

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluad Tetra, suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra a gripe (antígeno de superfície, inativado, adjuvado)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antígenos de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), inativados, das seguintes estirpes\*:

	Por dose de 0,5 ml
A/xxxxx (H1N1) - estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**
A/xxxxx (H3N2) - estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**
B/xxxxx – estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**
B/xxxxx – estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**

\*propagados em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis e adjuvados com MF59C.1

\*\*hemaglutinina

Adjuvante MF59C.1 contendo por dose de 0,5 ml: esqualeno (9,75 mg), polissorbato 80 (1,175 mg), trioleato de sorbitano (1,175 mg), citrato de sódio (0,66 mg) e ácido cítrico (0,04 mg).

A vacina está em conformidade com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (hemisfério Norte) e com a decisão da UE para a época de xxxx/xxxx.

Fluad Tetra pode conter vestígios de ovos, tais como ovalbumina ou proteínas de galinha, sulfato de canamicina e de neomicina, formaldeído, hidrocortisona, brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB), 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 (injetável).  
Suspensão branca leitosa.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Profilaxia da gripe em idosos (idade igual ou superior a 65 anos).

Fluad Tetra deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Uma dose de 0,5 ml.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Fluad Tetra em crianças do nascimento até menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados de segurança e imunogenicidade atualmente disponíveis em crianças desde os 6 meses até menos de 6 anos de idade encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, não podendo, contudo, fazer-se recomendações posológicas.

#### Modo de administração

Apenas para injeção intramuscular.

O local preferencial para a injeção é o músculo deltoide do braço.

A vacina não pode ser injetada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica e não pode ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

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

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer um dos componentes do adjuvante, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a possíveis resíduos, como ovalbumina, sulfato de canamicina e de neomicina, formaldeído, brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB) e hidrocortisona.

Uma reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) a uma anterior vacina contra a gripe.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

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

Devem estar imediatamente disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

A vacinação deve ser adiada em doentes com doença febril aguda até que a febre seja resolvida.

Como com todas as vacinas injetáveis, Fluad Tetra tem de ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou distúrbio hemorrágico, uma vez que pode ocorrer hemorragia após a administração intramuscular.

Pode ocorrer síncope (desmaio) a seguir, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como resposta psicogénica à injeção com agulha. Esta pode ser acompanhada por vários sinais neurológicos, como distúrbio visual transitório, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam disponíveis procedimentos para evitar lesões por desmaio.

A resposta aos anticorpos em doentes com imunossupressão endógena ou iatrogénica pode ser insuficiente para prevenir a gripe.

Poderá não se desencadear uma resposta imunitária protetora em todos os doentes vacinados.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não existem dados clínicos disponíveis relativamente à administração concomitante de Flud Tetra com outras vacinas. Se Flud Tetra for utilizado simultaneamente com outra vacina, deve ser administrado num local de injeção diferente e, de preferência, em membros diferentes. É de referir que qualquer administração concomitante pode intensificar as reações adversas.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

Este medicamento não é indicado em mulheres com potencial para engravidar (ver secção 4.1). Não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou que possam engravidar ou que estejam a amamentar.

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Flud Tetra em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### *Resumo do perfil de segurança*

##### População idosa

A segurança de Flud Tetra em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos foi avaliada em dois estudos clínicos (V118\_20 e V118\_18), nos quais 4.269 indivíduos receberam Flud Tetra.

As reações adversas locais e sistémicas solicitadas foram reunidas durante 7 dias após a vacinação. As reações adversas não solicitadas foram reunidas durante 21 dias após a vacinação.

As reações adversas notificadas com maior frequência ( $\geq 10\%$ ) em ambos os estudos foram dor no local de injeção (16,3% e 31,9%), fadiga (10,5% e 16,0%) e cefaleia (10,8% e 12,0%) (para V118\_18 e V118\_20, respetivamente). A maioria das reações solicitadas foi notificada como sendo de intensidade ligeira ou moderada e resolveu-se nos primeiros 3 dias após a vacinação.

##### População pediátrica

Flud Tetra não é indicado em crianças, ver secção 4.2. A informação de segurança na população pediátrica é apresentada na secção 5.1.

### *Lista tabelada de reações adversas*

As reações adversas notificadas encontram-se listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabela 1: Reações adversas notificadas após a vacinação em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos em ensaios clínicos**

<b>Classe de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Perda de apetite	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia		
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Náuseas, diarreia	Vômitos
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia, artralgia	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Dor no local de injeção, fadiga	Equimose*, calafrios, eritema, induração, síndrome gripal	Febre ( $\geq 38\text{ °C}$ )

\*Ou contusão no local de injeção

### **Reações adversas notificadas na vigilância pós-comercialização**

Atualmente, não existem dados de pós-comercialização disponíveis para Flud Tetra. Contudo, a experiência pós-comercialização com Flud (formulação trivalente) é relevante para Flud Tetra, uma vez que ambas as vacinas são produzidas utilizando o mesmo processo e possuem composições sobrepostas. As reações adversas seguintes foram notificadas na vigilância pós-comercialização com Flud (formulação trivalente):

#### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

Trombocitopenia (alguns casos muito raros foram graves com contagens de plaquetas inferiores a 5.000 por  $\text{mm}^3$ ), linfadenopatia

#### *Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Edema extenso do membro injetado com duração superior a uma semana, reação do tipo celulite no local de injeção (alguns casos de edema, dor e rubor com mais de 10 cm de extensão e com uma duração superior a 1 semana)

#### *Doenças do sistema imunitário*

Reações alérgicas, incluindo choque anafilático (em casos raros), anafilaxia e angioedema

#### *Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*

Fraqueza muscular

### *Doenças do sistema nervoso*

Encefalomielite, síndrome de Guillain-Barré, convulsões, neurite, nevralgia, parestesia

### *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

Reações cutâneas generalizadas, incluindo eritema multiforme, urticária, prurido e erupção cutânea não específica

### *Vasculopatias*

Vasculite que pode estar associada a envolvimento renal transitório

### População pediátrica

Não existem dados de pós-comercialização disponíveis para Flud Tetra e os dados de Flud (formulação trivalente) na população pediátrica são limitados.

### 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 através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

É improvável que a sobredosagem tenha qualquer efeito nocivo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacina contra a gripe, código ATC: J07BB02

#### Mecanismo de ação

Flud Tetra confere imunização ativa contra quatro estirpes do vírus da gripe (dois subtipos A e dois tipos B) contidos na vacina. Flud Tetra induz anticorpos humorais contra as hemaglutininas. Estes anticorpos neutralizam os vírus da gripe.

Os níveis específicos de títulos de anticorpos de inibição da hemaglutinação (IH) pós-vacinação com a vacina contra a gripe inativada não foram correlacionados com a proteção contra o vírus da gripe, mas os títulos de anticorpos de IH foram utilizados como medida da eficácia da vacina.

O anticorpo contra um tipo ou subtipo do vírus da gripe confere proteção limitada, ou nenhuma proteção, contra outro. Além disso, o anticorpo para uma variação antigénica do vírus da gripe pode não conferir proteção contra uma nova variação antigénica do mesmo tipo ou subtipo.

Flud Tetra contém o adjuvante MF59C.1 (MF59), concebido para aumentar e alargar a resposta imunitária específica aos antígenos e prolongar a duração da resposta imunitária.

Recomenda-se a revacinação anual com vacina contra a gripe atual, uma vez que a imunidade diminui durante o ano seguinte à vacinação e as estirpes em circulação do vírus da gripe podem sofrer alterações de ano para ano.

## Efeitos farmacodinâmicos

### População idosa (65 anos ou mais)

#### Imunogenicidade

A imunogenicidade de Flud Tetra foi avaliada no estudo clínico V118\_20, um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com comparador conduzido durante a época de gripe de 2017-2018 no hemisfério norte. Indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos foram aleatorizados (2:1:1) para receberem Flud Tetra, a vacina trivalente contra a gripe adjuvada licenciada (Flud, aTIV-1) ou uma vacina trivalente contra a gripe adjuvada contendo a estirpe B alternativa (aTIV-2).

Os indivíduos elegíveis foram homens e mulheres  $\geq 65$  anos de idade saudáveis ou com comorbidades que aumentavam o risco de complicações da gripe. A média etária no recrutamento dos indivíduos que receberam Flud Tetra foi de 72,4 anos. Os indivíduos do sexo feminino representaram 58,2% da população do estudo.

Os parâmetros de avaliação da imunogenicidade avaliados 3 semanas após a vacinação foram a inibição da hemaglutinação (IH), a média geométrica dos títulos de anticorpos (GMT) e a taxa de seroconversão de IH (título de IH pré-vacinação  $< 1:10$  e título de IH pós-vacinação  $\geq 1:40$  ou, pelo menos, um aumento de 4 vezes na IH relativamente ao título de IH pré-vacinação  $\geq 1:10$ ). Flud Tetra cumpriu o critério de não inferioridade para todas as 4 estirpes do vírus da gripe e o critério de superioridade para a estirpe B alternativa não incluída nos comparadores aTIV de Flud. Os dados de não inferioridade encontram-se resumidos na Tabela 2.

**Tabela 2: GMT pós-vacinação e taxas de seroconversão em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos**

Estirpe	GMT (IC 95%)			Taxa de GMT <sup>a</sup>
	Flud Tetra N = 872	aTIV-1 (B-Victoria) N = 436	aTIV-2 (B-Yamagata) N = 433	aTIV <sup>d</sup> /Flud Tetra [IC 95%]
A/H1N1	65,0 (57,8; 73,1)	75,2 (66,7; 84,7)		1,2 (1,1; 1,3)
A/H3N2	294,9 (261,9; 332,1)	293,3 (259,9; 331,0)		1,0 (0,9; 1,1)
B/Yamagata	24,7 (22,7; 26,8)	NA	24,3 (22,0; 26,8)	1,0 (0,9; 1,1)
B/Victoria	30,8 (28,3; 33,5)	30,1 (27,3; 33,2)	NA	1,0 (0,9; 1,1)
Estirpe	% de seroconversão <sup>c</sup> [IC 95%]			Diferença na seroconversão <sup>b</sup>
	Flud Tetra N = 872	aTIV-1 (B-Victoria) N = 436	aTIV-2 (B-Yamagata) N = 433	aTIV <sup>d</sup> - Flud Tetra [IC 95%]
A/H1N1	35,2 (32,0; 38,5)	38,4 (35,2; 41,8)		3,2 (-1,3; 7,8)
A/H3N2	39,3 (36,1; 42,7)	39,7 (36,4; 43,0)		0,4 (-4,2; 5,0)
B/Yamagata	16,4 (14,0; 19,0)	NA	15,5 (12,2; 19,2)	-0,9 (-5,1; 3,3)
B/Victoria	13,4 (11,2; 15,9)	12,2 (9,2; 15,6)	NA	-1,3 (-5,1; 2,6)

Abreviaturas: GMT = média geométrica dos títulos de anticorpos; IC = intervalo de confiança.; NA = não aplicável.

aTIV-1: vacina trivalente contra a gripe, derivada de ovo, inativada, subunitária, adjuvada com MF59 licenciada, FLUAD TIV, contendo B-Victoria; aTIV-2: vacina trivalente contra a gripe, derivada de ovo, inativada, subunitária, adjuvada com MF-59, contendo B-Yamagata

N = o número de indivíduos vacinados com dados disponíveis do parâmetro de avaliação de imunogenicidade mencionado (de acordo com o protocolo estabelecido).

<sup>a</sup> A não inferioridade da taxa GMT foi definida como: o limite superior do IC de 95% bilateral da taxa de GMTs não excedeu 1,5.

<sup>b</sup> A não inferioridade da diferença na seroconversão foi definida como: o limite superior do IC de 95% bilateral da diferença entre as seroconversões não excedeu 10%.

<sup>c</sup> Seroconversão foi definida como título de IH pré-vacinação < 1:10 e título de IH pós-vacinação ≥ 1:40 ou, pelo menos, um aumento de 4 vezes na IH relativamente ao título de IH pré-vacinação ≥ 1:10.

<sup>d</sup> Os grupos de vacinas aTIV-1 e aTIV-2 são reunidos para a análise das estirpes A/H1N1 e A/H3N2. Para B/Victoria aTIV=aTIV-1, para B/Yamagata aTIV = aTIV-2.

### *Imunogenicidade de aTIV*

A imunogenicidade de Fluad (formulação trivalente) é relevante para Fluad Tetra, uma vez que ambas as vacinas são produzidas utilizando o mesmo processo e possuem composições sobrepostas.

O Estudo V70\_27 foi um estudo de grandes dimensões de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, controlado e em ocultação para o observador para avaliar a imunogenicidade e a segurança de Fluad comparativamente com a vacina não adjuvada, tendo sido conduzido em 2010-2011. Os indivíduos foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem uma dose única de 0,5 ml de Fluad ou uma dose única da vacina contra a gripe não adjuvada. Todos os indivíduos foram seguidos durante aproximadamente um ano pós-vacinação.

Um total de 7.082 indivíduos foi aleatorizado e vacinado, incluindo 3.541 indivíduos em cada um dos grupos reunidos de Fluad e da vacina não adjuvada. Um total de 2.573 indivíduos (1.300 no grupo de Fluad e 1.273 no grupo da vacina não adjuvada) foi considerado como indivíduos de “alto risco” (doenças crónicas subjacentes, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, doença hepática, insuficiência renal e/ou distúrbios neurológicos/neuromusculares ou metabólicos, incluindo diabetes mellitus).

O objetivo primário de uma superioridade de Fluad versus a vacina não adjuvada não foi atingido em todas as estirpes homólogas. As taxas da GMT situaram-se entre 1,15 e 1,61, com um limite inferior do IC de 95% de 1,08, e as diferenças nas taxas de seroconversão situaram-se entre 3,2% e 13,9%, com um limite inferior do IC de 95% de 1,1%.

Fluad induziu títulos de anticorpos mais elevados para A/H3N2 que persistiram até 12 meses pós-vacinação. Os resultados foram semelhantes nos indivíduos de alto risco com comorbidades predefinidas.

### Eficácia

Não foram realizados estudos de eficácia com Fluad Tetra. Os estudos observacionais de eficácia de Fluad (formulação trivalente) são relevantes para Fluad Tetra, uma vez que ambas as vacinas são produzidas utilizando o mesmo processo e possuem composições sobrepostas.

### ***População pediátrica (dos 6 meses até menos de 6 anos de idade)***

Fluad Tetra não é indicado em crianças, ver secção 4.2.

A eficácia, imunogenicidade e segurança de Fluad Tetra foi avaliada no estudo clínico V118\_05, um estudo controlado, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o observador, conduzido nas épocas de 2013-2014 (Época 1) e de 2014-2015 (Época 2) no hemisfério norte em crianças desde os 6 meses e até menos de 6 anos de idade. Crianças com menos de 3 anos de idade receberam 0,25 ml de vacina, crianças mais velhas receberam 0,5 ml de vacina. Crianças sem vacinação prévia contra a gripe receberam duas doses de vacina, com, pelo menos, 4 semanas de intervalo. 10.644 crianças foram recrutadas e aleatorizadas para receberem Fluad Tetra ou a vacina comparadora não adjuvada numa relação de 1:1: 5.352 crianças foram recrutadas para o grupo de Fluad Tetra e 5.292 crianças para o grupo da vacina comparadora não adjuvada.



## Imunogenicidade

Um subconjunto de crianças recrutadas para este estudo foi avaliado relativamente à sua resposta imunológica ao Flud Tetra e à vacina comparadora não adjuvada. A imunogenicidade foi avaliada antes de (cada) vacinação e 3 semanas após a última vacinação. Um total de 2.886 crianças foi incluído no subconjunto para avaliação da imunogenicidade (Flud Tetra: N = 1.481; vacina comparadora não adjuvada: N = 1.405).

Flud Tetra apresentou uma resposta imunitária superior comparativamente à da vacina comparadora não adjuvada. Além disso, em crianças previamente não vacinadas, títulos de anticorpos contra a gripe 4 semanas após a primeira e 3 semanas após a segunda vacinação foram superiores em indivíduos que receberam Flud Tetra. Aos 12 meses pós-vacinação, a persistência da resposta imunitária foi superior no grupo de Flud Tetra comparativamente ao grupo comparador não adjuvado.

## Eficácia

A eficácia da vacina foi avaliada na prevenção da primeira ocorrência de gripe confirmada laboratorialmente associada a uma doença sintomática do tipo gripal. A doença do tipo gripal foi definida como febre de 37,8 °C ou superior juntamente com qualquer um dos seguintes: tosse, dor de garganta, congestão nasal ou corrimento nasal que ocorre  $\geq 21$  dias e  $\leq 180$  dias após a última vacinação ou até ao fim da época da gripe, o que tiver sido mais longo. Aos indivíduos com doença do tipo gripal foram feitas zaragatoas nasofaríngeas e analisadas relativamente a gripe A (A/H1N1 e A/H3N2) e gripe B (ambas as linhagens) por reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa (RT-PCR). Durante o estudo Ocorreu um total de 508 casos de primeira ocorrência de gripe confirmada por RT-PCR; 10 durante a Época 1 e 498 durante a Época 2. A maioria dos casos de gripe foram de A/H3N2. Com base na tipagem antigénica, mais de noventa por cento das estirpes de A/H3N2 da Época 2 foram determinadas como sendo antígenicamente distintas das de A/Texas/50/2012 propagadas em ovos, a estirpe da vacina para a H3N2.

Foi avaliada a eficácia da vacina comparada com a vacina contra a gripe comparadora não adjuvada. A eficácia relativa da vacina (rVE) entre Flud Tetra e o grupo da vacina comparadora em indivíduos  $\geq 6$  a  $< 72$  meses de idade foi -0,67 [IC 95%: -19,81; 15,41], que não cumpriu o objetivo primário do estudo.

## Segurança

Foram reunidos dados de segurança até 12 meses após a última vacinação.

Foi notificada uma maior incidência de reações locais e sistémicas em indivíduos que receberam Flud Tetra comparativamente à vacina da gripe comparadora não adjuvada.

As reações adversas notificadas com maior frequência ( $> 10\%$ ) foram sensibilidade (43,2%), irritabilidade (27,1%), sonolência (26,3%), alteração nos hábitos alimentares (22,5%), febre (19,1%), diarreia (12,3%) e vômitos (10,3%).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Flud Tetra em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da infeção pela gripe (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **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 de dose repetida, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, tolerância local e sensibilidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Adjuvante: ver também a secção 2.

Cloreto de sódio  
Cloreto de potássio  
Di-hidrogenofosfato de potássio  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Cloreto de magnésio hexa-hidratado  
Cloreto de cálcio di-hidratado  
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 °C – 8 °C). Não congelar. Eliminar se a vacina tiver sido congelada. Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de suspensão injetável em seringa pré-cheia (vidro do tipo I), com uma rolha para o êmbolo (borracha bromobutílica), com ou sem agulha

Embalagem de 1 seringa pré-cheia com agulha  
Embalagem de 1 seringa pré-cheia sem agulha  
Embalagem de 10 seringas pré-cheias com agulha  
Embalagem de 10 seringas pré-cheias sem agulha

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Agitar suavemente antes de utilizar.

Após agitar, o aspeto normal da vacina é de uma suspensão branca leitosa.

Inspeccione visualmente o conteúdo de cada seringa pré-cheia relativamente a partículas e/ou alteração do aspeto antes da administração. Caso observe alguma destas condições, não administre a vacina. Não utilizar se a vacina tiver sido congelada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Ao utilizar uma seringa pré-cheia fornecida sem agulha, remova a tampa da ponta da seringa e encaixe uma agulha adequada para a administração. Para seringas Luer Lock, remova a tampa da ponta, desenroscando-a no sentido anti-horário. Assim que a tampa da ponta tenha sido removida, encaixe uma agulha na seringa, enroscando-a no sentido horário até fixar. Assim que a agulha esteja fixa, remova o protetor da agulha e administre a vacina.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheувelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Baixos

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

EU/1/20/1433/001  
EU/1/20/1433/002  
EU/1/20/1433/003  
EU/1/20/1433/004

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

Data da primeira autorização: DD de mês de AAAA

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Seqirus Vaccines Limited  
Gaskill Road, Speke  
L24 9GR Liverpool  
Reino Unido

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Seqirus Vaccines Limited  
Gaskill Road, Speke  
L24 9GR Liverpool  
Reino Unido

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### Embalagem para seringa(s) com ou sem agulha

- 1 seringa pré-cheia (0,5 ml) com agulha
- 1 seringa pré-cheia (0,5 ml) sem agulha
- 10 seringas pré-cheias (0,5 ml) com agulha
- 10 seringas pré-cheias (0,5 ml) sem agulha

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluad Tetra, suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra a gripe (antigénio de superfície, inativado, adjuvada)  
Época de xxxx/xxxx

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Antigénios de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), inativados, das seguintes estirpes por cada dose de 0,5 ml:

A/xxxxx (H1N1) – estirpe análoga 15 microgramas HA\*

A/xxxxx (H3N2) – estirpe análoga 15 microgramas HA\*

B/xxxxx – estirpe análoga 15 microgramas HA\*

B/xxxxx – estirpe análoga 15 microgramas HA\*

\* hemaglutinina

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Adjuvante MF59C.1: esqualeno, polissorbato 80, trioleato de sorbitano, citrato de sódio, ácido cítrico

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de potássio, di-hidrogenofosfato de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, água para preparações injetáveis.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) com agulha

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) sem agulha

10 seringas pré-cheias (0,5 ml) com agulha

10 seringas pré-cheias (0,5 ml) sem agulha

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

65 anos ou mais

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1433/001  
EU/1/20/1433/002  
EU/1/20/1433/003  
EU/1/20/1433/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

## **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Agitar suavemente antes de utilizar.

## **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo de seringa pré-cheia**

- seringa pré-cheia (0,5 ml) com agulha
- seringa pré-cheia (0,5 ml) sem agulha

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Fluad Tetra injetável  
Vacina contra a gripe  
Época de xxxx/xxxx

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

IM

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Fluad Tetra, suspensão injetável em seringa pré-cheia**

Vacina contra a gripe (antigénio de superfície, inativado, adjuvado)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de este medicamento lhe ser administrado, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Fluad Tetra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Fluad Tetra
3. Como é administrado Fluad Tetra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fluad Tetra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Fluad Tetra e para que é utilizado**

Fluad Tetra é uma vacina contra a gripe.

Quando uma pessoa recebe a vacina, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir a sua própria proteção contra o vírus da gripe. Nenhum dos componentes da vacina pode causar a gripe.

Fluad Tetra é utilizado para prevenir a gripe em adultos idosos com idade igual ou superior a 65 anos.

A vacina tem como alvo quatro estirpes do vírus da gripe e segue as recomendações da Organização Mundial de Saúde para a época de xxxx/xxxx.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Fluad Tetra**

##### **Não deve receber Fluad Tetra**

- se tem alergia
  - às substância ativas ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
  - às proteínas do ovo ou da galinha (tais como ovalbumina), sulfato de canamicina e de neomicina, formaldeído, brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB) e hidrocortisona, que são resíduos vestigiais do processo de fabrico.
- Se teve uma reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) a uma anterior vacina contra a gripe.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber Fluad Tetra.

##### ANTES de receber a vacina

- O seu médico ou enfermeiro assegurará de que estão prontamente disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de uma reação anafilática rara (uma reação alérgica

muito grave com sintomas, tais como dificuldade em respirar, tonturas, uma pulsação fraca e rápida e erupção na pele) após a administração. Esta reação pode ocorrer com Flud Tetra assim como com todas as vacinas que são injetadas.

- Deverá informar o seu médico caso sofra de uma doença aguda associada a febre. O seu médico poderá decidir adiar a vacinação até a febre desaparecer.
- Deve informar o seu médico se tem alguma alteração do sistema imunitário ou se está a ser submetido a um tratamento que afete o sistema imunitário, p. ex., com medicamentos contra o cancro (quimioterapia) ou medicamentos corticosteroides (ver secção “Outros medicamentos e Flud Tetra”).
- Deve informar o seu médico se tiver um problema hemorrágico ou se ficar facilmente com nódos negros.
- Pode ocorrer desmaio a seguir, ou mesmo antes, de qualquer injeção com agulha. Por isso, informe o seu médico ou enfermeiro se tiver desmaiado com uma injeção anterior.

Como com todas as vacinas, Flud Tetra pode não proteger totalmente todas as pessoas que são vacinadas.

### **Crianças**

Flud Tetra não é recomendado em crianças.

### **Outros medicamentos e Flud Tetra**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

### **Gravidez e amamentação**

Esta vacina destina-se a adultos idosos com idade igual ou superior a 65 anos. Não deve ser utilizada em mulheres grávidas ou que possam engravidar, ou que estejam a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Flud Tetra contém potássio e sódio**

Esta vacina contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente ‘isenta de sódio’.

Esta vacina contém menos de 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente ‘isenta de potássio’.

## **3. Como Flud Tetra é administrado**

Flud Tetra é administrado pelo seu médico ou enfermeiro por injeção no músculo na parte superior do braço (músculo deltoide).

### **Adultos com idade igual ou superior a 65 anos**

Uma dose de 0,5 ml

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados durante os ensaios clínicos em adultos com idade igual ou superior a 65 anos.

## **Efeitos indesejáveis ligeiros**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dores no local de injeção
- Fadiga
- Dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor nas articulações (artralgia)
- Dor muscular (mialgia)
- Vermelhidão no local de injeção (eritema)
- Endurecimento da pele no local de injeção (induração)
- Diarreia
- Calafrios
- Náuseas
- Perda de apetite
- Nódos negros no local de injeção (equimose)
- Sintomas do tipo gripal

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Vômitos
- Febre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )

A maioria dos efeitos indesejáveis foi ligeira ou moderada e desapareceu no prazo de 3 dias após o seu aparecimento.

Além dos efeitos indesejáveis acima referidos, os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram ocasionalmente durante a utilização geral de outra vacina semelhante a Flud Tetra:

- redução no número de determinados tipos de partículas no sangue, denominadas plaquetas; um número baixo destas pode resultar em nódos negros ou hemorragia excessivas (trombocitopenia); inchaço das glândulas do pescoço, das axilas ou das virilhas (linfadenopatia);
- inchaço, dor e vermelhidão no local de injeção com extensão superior a 10 cm e duração superior a uma semana (reação do tipo celulite no local de injeção);
- inchaço extenso do membro injetado com duração superior a uma semana;
- reações alérgicas:
  - queda súbita da tensão arterial devido a reações alérgicas graves que, em casos raros, pode levar à falha do sistema circulatório em manter o fluxo sanguíneo adequado para os diferentes órgãos (choque);
  - inchaço mais aparente na cabeça e no pescoço, incluindo a face, os lábios, a língua, a garganta ou qualquer outra parte do corpo (angioedema);
- fraqueza muscular;
- dor situada na via nervosa (nevralgia), sensação invulgar ao toque, dor, calor e frio (parestesia), ataques (convulsões), distúrbios neurológicos que podem resultar em rigidez do pescoço, confusão, entorpecimento, dor e fraqueza dos membros, perda de equilíbrio, perda dos reflexos, paralisia de parte ou da totalidade do corpo (encefalomielite, neurite, síndrome de Guillain-Barré);
- reações na pele que podem alastrar a todo o corpo, incluindo comichão na pele (prurido, urticária), erupção na pele;
- erupção na pele grave (eritema multiforme);
- inchaço dos vasos sanguíneos que pode provocar erupções na pele (vasculite) e problemas renais temporários.

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis



diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Flud Tetra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Eliminar se a vacina tiver sido congelada. Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Flud Tetra

As substâncias ativas são:

Antígenos de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), inativados, das seguintes estirpes\*:

	Por dose de 0,5 ml
A/xxxxx (H1N1) - estirpe análoga (recombinação utilizada)	15 microgramas HA**
A/xxxxx (H3N2) - estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**
B/xxxxx – estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**
B/xxxxx – estirpe análoga (recombinante utilizado)	15 microgramas HA**

\*propagados em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis e adjuvada com MF59C.1

\*\*hemaglutinina

A vacina está em conformidade com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (hemisfério Norte) e com a decisão da UE para a época de xxxx/xxxx.

MF59C.1 está incluído nesta vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em determinadas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos de proteção da vacina. MF59C.1 é um adjuvante que contém por dose de 0,5 ml: esqualeno (9,75 mg), polissorbato 80 (1,175 mg), trioleato de sorbitano (1,175 mg), citrato de sódio (0,66 mg) e ácido cítrico (0,04 mg).

Os outros componentes são:

cloreto de sódio, cloreto de potássio, di-hidrogenofosfato de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Flud Tetra e conteúdo da embalagem

Flud Tetra é uma suspensão injetável em seringa pré-cheia (pronta a utilizar). Flud Tetra é uma suspensão branca leitosa. Uma única seringa contém 0,5 ml de suspensão injetável. Flud Tetra está disponível em embalagens contendo 1 ou 10 seringas pré-cheias com ou sem agulha. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Baixos

**Fabricantes**

Seqirus Vaccines Limited  
Gaskill Road, Speke  
L24 9GR Liverpool  
Reino Unido

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Baixos

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Devem estar disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Agitar suavemente antes de utilizar. Após agitar, o aspeto normal da vacina é de uma suspensão branca leitosa.

A vacina deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração. Na eventualidade de observar quaisquer partículas estranhas e/ou variação no aspeto físico, não administre a vacina.

Ao utilizar uma seringa pré-cheia fornecida sem agulha, remova a tampa da ponta da seringa e encaixe uma agulha adequada para a administração. Para seringas Luer Lock, remova a tampa da ponta, desenroscando-a no sentido anti-horário. Assim que a tampa da ponta tenha sido removida, encaixe uma agulha na seringa, enroscando-a no sentido horário até fixar. Assim que a agulha esteja fixa, remova o protetor da agulha e administre a vacina.