

Arexvy

GlaxoSmithkline Brasil Ltda

Pó Liofilizado para Suspensão Injetável

+

Suspensão Injetável

0,5 mL



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Arexvy

vacina vírus sincicial respiratório (recombinante, adjuvada)

APRESENTAÇÃO

Arexvy é apresentada em embalagens contendo 1 frasco-ampola de pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno RSVPreF3) mais 1 frasco-ampola de suspensão injetável (sistema adjuvante AS01_E) ou em uma embalagem de 10 frascos-ampola de pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno RSVPreF3) mais 10 frascos-ampola de suspensão injetável (sistema adjuvante AS01_E).

Arexvy é disponibilizada em embalagens contendo 1 frasco-ampola de pó mais 1 frasco-ampola de suspensão.

- Pó para 1 dose em frasco-ampola (vidro tipo I) com rolha (borracha de clorobutila tipo I).
- Suspensão para 1 dose em frasco-ampola (vidro tipo I) com rolha (borracha de clorobutila tipo I).

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Após reconstituição, 1 dose (0,5 mL) contém 120 microgramas de antígeno RSVPreF3¹ adjuvantada com AS01_E².

¹ Glicoproteína F do vírus sincicial respiratório (VSR) estabilizada na conformação pré-fusão (RSVPreF3) produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

² O Sistema Adjuvante AS01_E de propriedade da GlaxoSmithKline é composto pelo extrato vegetal *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21) (25 microgramas) e 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídico A (MPL) de *Salmonella minnesota* (25 microgramas).

Excipientes:

Pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno RSVPreF3):

Trealose di-hidratada, polissorbato 80, fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico.

Suspensão injetável (Sistema Adjuvante AS01_E):

Dioleato de fosfatidilcolina, colesterol, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de potássio monobásico e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Arexvy é indicada para imunização ativa para a prevenção da doença do trato respiratório inferior (DTRI) causada pelos subtipos do vírus sincicial respiratório VSR-A e VSR-B em adultos com 18 anos de idade ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Arexvy** contra a DTRI associada ao VSR em adultos com 60 anos de idade ou mais foi avaliada por até 3 temporadas de VSR no estudo RSV OA=ADJ-006, um estudo clínico, Fase III, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador, conduzido em 17 países dos hemisférios norte e sul.

A população primária para análise de eficácia ao longo da primeira temporada (referida como conjunto exposto modificado, incluiu adultos com 60 anos de idade ou mais recebendo uma dose de **Arexvy** ou placebo e que não relataram doença respiratória aguda (DRA) por VSR confirmada antes do Dia 15 após vacinação) compreendeu 24.960 participantes randomizados igualmente para receber 1 dose de **Arexvy** (N = 12.466) ou placebo (N = 12.494).

Antes da segunda temporada de VSR, os participantes que receberam **Arexvy** foram randomizados novamente para receber placebo (N = 4.991) ou uma segunda dose de **Arexvy** (N = 4.966). Os participantes que receberam placebo antes da Temporada 1 receberam uma segunda dose de placebo antes da Temporada 2. Os participantes foram acompanhados até o final da terceira temporada de VSR (mediana do tempo de acompanhamento de 30,6 meses).

A idade média dos participantes foi de 69 anos (variação: 59 a 102 anos), com aproximadamente 74% acima de 65 anos, aproximadamente 44% acima de 70 anos e aproximadamente 8% acima de 80 anos. Aproximadamente 52% eram mulheres. No período de recrutamento, 39,3% dos participantes tinham pelo menos uma comorbidade de interesse; 19,7% dos participantes tinham uma condição cardiorrespiratória subjacente (DPOC, asma, qualquer doença respiratória/pulmonar crônica ou insuficiência cardíaca crônica) e 25,8% dos participantes tinham condições endócrino-metabólicas (diabetes, doença hepática ou renal avançada). Entre os participantes no Conjunto Exposto Modificado para a análise da eficácia ao longo de 2 e 3 temporadas de VSR, as características demográficas e de linha de base foram semelhantes às do Conjunto Exposto Modificado para a análise da eficácia ao longo da primeira temporada de VSR.

Usando o teste de velocidade de marcha (TVM), 38,3% dos participantes foram classificados como pré-frágeis (velocidade de caminhada de 0,4-0,99 m/s) e 1,5% como frágeis (velocidade de caminhada <0,4 m/s ou que não conseguiram realizar o teste).

Os casos confirmados de VSR foram determinados por Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase quantitativa (qRT-PCR) em swab nasofaríngeo durante todos os episódios de DRA. A DRA foi definida pela presença de pelo menos 2 sintomas/sinais respiratórios por pelo menos 24 horas (congestão nasal, dor de garganta, sintomas/sinais respiratórios inferiores, conforme descrito abaixo) ou pelo menos 1 sintoma/sinal respiratório + 1 sintoma/sinal sistêmico (febre ou sensação febril, fadiga, dores no corpo, dor de cabeça, diminuição do apetite) por pelo menos 24 horas.

A DTRI foi definida com base nos seguintes critérios: o participante deve ter apresentado pelo menos 2 sintomas/sinais respiratórios inferiores, incluindo pelo menos 1 sinal respiratório inferior por pelo menos 24 horas, ou apresentado pelo menos 3 sintomas respiratórios inferiores por pelo menos 24 horas. Os sintomas respiratórios inferiores incluíram: novo ou aumento de escarro, nova ou aumento de tosse, nova ou aumento de dispnéia (falta de ar). Os sinais respiratórios inferiores incluíram: novo ou aumento de sibilos, estalidos/roncos, frequência respiratória ≥ 20 respirações/min, saturação de oxigênio baixa ou diminuída (saturação de O₂ <95% ou $\leq 90\%$ se o valor basal for <95%) ou necessidade de suplementação de oxigênio.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

A DTRI grave associada ao VSR foi definida como DTRI associada ao VSR confirmada por qRT-PCR com pelo menos 2 sinais respiratórios inferiores, ou impedindo atividades normais do dia a dia ou necessitando de terapia de suporte.

Eficácia contra DTRI associada ao VSR durante a primeira temporada

O objetivo primário foi demonstrar a eficácia de **Arexvy** na prevenção de um primeiro episódio de DTRI associada ao VSR-A e/ou B confirmada durante a primeira sazonalidade.

Comparado com o placebo, **Arexvy** reduziu significativamente o risco de desenvolver DTRI associada ao VSR em 82,6 % (IC de 96,95%: [57,9, 94,10]) em participantes com 60 anos de idade ou mais, que atenderam ao critério de sucesso pré-especificado para o objetivo primário do estudo (Tabela 1). A alta eficácia da vacina contra DTRI por VSR foi observada durante o período mediano de acompanhamento de 6,7 meses.

A eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR-A e DTRI associada ao VSR-B foi de 84,6% (IC de 95% [32,1, 98,3]) e 80,9% (IC de 95% [49,4, 94,3]), respectivamente.

Tabela 1. Análise de Eficácia durante a primeira temporada: Primeira DTRI associada ao VSR em geral, por idade e subgrupos de comorbidade no RSV OA=ADJ-006 (conjunto exposto modificado)

Subgrupo	Arexvy			Placebo			% Eficácia (IC) ^a
	N	n	Taxa de incidência por 1.000 pessoas-ano	N	n	Taxa de incidência por 1.000 pessoas-ano	
Geral (≥ 60 anos)^b	12.466	7	1,0	12.494	40	5,8	82,6 (57,9; 94,1)
60-69 anos	6.963	4	1,0	6.979	21	5,5	81,0 (43,6; 95,3)
70-79 anos	4.487	1	0,4	4.487	16	6,5	93,8 (60,2; 99,9)
≥80 anos	1.016	2	3,6	1.028	3	5,4	Não pode ser estimado de forma confiável ^c
Participantes com pelo menos 1 comorbidade de interesse^d	4.937	1	0,4	4.861	18	6,6	94,6 (65,9; 99,9)

^a IC = Intervalo de Confiança (96,95% para o total (≥ 60 anos) e 95% para todas as análises de subgrupo). O IC exato bilateral para a eficácia da vacina é obtido com base no modelo de Poisson ajustado por categorias de idade e regiões;

^b Objetivo confirmatório primário com critério de sucesso pré-especificado de limite inferior do IC bilateral para eficácia da vacina acima de 20%;

^c Devido ao baixo número de casos acumulados nessa faixa etária.

^d Comorbidade de interesse: DPOC, asma, qualquer doença respiratória/pulmonar crônica ou insuficiência cardíaca crônica, diabetes, doença hepática ou renal avançada.

N = Número de participantes incluídos em cada grupo;

n = Número de participantes com primeira ocorrência de DTRI confirmada por VSR ocorrendo a partir do Dia 15 após a vacinação.

Comparada com o placebo, **Arexvy** reduziu significativamente o risco de desenvolver DTRI associada ao VSR em 84,4 % (IC de 95%: [46,9, 97,04]) em participantes com 70 anos de idade ou mais.

Comparada com o placebo, **Arexvy** reduziu significativamente o risco de desenvolver DTRI associada ao VSR em participantes pré-frágeis em 92,9% (IC de 95% [53,44, 99,8]). A eficácia da vacina no subgrupo de participantes frágeis (189 participantes que receberam **Arexvy** versus 177 participantes que receberam placebo) não pode ser estimada de forma confiável devido ao baixo número total de casos acumulados (2 casos).

Eficácia contra DTRI grave associada ao VSR e DRA associada ao VSR durante a primeira temporada

Comparado com o placebo, **Arexvy** reduziu significativamente o risco de desenvolver DTRI grave associada ao VSR em 94,1% (IC 95% [62,4, 99,9]) em participantes com 60 anos ou mais. Foram relatados um caso de DTRI grave associada ao VSR no grupo **Arexvy** e 17 casos no grupo placebo, entre os quais 2 casos necessitaram de terapia de suporte (suplementação de oxigênio).

Arexvy reduziu significativamente o risco de desenvolver DRA associada ao VSR confirmada em adultos ≥ 60 anos de idade em 71,7% (IC de 95% [56,2, 82,3]).

Eficácia contra DTRI associada ao VSR durante duas temporadas e durante três temporadas

Participantes com 60 anos ou mais que receberam 1 dose de **Arexvy** ou placebo foram acompanhados ao longo de 3 temporadas de VSR (até o final da Segunda temporada e da Terceira temporada no Hemisfério Norte), com um tempo médio de acompanhamento de 17,8 meses ao longo de duas temporadas de VSR e 30,6 meses ao longo de três temporadas de VSR. A eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR durante duas temporadas foi de 67,2% (97,5% IC [48,2; 80,0]) e durante três temporadas de VSR foi de 62,9% (97,5% IC [46,7; 74,8]).

A eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR A e DTRI associada ao VSR B ao longo de 3 temporadas de VSR foi de 69,8% (IC 97,5% [42,2, 85,7]) e 58,6% (IC 97,5% [35,9, 74,1]), respectivamente.

As análises de eficácia da vacina por subgrupo etário e para participantes com pelo menos uma comorbidade de interesse é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Análises de Eficácia ao longo de duas temporadas de VSR e ao longo de três temporadas de VSR: Primeira DTRI associada ao VSR no Geral, por Idade e subgrupos de comorbidades no estudo RSV OA=ADJ-006 (Conjunto Exposto Modificado)



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

Subgrupo	AREXVY ^a			Placebo			% Eficácia ^c (IC) ^d
	N ^b	n	Taxa de incidência por 1.000 pessoas- anos	N ^b	n	Taxa de incidência por 1.000 pessoas- anos	
Durante duas temporadas de VSR							
Geral (≥60 anos)	12.469	30	2.0	12.498	139	8.0	67,2 (48.2, 80.0)
60 to 69 anos	6.963	17	2.1	6.981	74	7.7	65,4 (40.4, 80.9)
70 to 79 anos	4.489	9	1.7	4.489	55	8.8	74,9 (48.4, 89.2)
≥80 anos	1.017	4	3.5	1.028	10	7.2	Não pode ser estimado de forma confiável ^e
Participantes com pelo menos 1 comorbidade de interesse	4.983	16	2.7	4.919	72	10.6	66,7 (41.8, 82.0)
Durante três temporadas de VSR							
Geral (≥60 anos)	12.468	48	2.4	12.498	215	7.9	62,9 (46.7, 74.8)
60 to 69 anos	6.962	28	2.5	6.981	117	7.6	60,3 (39.5, 74.8)
70 to 79 anos	4.489	15	2.1	4.489	85	8.6	70,6 (48.4, 84.3)
≥80 anos	1.017	5	3.3	1.028	13	6.0	Não pode ser estimado de forma confiável ^e
Participantes com pelo menos 1 comorbidade de interesse	5.014	25	3.2	4.951	116	10.8	64,7 (45.1, 78.1)

^a. Os participantes que receberam uma segunda dose de **Arexvy** não contribuíram para estas análises de eficácia após a administração da Dose 2.

^b. Várias análises foram realizadas, resultando em um número diferente de participantes incluídos em cada análise devido a novas ou atualizadas informações obtidas para alguns participantes.

^c. VE(%) Método de Poisson - ajustado por idade, região e temporada para análise geral (≥60 anos) e participantes com pelo menos 1 comorbidade de interesse e ajustado por região e temporada para análise por categoria de idade.

^d. IC = Intervalo de Confiança (97,5% para a análise geral ≥60 anos e 95% para todas as análises de subgrupos).

^e. Devido ao baixo número de casos acumulados neste grupo etário. IC exato bilateral para a eficácia da vacina é derivado com base no modelo de Poisson ajustado por categorias de idade, regiões e temporada.

N = Número de participantes incluídos em cada grupo.

n = Número de participantes que tiveram a primeira ocorrência de DTRI confirmada por VSR a partir do Dia 15 após a vacinação.

Análises de subgrupos da eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR durante duas e três temporadas mostraram estimativas pontuais e semelhantes de eficácia. Em participantes com 70 anos de idade e mais, durante duas e três temporadas de VSR, a eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR foi de 69,3% (95% IC [43,4; 84,6]).

A eficácia da vacina contra DTRI grave associada ao VSR durante duas temporadas foi de 78,8% (95% IC [52,6; 92,0]) em participantes a partir de 60 anos de idade (7 casos no grupo **Arexvy** e 48 casos no grupo placebo, entre os quais 1 caso no grupo **Arexvy** e 5 casos no grupo placebo necessitaram de terapia de suporte [suplementação de oxigênio e pressão positiva das vias aéreas]). A eficácia da vacina contra DTRI grave associada ao VSR ao longo de 3 temporadas de VSR foi de 67,4% (IC 95% [42,4, 82,7]) em participantes com 60 anos ou mais (15 casos no grupo **Arexvy** e 75 casos no grupo placebo, dos quais 2 casos no grupo **Arexvy** e 5 casos no grupo placebo necessitaram de terapia de suporte [suplementação de oxigênio e pressão positiva das vias aéreas]).

Eficácia contra DTRI associada ao VSR ao longo da segunda temporada de VSR e ao longo da terceira temporada de VSR



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

A eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR ao longo da segunda temporada de VSR com mediana de acompanhamento de 6,3 meses foi de 56,1% (IC 95% [28,2, 74,4]) em participantes com 60 anos ou mais (20 casos no grupo **Arexvy** e 91 casos no grupo placebo).

A eficácia da vacina contra DTRI associada ao VSR ao longo da terceira temporada de VSR com mediana de acompanhamento de 7,0 meses foi de 48,0% (IC 95% [8,7, 72,0]) em participantes com 60 anos ou mais (16 casos no grupo **Arexvy** e 61 casos no grupo placebo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classificação ATC

Grupo farmacoterapêutico: vacina contra vírus sincicial respiratório, código ATC J07BX05.

Mecanismo de ação

Arexvy induz as respostas imunes humorais funcionais contra os subtipos de VSR-A e VSR-B e as respostas imunes celulares antigênicas específicas que contribuem para a proteção contra DTRI associada ao VSR (consultar item Imunogenicidade de **Arexvy**).

Em um estudo clínico de Fase I/II, a formulação com o adjuvante AS01E mostrou a capacidade de restaurar as células T CD4+ específicas de RSVPreF3 em adultos de 60 a 80 anos de idade para níveis semelhantes aos observados em adultos jovens, apesar dos níveis basais mais baixos nos adultos mais velhos.

Dados não clínicos mostram que o AS01E induz uma ativação local e transitória do sistema imunológico inato através de vias moleculares específicas. O efeito adjuvante do AS01E é resultado de interações entre MPL e QS-21 formulado em lipossomas. Isso facilita o recrutamento e a ativação de células apresentadoras de antígenos transportando antígenos derivados de vacinas no linfonodo regional, o que, por sua vez, leva à geração de células T CD4+ específicas de RSVPreF3 e à indução de títulos de anticorpos neutralizantes de VSR-A e VSR-B. Além disso, RSVPreF3 formulado com AS01E pode induzir anticorpos de ligação específica direcionados ao sítio Ø, um epítipo sensível altamente neutralizante, exposto apenas na conformação de pré-fusão da proteína F.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade de **Arexvy**

Não foi estabelecida uma correlação imunológica de proteção; portanto, o nível de resposta imune que fornece proteção contra a DTRI associada ao VSR é desconhecido.

Adultos com 60 anos ou mais

As respostas imunes a **Arexvy** foram avaliadas em um estudo de imunogenicidade e segurança de Fase III, estudo RSV OA=ADJ-004, em adultos de 60 anos de idade ou mais. As respostas imunes humorais funcionais pós-vacinação em comparação com as respostas pré-vacinação foram avaliadas com resultados de 940 participantes para VSR-A e 941 participantes para VSR-B para o mês 1 versus pré-vacinação, e 928 participantes para VSR-A e 929 participantes para VSR-B no mês 6 versus pré-vacinação. As respostas imunes mediadas por células foram avaliadas com resultados de 471 participantes na pré-vacinação, 410 no mês 1 e 440 no mês 6.

Arexvy produziu uma resposta imune humoral e celular específica para VSR. O aumento dos títulos geométricos médios de anticorpos neutralizantes do VSR-A e VSR-B em comparação com a pré-vacinação foram de 10,5 vezes (IC de 95% [9,9, 11,2]) e 7,8 vezes (IC de 95% [7,4, 8,3]) em 1 mês após a vacinação, respectivamente, e 4,4 vezes (IC de 95% [4,2, 4,6]) e 3,5 vezes (IC de 95% [3,4, 3,7]) 6 meses após a vacinação, respectivamente. A frequência mediana (percentil [25°, 75°]) das células T CD4+ específicas de RSVPreF3 (por milhão de células T CD4+) foi de 1339,0 (829,0, 2136,0) 1 mês após a vacinação e 666,0 (428,0, 1049,5) 6 meses pós-vacinação em comparação com 191,0 (71,0, 365,0) pré-vacinação.

Adultos de 18 a 59 anos de idade

A não-inferioridade da resposta imune de **Arexvy** em adultos de 18 a 59 anos de idade em comparação com adultos com 60 anos de idade ou mais, nos quais a eficácia da vacina contra a doença do trato respiratório inferior (DTRI) associada ao VSR foi demonstrada, foi avaliada em dois estudos: um estudo de Fase III, cego para observador, randomizado e controlado por placebo (RSV OA=ADJ-018) e um estudo de Fase III, aberto (RSV OA=ADJ-025).

No estudo RSV OA=ADJ-018, a coorte 1 consistiu de participantes de 50 a 59 anos de idade separados em 2 subcoortes de acordo com o histórico médico. A subcoorte 1 consistiu em participantes com condições médicas crônicas pré-definidas estáveis, e que levam a um risco aumentado de doença por VSR (**Arexvy**, N=386; placebo, N=191), como doença pulmonar crônica, doença cardiovascular crônica, diabetes, doença renal ou hepática crônica. A subcoorte 2 foi composta por participantes sem condições médicas crônicas estáveis e pré-definidas (**Arexvy**, N=383; placebo, N=192). A coorte 2 foi composta por participantes com 60 anos de idade ou mais (**Arexvy**, N=381).

O estudo RSV OA=ADJ-025 foi composto por participantes de 18 a 49 anos de idade com condições médicas crônicas estáveis e predefinidas que levavam a um risco aumentado de doença por VSR, como doença pulmonar crônica, doença cardiovascular crônica, diabetes, doença renal ou hepática crônica ou doença neurológica ou neuromuscular (total N=1.029; 426 dos quais faziam parte do subconjunto de imunogenicidade) e participantes com 60 anos de idade ou mais (N=429). Todos os participantes do estudo receberam uma dose de **Arexvy**.

O objetivo primário de imunogenicidade primária foi demonstrar a não inferioridade da resposta imune humoral (em termos de títulos neutralizantes do VSR-A e do VSR-B) 1 mês após a vacinação com **Arexvy** em participantes de 50 a 59 anos de idade, com ou sem condições médicas crônicas estáveis e predefinidas que levassem a um risco aumentado de doença por VSR, e em participantes de 18 a 49 anos de idade, com condições médicas crônicas estáveis e predefinidas que levassem a um risco aumentado de doença por VSR em comparação com participantes com 60 anos de idade ou mais.

Os critérios pré-especificados para a não-inferioridade das respostas imunes foram definidos como os limites superiores (UL) do intervalo de confiança (IC) bilateral (95%) nas razões dos títulos médios geométricos do grupo (GMT) $\leq 1,50$ e o UL dos ICs bilaterais (95%) na diferença da Taxa de Sororesposta (TSR) $\leq 10\%$ para os títulos neutralizantes de VSR-A e VSR-B em ambos os estudos.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

Tabela 3 - Resumo das razões de título médio geométrico e diferença da taxa de sororesposta em termos de títulos de neutralização do VSR-A e do VSR-B (ED60) em adultos de 50 a 59 anos de idade com condições médicas crônicas predefinidas estáveis^a que levam a um risco aumentado de doença por VSR em comparação com adultos com 60 anos de idade ou mais – Por conjunto de protocolos

Títulos neutralizantes de VSR-A (ED60)		
	Razão GMT ^b	Diferença na taxa de sororesposta ^c
Adultos com risco aumentado	0.83 (95% IC [0.73, 0.95])	-6.5 (95% IC [-12.1, -0.9])
Adultos sem risco aumentado	0.95 (95% IC [0.83, 1.09])	-2.4 (95% IC [-8.3, 3.5])
Títulos neutralizantes de VSR-B (ED60)		
Adultos com risco aumentado	0.80 (95% IC [0.71, 0.91])	-7.2 (95% IC [-13.3, -0.9])
Adultos sem risco aumentado	0.89 (97.5% IC [0.77, 1.03])	-3.7 (97.5% IC [-11.1, 3.7])

^aCondições médicas crônicas pré-definidas, estáveis, como doença pulmonar crônica, doença cardiovascular crônica, diabetes, doença renal crônica ou hepática.

^bA comparação é feita usando a razão de grupo do GMT ajustado (indivíduos com 60 anos ou mais sobre indivíduos de 50 a 59 anos com e sem condições médicas crônicas estáveis).

^cA diferença da TSR foi calculada pela TSR para indivíduos com 60 anos ou mais menos a TSR para indivíduos de 50 a 59 anos com e sem condições médicas crônicas.

ED60: diluição estimada 60; IC = Intervalo de confiança; GMT = Título médio geométrico; TSR = Taxa de sororesposta

Tabela 4. Resumo das razões de títulos médios geométricos e diferença na taxa de sororesposta em termos de títulos neutralizantes de VSR-A e VSR-B (ED60) em adultos de 18 a 49 anos de idade com condições médicas crônicas estáveis e predefinidas^a, levando a um risco aumentado de doença por VSR em comparação com adultos de 60 anos de idade ou mais em RSV OA=ADJ-025 – Por conjunto de protocolos

	Razão GMT ajustada ^b	Diferença na taxa de sororesposta ^c
Títulos neutralizantes de VSR-A (ED60)	0.72 (95% IC [0.64, 0.81])	-9.4 (95% IC [-14.6, -4.1])
Títulos neutralizantes de VSR-B (ED60)	0.73 (95% IC [0.65, 0.82])	-10.1 (95% IC [-15.3, -4.8])

^aCondições médicas crônicas, estáveis e predefinidas, como doença pulmonar crônica, doença cardiovascular crônica, diabetes, doença renal ou hepática crônica ou doença neurológica ou neuromuscular.

^bA comparação é feita usando a razão de grupo do GMT ajustado (indivíduos com 60 anos ou mais sobre indivíduos de 18 a 49 anos com condições médicas crônicas estáveis).

^cA diferença da TSR foi calculada pela TSR para indivíduos com 60 anos ou mais menos a TSR para indivíduos de 18 a 49 anos com condições médicas crônicas, respectivamente.

ED60: Diluição estimada 60; IC = Intervalo de confiança; GMT = Título médio geométrico; TSR = Taxa de sororesposta

Imunogenicidade após vacinação concomitante

Administração concomitante com vacinas contra a influenza sazonal

Em três estudos clínicos abertos de Fase III, participantes foram randomizados para receberem 1 dose de **Arexvy** no Dia 1 concomitantemente com a vacina quadrivalente inativada contra influenza sazonal (de dose padrão sem adjuvante, adultos ≥60 anos de idade, N=885; de alta dosagem sem adjuvante, adultos ≥65 anos de idade, N=1.029; ou de dose padrão com adjuvante, adultos ≥65 anos de idade, N=1.045) ou separadamente com 1 mês de intervalo. Os critérios pré-especificados para a não-inferioridade das respostas imunes foram definidos como os limites superiores (UL) do intervalo de confiança bilateral de 95% nas proporções do título médio geométrico do grupo (GMT) ≤ 1,50 para os títulos neutralizantes do VSR-A e títulos inibidores da hemaglutinina contra cada uma das cepas de gripe, nos grupos de administração separada versus grupo de coadministração.

Não houve evidência de interferência significativa na resposta imune ao VSR-A ou a qualquer um dos quatro antígenos da gripe quando **Arexvy** foi coadministrada com vacinas contra influenza sazonal de dose padrão sem adjuvante ou de dose alta sem adjuvante.

Após a coadministração de **Arexvy** com a vacina contra a gripe sazonal de dose padrão adjuvantada, não houve evidência de interferência clinicamente relevante na resposta imune ao VSR-A ou a qualquer um dos quatro antígenos da gripe. O limite superior da razão GMT foi ≤ 1,50 para VSR e para três das quatro cepas da vacina influenza. Para a cepa A/H3N2, o limite superior da razão GMT foi de 1,53.

As respostas imunes para os títulos neutralizantes do VSR-B foram comparáveis nos grupos de administração isolada de **Arexvy** versus no grupo de coadministração, nos três estudos.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

Administração concomitante com vacina contra herpes zoster (recombinante, com adjuvante)

Em um estudo clínico aberto de Fase III, participantes com 50 anos de idade ou mais foram randomizados em dois grupos. No primeiro grupo (N = 265), no Dia 1, os participantes receberam uma dose da vacina contra herpes zoster e uma dose de Arexvy, seguidas de uma segunda dose da vacina contra herpes zoster no Dia 61. No segundo grupo (N = 265), os participantes receberam uma dose da vacina contra herpes zoster no Dia 1 e no Dia 61, e uma dose de Arexvy no Dia 31. Os critérios pré-especificados para não inferioridade das respostas imunes foram definidos como o limite superior da curva de confiança (UL) do IC de 95% bilateral das razões de GMT dos grupos de administração separada versus coadministração $\leq 1,50$ para os títulos neutralizantes de VSR-A e VSR -B, e uma razão de GMC $\leq 1,50$ para as concentrações de anticorpos anti-gE.

Os critérios de não inferioridade das respostas imunes foram atendidos quando as duas vacinas foram administradas concomitantemente.

Administração concomitante com vacina pneumocócica conjugada 20-valente (adsorvida) (PCV20)

Em um estudo clínico aberto de Fase III, participantes com 60 anos de idade ou mais foram randomizados em dois grupos. No primeiro grupo (N = 553), os participantes receberam uma dose de PCV20 e uma dose de Arexvy no Dia 1. No segundo grupo (N = 557), os participantes receberam uma dose de PCV20 no Dia 1 e uma dose de Arexvy no Dia 31. Os critérios pré-especificados para não inferioridade das respostas imunes foram definidos como o limite superior da curva de tolerância (UL) do IC de 95% bilateral das razões de GMT dos grupos de administração separada versus coadministração $\leq 1,5$ para os títulos neutralizantes de VSR -A e VSR -B, e uma razão de GMT ≤ 2 para títulos opsonofagocíticos para cada sorotipo pneumocócico conjugado contido na PCV20.

Os critérios de não inferioridade das respostas imunes foram atendidos quando as duas vacinas foram administradas concomitantemente.

Administração concomitante com a vacina de mRNA contra COVID-19

Em um estudo clínico aberto de Fase III, participantes com 50 anos de idade ou mais foram randomizados em dois grupos. No primeiro grupo (N = 417), os participantes receberam uma dose da vacina de mRNA contra COVID-19 e uma dose de Arexvy no Dia 1. No segundo grupo (N = 416), os participantes receberam uma dose da vacina de mRNA contra COVID-19 no Dia 1 e uma dose de Arexvy no Dia 31. Os critérios pré-especificados para não inferioridade das respostas imunes foram definidos como o limite superior da curva de tolerância (UL) do IC de 95% bilateral das razões de GMT dos grupos de administração separada versus coadministração $\leq 1,5$ para títulos neutralizantes de VSR -A, VSR -B e SARS-CoV-2.

Após a administração concomitante de Arexvy com a vacina de mRNA contra COVID-19, as respostas imunes ao VSR-A e ao VSR-B não foram inferiores às observadas após a administração separada (o UL da razão GMT foi $\leq 1,5$). Para SARS-CoV-2 Ómicron XBB.1.5, o UL da razão GMT foi de 1,51. Os dados não sugerem interferência clinicamente relevante quando Arexvy foi coadministrado com a vacina de mRNA contra COVID-19.

Imunogenicidade em Populações Especiais

Indivíduos imunocomprometidos

Em um estudo aberto, de Fase IIb, randomizado e controlado (RSV OA=ADJ-023), a resposta imunológica em receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) (rim ou pulmão) com 18 anos ou mais de idade (N=261), que receberam uma dose (131 participantes) ou duas doses (130 participantes) da vacina **Arexvy** com intervalo de 30 a 60 dias, foi comparada à de participantes não imunocomprometidos com 50 anos ou mais de idade (N=125) que receberam uma dose de **Arexvy**.

Nos receptores de TOS, uma dose de **Arexvy** aumentou os títulos neutralizantes de VSR-A e VSR -B, que permaneceram acima dos níveis basais por até 12 meses após a vacinação. Nos receptores de TOS em regimes imunossupressores que não incluíam micofenolato (23% dos participantes), os títulos neutralizantes após uma dose foram semelhantes aos dos indivíduos não imunocomprometidos. Nos receptores de TOS em regimes imunossupressores que incluíam micofenolato (77% dos participantes), os títulos neutralizantes após uma dose foram inferiores aos dos receptores de TOS que não recebiam micofenolato. Uma segunda dose aumentou os títulos neutralizantes de VSR nesse grupo, aproximando-os dos níveis dos participantes não imunocomprometidos (tabela 5).

Tabela 5. Médias Geométricas dos Títulos Neutralizantes de VSR -A (ED60) (com ou sem Micofenolato (MC)) em receptores de TOS com 18 anos ou mais no estudo RSV OA=ADJ-023 – Por Conjunto de Protocolo

Tempo	Grupo TOS de 1 dose ^a		Grupo TOS de 2 doses ^b		Não-IC ^c
	MC Sim	MC Não	MC Sim	MC Não	
Linha de base	N=95	N=28	N=94	N=29	N=125
	785	888	813	818	889
	[663 - 929]	[692 - 1139]	[694 - 952]	[553 - 1210]	[782 - 1011]
1 mês após a dose 1	N=95	N=28	N=90	N=24	N=117
	3101	9388	3602	7255	6881
	[2459 - 3912]	[6329 - 13926]	[2672 - 4855]	[4668 - 11277]	[5976 - 7924]
1 mês após a dose 2	NA	NA	N=88	N=23	NA
	NA	NA	4960	7327	NA
			[3779 - 6511]	[4811 - 11159]	
12 meses após a última dose	N=89	N=27	N=83	N=24	N=114
	1528	2899	2564	2363	2244
	[1254 - 1862]	[2044 - 4110]	[2000 - 3287]	[1567 - 3563]	[1925 - 2615]

^a TOS grupo de 1 dose = Receptores de TOS que receberam uma dose de Arexvy

^b TOS grupo de 2 doses = Receptores de TOS que receberam duas doses de Arexvy

^c Não-IC = Participantes não imunocomprometidos que receberam uma dose de Arexvy

N = Número de participantes incluídos em cada grupo para cada visita

ED60: Diluição estimada 60

MC Sim = Receptores de TOS com regimes imunossupressores incluindo micofenolato

MC Não = Receptores de TOS com regimes imunossupressores que não incluem micofenolato

NA = Não Aplicável

Os resultados para VSR -B não são exibidos na tabela devido à semelhança com VSR -A.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

Farmacocinética

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Arexvy é contraindicada nos casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer componente da vacina (consultar Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes da imunização

Assim como acontece com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico adequado e supervisão devem estar sempre disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina. É recomendada a observação do vacinado por pelo menos 15 minutos após a vacinação.

Assim como com outras vacinas, a vacinação com **Arexvy** deve ser adiada em indivíduos que sofrem de uma enfermidade febril aguda severa. No entanto, a presença de uma infecção não grave, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Como com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser provocada em todos os vacinados.

A síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que existam procedimentos para evitar lesões causadas por desmaios.

Precauções de uso

Não administre a vacina por via intravenosa ou intradérmica. Não há dados disponíveis sobre a administração subcutânea de Arexvy.

Assim como outras vacinas administradas por via intramuscular, **Arexvy** deve ser administrado com cautela a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular a esses indivíduos.

Medicamentos imunossupressores sistêmicos e imunodeficiência

Indivíduos recebendo tratamento imunossupressor ou indivíduos com imunodeficiência podem ter uma resposta imune reduzida a **Arexvy** (consultar Características Farmacológicas).

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

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos de **Arexvy** na fertilidade humana.

Os estudos em animais com **Arexvy** não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva e fertilidade em fêmeas.

Estudos em animais com uma vacina experimental de RSVPreF3 sem adjuvante não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva.

Gravidez

Não existem dados oriundos de estudos clínicos sobre a utilização de **Arexvy** em mulheres grávidas. **Arexvy** não é recomendado durante a gravidez. Os resultados de estudos em animais com **Arexvy** não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade no desenvolvimento e na reprodução.

Após a administração em 3.557 mulheres grávidas num ensaio clínico único de uma outra vacina denominada vacina experimental de RSVPreF3 sem adjuvante, foi observado um aumento no número de nascimentos prematuros em comparação com o placebo. Atualmente, não é possível estabelecer uma relação causal entre a administração da vacina experimental RSVPreF3 sem adjuvante e os casos de nascimento prematuro.

Os resultados de estudos em animais com uma vacina experimental RSVPreF3 sem adjuvante não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não existem dados sobre a excreção de **Arexvy** no leite humano ou animal. **Arexvy** não é recomendado em mulheres que amamentam/lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

Arexvy pode ser administrada concomitantemente com vacina inativada contra influenza sazonal (dose padrão sem adjuvante, dose alta sem adjuvante ou dose padrão com adjuvante), vacina contra herpes zoster (recombinante, com adjuvante), vacina pneumocócica conjugada ou vacina de mRNA contra COVID-19 (ver Efeitos Farmacodinâmicos).

Quando da coadministração de **Arexvy** com a vacina inativada contra influenza sazonal (fragmentada, inativada de dose padrão sem adjuvante, de dose padrão adjuvantada ou de alta dosagem sem adjuvante) em três estudos clínicos de fase III, não foram verificadas interferências nas respostas imunes entre as vacinas.

O perfil de segurança de **Arexvy** quando da coadministração com vacina inativada contra a influenza sazonal, vacina contra herpes zoster, vacina pneumocócica conjugada ou vacina de mRNA contra a COVID-19 foi comparável ao observado quando **Arexvy** foi administrado sequencialmente com um intervalo de pelo



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

menos 30 dias em relação a cada uma dessas vacinas.

Não há dados de coadministração de **Arexvy** com outras vacinas. (consultar Efeitos Farmacodinâmicos).

Se **Arexvy** for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Conservar no refrigerador (2 °C a 8 °C).

Não congelar. Descartar se o frasco estiver congelado.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade

O prazo de validade é de 36 meses a contar da data de fabricação.

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente; se não for possível, a vacina deve ser conservada no refrigerador (2 °C a 8 °C) ou em temperatura ambiente até 25 °C. Se não for utilizada dentro de 4 horas, ela deve ser descartada.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Arexvy se apresenta como um pó branco. A suspensão é um líquido opalescente, incolor a castanho pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Arexvy é administrada em dose única de 0,5 mL.

A necessidade de revacinação não foi estabelecida.

Modo de usar

Arexvy é apenas para injeção intramuscular, de preferência no músculo deltoide.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, consultar Uso e Manuseio.

Uso e Manuseio

O pó e a suspensão devem ser inspecionados visualmente quanto a qualquer partícula estranha e/ou variação de aparência. Se qualquer um deles for observado, não reconstituir a vacina.

Como preparar **Arexvy**:

Arexvy deve ser reconstituída antes da administração.

1. Retirar todo o conteúdo do frasco-ampola que contém a suspensão com uma seringa com agulha adequada (21G a 25G).
2. Adicionar todo o conteúdo da seringa no frasco-ampola que contém o pó.
3. Agitar suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido.

A vacina reconstituída é um líquido opalescente, incolor a castanho claro.

A vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto a qualquer partícula estranha e/ou variação de aparência. Se qualquer um deles for observado, não administrar a vacina.

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente; se não for possível, consultar a seção 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.

Antes da administração:

1. Retirar 0,5 mL da vacina reconstituída com uma seringa.
2. Trocar a agulha para usar uma agulha nova.

Para administração de **Arexvy** é necessária a aquisição de 2 agulhas, para a apresentação de 1 frasco-ampola de pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno RSVPreF3) mais 1 frasco-ampola de suspensão injetável (sistema adjuvante AS01_E), ou 20 agulhas, para apresentação de 10 frascos-ampola de pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno RSVPreF3) mais 10 frascos-ampola de suspensão injetável (sistema adjuvante AS01_E).

As agulhas devem ser adquiridas em conformidade com as diretrizes do Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

Administrar a vacina por via intramuscular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

Incompatibilidades



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em um estudo clínico de Fase III, controlado por placebo (RSV OA=ADJ-006) (realizado na Europa, América do Norte, Ásia e hemisfério sul), 12.467 adultos ≥ 60 anos de idade receberam uma dose de **Arexvy** e 12.499 receberam placebo com período de acompanhamento de aproximadamente 12 meses.

Nos participantes com 60 anos de idade ou mais, as reações adversas mais comumente relatadas foram dor no local da injeção (61%), fadiga (34%), mialgia (29%), dor de cabeça (28%) e artralgia (18%). Essas reações adversas foram geralmente de intensidade leve ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação.

A maioria das outras reações adversas foram incomuns e relatadas de forma semelhante entre os grupos de estudo.

Em um estudo clínico de Fase III controlado por placebo (RSV OA=ADJ-018), 769 participantes de 50 a 59 anos e 381 participantes com 60 anos ou mais receberam uma dose de **Arexvy**. Em um estudo clínico aberto de Fase III (RSV OA=ADJ-025), 1.029 participantes de 18 a 49 anos e 429 participantes com 60 anos ou mais receberam uma dose de **Arexvy**. Nesses dois estudos, houve maior incidência de dor no local da injeção, fadiga, mialgia, cefaleia e artralgia em participantes de 18 a 49 anos e de 50 a 59 anos, em comparação com aqueles com 60 anos ou mais. No entanto, a duração mediana e a gravidade desses eventos foram comparáveis entre as faixas etárias.

As reações adversas apresentadas na tabela abaixo foram consistentes em todos os estudos, com exceção da náusea, que foi relatada como comum em participantes de 18 a 49 anos de idade e incomum em participantes de 50 a 59 anos de idade e 60 anos de idade ou mais.

As reações adversas ao medicamento (RAs) estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos do MedDRA e por frequência.

Muito comum ≥1/10
Comum ≥1/100 a <1/10
Incomum ≥1/1.000 a <1/100
Raro ≥1/10.000 a <1/1.000
Muito raro <1/10.000

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Incomum	linfadenopatia
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	reações de hipersensibilidade (como erupção cutânea)
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	cefaleia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum	rinite
Distúrbios gastrointestinais	Comum	náusea ^a
	Incomum	dor abdominal e vômito
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	mialgia, artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	eritema no local da injeção, dor no local da injeção, fadiga
	Comum	edema no local da injeção, febre, calafrios
	Incomum	prurido no local da injeção
		dor, mal-estar

^a Relatado como incomum em participantes com 50 anos de idade ou mais (Estudos RSV OA=ADJ-006 e RSV OA=ADJ-018) e comum em participantes de 18 a 49 anos de idade (Estudo RSV OA=ADJ-025).

Indivíduos imunocomprometidos

Em um estudo clínico de Fase IIb aberto (RSV OA=ADJ-023), 261 receptores de transplante de órgão sólido (TOS) (rim ou pulmão) com 18 anos ou mais receberam uma dose (131 participantes) ou duas doses (130 participantes) de **Arexvy**. As reações adversas observadas em receptores de TOS após a primeira e a segunda dose de **Arexvy** foram consistentes com aquelas observadas em adultos não imunocomprometidos com 18 anos ou mais.

Dados pós comercialização

Distúrbios do Sistema Nervoso

Síndrome de Guillain-Barré

Em um estudo observacional de pós-comercialização realizado durante uma temporada de vírus sincicial respiratório nos Estados Unidos em indivíduos com 65 anos ou mais, foi observado um risco aumentado de Síndrome de Guillain-Barré (estimado em 7 casos excedentes por 1 milhão de doses administradas) durante os 42 dias após a vacinação com **Arexvy**. As informações disponíveis são insuficientes para determinar uma relação causal com **Arexvy** neste momento.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Necrose no local da injeção

Reação adversa proveniente de relatos espontâneos.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Arexvy

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram reportados casos de superdose durante os estudos clínicos com a vacina.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0366

Produzido por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A - Parc de la Noire Epine, Avenue Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica, GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l.- Bellaria-Rosia, 53018 - Sovicille (Siena) – Itália ou GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint-Amand-Les-Eaux - França.

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/08/2026.

L2313_arexvy_po liof_inj_susp_inj_GDS16

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/02/2024	0198226/24-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2023	0160954/23-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	04/12/2023	Inclusão inicial de texto de bula	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
20/02/2024	0198352/24-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
08/11/2024	1541991/24-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
19/11/2024	1586925/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2024	0296320/24-5	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	18/11/2024	7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

12/03/2025	0336201/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	9. REAÇÕES ADVERSAS 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
05/08/2025	1006487/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/01/2024 16/02/2024 16/02/2024	0120656/24-7 0190665/24-8 0190681/24-0	11969 – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso 11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético 11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	04/08/2025	VP I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1.INDICAÇÕES 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
26/11/2025	1534443258	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

19/02/2026	0162286/26-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2025	576680/25-0	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	12/01/2026	VP III – DIZERES LEGAIS VPS III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
30/04/2026	0422494/26-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2025 31/07/2025 19/08/2025 17/09/2025	0992540/25-6 0992542/25-2 1118746/25-8 1231568/25-1	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso 11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético 11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético 11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	13/04/2026	VP I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
10/07/2026	0681827/26-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

10/08/2026	Gerado após submissão	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	VP III – DIZERES LEGAIS VPS III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MCG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML 120 MCG PO LIOF SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
------------	--------------------------	--	----	----	----	----	---	-----------	---