b> ‡	27,9% ( <i>Muito comum</i> )	28,9% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Distúrbios do sistema psiquiátrico</b>		
<b>Irritabilidade</b> ‡	34,9% ( <i>Muito comum</i> )	32,3% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Choro anormal</b> ‡	31,9% ( <i>Muito comum</i> )	21,7% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
<b>Dor de cabeça</b> *	10,6% ( <i>Muito comum</i> )	11,9% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Sonolência</b> ‡	19,2% ( <i>Muito comum</i> )	13,9% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Distúrbio gastrointestinal</b>		
<b>Vômito</b> ‡	17,0% ( <i>Muito comum</i> )	16,1% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Musculoesquelético e distúrbios do tecido conjuntivo</b>		
<b>Mialgia</b> *	14,5% ( <i>Muito comum</i> )	11,6% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>		
<i>Reações locais</i>		
<b>Dor/sensibilidade no local da injeção</b>	29,4% ( <i>Muito comum</i> )	26,8% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Eritema no local da injeção</b>	8,9% ( <i>Comum</i> )	17,2% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Inchaço no local da injeção</b>	3,9% ( <i>Comum</i> )	7,6% ( <i>Comum</i> )
<b>Induração no local da injeção</b>	6,7% ( <i>Comum</i> )	9,1% ( <i>Comum</i> )
<b>Equimose no local da injeção</b>	4,2% ( <i>Comum</i> )	4,2% ( <i>Comum</i> )
<i>Reações sistêmicas</i>		
<b>Febre</b>	20,2% ( <i>Muito comum</i> )	20,4% ( <i>Muito comum</i> )
<b>Calafrios</b> *	9,9% ( <i>Comum</i> )	5,6% ( <i>Comum</i> )
<b>Mal-estar</b>	25,2% ( <i>Muito comum</i> )	26,8% ( <i>Muito comum</i> )

‡ Reações adversas registradas apenas em crianças de 6 a 23 meses de idade (N=234 para VAXIGRIP; N=1003 para VAXIGRIP TETRA).

\* Reações adversas registradas apenas em crianças de 24 a 35 meses de idade (N = 133 para VAXIGRIP; N = 611 para VAXIGRIP TETRA).

**Tabela 21 – Frequência de reações adversas não solicitadas dentro de 1 mês<sup>§</sup> após qualquer vacinação com VAXIGRIP ou VAXIGRIP TETRA em crianças de 6 meses a 35 meses de idade**

Reações adversas	Crianças de 6 a 35 meses (N = 1981)	
	TIV (N=367)	QIV (N=1614)
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		
Hipersensibilidade	0%	0,1% ( <i>Incomum</i> )
Erupção cutânea papular	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
Prurido generalizado	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
<b>Distúrbios do sistema psiquiátrico</b>		
Irritabilidade <sup>§</sup>	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Diarreia	0,5% ( <i>Incomum</i> )	0,5% ( <i>Incomum</i> )
Vômito <sup>¶</sup>	0%	0,2% ( <i>Incomum</i> )
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Mialgia <sup>‡</sup>	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>		
<i>Reações locais</i>		
Prurido no local da injeção	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
Erupção cutânea no local da injeção	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
<i>Reações sistêmicas</i>		
Doença semelhante à gripe	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )
Mal-estar <sup>‡</sup>	0%	<0,1% ( <i>raro</i> )

§ 1 mês para VAXIGRIP; 28 dias para VAXIGRIP TETRA

¶ Em crianças ≥ 24 meses de idade

‡ Em crianças < 24 meses de idade

### Outra população especial

Embora apenas um número limitado de participantes com comorbidades tenha sido incluído, os estudos conduzidos em participantes com transplante renal ou participantes asmáticos não mostraram diferenças importantes em termos de perfil de segurança de VAXIGRIP nessas populações. O perfil de segurança de VAXIGRIP TETRA observado em um número limitado de participantes com comorbidades incluídos nos estudos clínicos não difere do observado na população geral.

Nos estudos clínicos conduzidos em mulheres grávidas na África do Sul e Mali com VAXIGRIP (ver seção 5. Advertências e Precauções e 2. Resultados de Eficácia), as frequências de reações locais e sistêmicas solicitadas relatadas em até 7 dias após a administração da vacina foram consistentes com as relatadas para a população adulta durante os estudos clínicos (consulte acima as reações solicitadas na população adulta). No estudo conduzido na África do Sul, as reações locais foram mais frequentes no grupo VAXIGRIP do que no grupo placebo nas coortes HIV-negativas e HIV-positivas. Não houve outras diferenças significativas nas reações solicitadas entre os grupos VAXIGRIP e placebo em ambas as coortes.

Em um estudo clínico conduzido em mulheres grávidas na Finlândia com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA (ver seção 2 – Imunogenicidade e seção 5 – Gravidez), frequências de reações solicitadas locais e sistêmicas relatadas foram consistentes com as relatadas para a população adulta não grávida durante estudos clínicos conduzidos com VAXIGRIP e VAXIGRIP TETRA, embora maior para algumas reações adversas (dor no local da injeção, eritema no local da injeção, mal-estar, calafrios, dor de cabeça, mialgia).

### Dados de experiência pós-comercialização

Com base no relato espontâneo, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização (\*). A frequência é qualificada como “Não conhecida”.

- Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático  
Trombocitopenia transitória, linfadenopatia

- Distúrbios do sistema imunológico  
Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, choque, dispneia, urticária, prurido, erupção cutânea eritematosa
  - Distúrbios do sistema nervoso  
Parestesia, síndrome de Guillain-Barré (SGB), neurite, neuralgia, convulsões, encefalomielite
  - Distúrbios vasculares  
Vasculite, como púrpura de Henoch-Schonlein, com envolvimento renal transitório em certos casos.
- (\*) Em algumas populações, alguns desses eventos adversos foram relatados durante estudos clínicos (ver Seção 2. Resultados de Eficácia).

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

## 10. SUPERDOSE

Casos de administração de mais do que a dose recomendada (superdose) foram relatados com VAXIGRIP. Quando reações adversas foram relatadas, as informações foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de VAXIGRIP descrito na seção 9. Reações adversas).

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

## DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8326.0510

Importado e Registrado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

® Marca registrada

Produzido por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

Val de Reuil – França

OU

**Sanofi Winthrop Industrie**

Le Trait – França

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO

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



**IB211124**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/03/2026	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/06/2024	0808577/24-3	12343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro - Via de Desenvolvimento Individual - VACINAS	24/10/2025	Inclusão Inicial (Bula para lançamento)	VP/VPS	Todas