

vacina febre amarela (atenuada)

5 e 10 doses

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÉUTICA

Pó liofilizado injetável

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

APRESENTAÇÕES

Frasco-ampola de vidro incolor com 5 doses + ampola com 2,5 mL de diluente
Acondicionado em cartucho contendo 1, 10 ou 50 frascos.

Frasco-ampola de vidro âmbar com 10 doses + ampola com 5,0 mL de diluente
Acondicionado em cartucho contendo 10 frascos.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém:

No mínimo de 1000LD₅₀ do vírus vivo atenuado da Febre Amarela da Cepa 17 DD ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa).

Excipientes:

Sacarose, glutamato de sódio, sorbitol, gelatina bovina hidrolisada, eritromicina e canamicina.

Diluente:

Água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina febre amarela (atenuada) é uma vacina de vírus vivo atenuado, obtida por atenuação da subcepa 17DD do vírus da febre amarela, cultivado em ovos de galinha embrionados livres de germes patogênicos.

A vacina febre amarela (atenuada) é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam.

A vacina febre amarela (atenuada) é considerada segura e altamente imunogênica, induzindo a formação de anticorpos protetores de longa duração.

A vacina febre amarela (atenuada) é o meio mais eficaz para prevenir e controlar a doença, já que interrompe o ciclo de transmissão, e tem por objetivos: conferir proteção individual e coletiva na população, bloquear a propagação geográfica da doença criando uma barreira de imunidade e prevenir epidemias.

2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas febre amarela (atenuada) - cepa 17DD e cepa WHO-17D - demonstrou taxa de soroconversão igual ou superior a 98% em indivíduos previamente soronegativos para as duas vacinas. A intensidade da resposta imune também foi semelhante para as duas vacinas, variando de 14,5 a 18,6UI/mL. Foi detectada viremia entre os dias três e sete em 2,7% dos participantes vacinados¹⁾.

A resposta imune primária é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos de classe IgM, entre o 4º e 7º dia, e posteriormente de anticorpos de classe IgG.

Os anticorpos neutralizantes aparecem entre 1 e 2 semanas após a vacinação, atingindo nível máximo 3 a 4 semanas depois, e persistem por longo tempo. A imunidade persiste por no mínimo 10 anos, e possivelmente por toda a vida²⁾.

A eficácia da vacina febre amarela (atenuada) é demonstrada através de observações de mais de 60 anos no Brasil e em outros países da América do Sul, sendo muito rara a ocorrência da doença em pessoas vacinadas. Além disso, a imunização durante surtos resulta em rápido desaparecimento dos casos³⁾. No Brasil, a doença está sob controle através da vacinação sistemática da população sob risco, com poucos casos relatados³⁾.

3 - INDICAÇÕES

A vacina é indicada para imunização ativa contra a febre amarela.

4 - CONTRA-INDICAÇÕES

- Doença febril aguda, com comprometimento do estado geral de saúde.
- Histórico de reações anafiláticas a ovos de galinha e seus derivados, gelatina, eritromicina e canamicina.
- Gestantes, a não ser em situação epidemiológica com alto risco de exposição, seguindo recomendações expressas das autoridades de saúde.
- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (por exemplo: câncer, leucemia, AIDS etc) ou por medicamentos.
- História de doença do timo, como miastenia grave, timoma ou timectomia.
- Crianças com menos de 6 (seis) meses de idade.

5 - MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A vacina febre amarela (atenuada) é liofilizada e apresentada como uma pastilha móvel de cor creme. O diluente estéril incolor é apresentado em ampola.

Após a reconstituição com o diluente é uma suspensão ligeiramente opalescente, de cor levemente amarelada ou rósea.

O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Não use a vacina com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto da vacina.

A vacina febre amarela (atenuada) deve ser administrada por via subcutânea, de preferência na região deltóide, na face externa da parte superior do braço, podendo também ser administrada, no quadrante superior externo da região do glúteo. Uma seringa e uma agulha descartáveis estéreis devem ser usadas para cada aplicação.

A vacina febre amarela (atenuada) não deve ser administrada por via intravenosa. Não há estudos sobre a utilização da vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos por via intramuscular, embora essa via seja utilizada por muitos países.

Instruções para a reconstituição da vacina

- No momento da reconstituição, o diluente que acompanha a vacina deve estar de 2°C a 8°C, devendo ser colocado na geladeira pelo menos 1 (um) dia antes de seu uso.

- Cada dose deve ser extraída com uma agulha e uma seringa estéreis, sob condições assépticas estritas e tomadas as precauções para evitar a contaminação do conteúdo. Uma nova agulha deve ser usada para administrar cada dose individual da vacina.

- Adicionar todo o conteúdo do diluente fornecido para o frasco contendo o liofilizado.

- Após a adição, agitar levemente a mistura, até que o liofilizado esteja completamente dissolvido no diluente, evitando a formação de espuma.

- A vacina febre amarela (atenuada) não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

- O uso de um diluente incorreto pode causar danos à vacina e/ou reações graves nos indivíduos vacinados.

Cuidados após a reconstituição

- Manter a vacina reconstituída ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2°C e 8°C.

- A vacina deve ser aplicada o mais brevemente possível após a reconstituição.

- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.

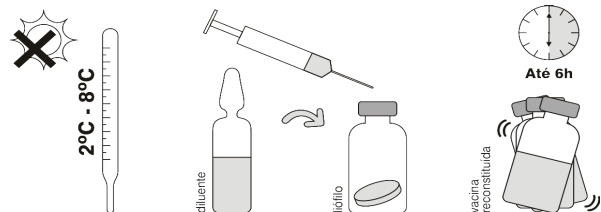
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

- A vacina reconstituída e o diluente não devem ser congelados.

- O prazo de validade da vacina após reconstituição é de 6 (seis) horas desde que mantida em temperatura adequada (2°C a 8°C) e adotados os cuidados que mantenham a sua integridade.

- O uso de um diluente incorreto pode causar danos à vacina e /ou reações graves nos indivíduos vacinados.

NÃO USE A VACINA SE O PRAZO DE VALIDADE ESTIVER VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DA VACINA.



6 - POSOLOGIA

Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída a partir dos 9 (nove) meses de idade. A vacinação entre os 6 (seis) e 9 (nove) meses de idade poderá ser feita em situações de alto risco à doença, a critério das autoridades sanitárias.

Recomenda-se a revacinação a cada 10 anos. A revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose não é necessária e, por isso, não é recomendada.

7 - ADVERTÊNCIAS

A vacinação em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da vacina febre amarela (atenuada) (ovo de galinha, gelatina, eritromicina ou canamicina) somente deverá ser realizada após avaliação médica.

A vacina febre amarela (atenuada) não é contra-indicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, que não apresentem ainda a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, ou a critério médico.

A vacina febre amarela (atenuada) somente deve ser utilizada em mulheres grávidas com orientação médica, avaliando possível risco e benefício. No entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto.

Não se sabe se a vacina febre amarela (atenuada) é excretada no leite humano. Não há relatos de eventos adversos devidos à transmissão do vírus vacinal da mãe para o bebê. Deve-se avaliar o risco teórico x benefício da vacinação de mulheres que estão amamentando.

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da vacina febre amarela (atenuada) em pessoas idosas. Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da vacina febre amarela (atenuada).

Não há informações sobre risco relacionado ao uso da vacina contra febre amarela por via de administração não recomendada.

8 - USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e lactação

A vacina febre amarela (atenuada) não é recomendada para grávidas; no entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto.

Uso pediátrico

A vacina febre amarela (atenuada) não é recomendada em crianças menores de 6 meses.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da vacina febre amarela (atenuada) em pessoas idosas. Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

A vacina febre amarela (atenuada) não deve ser usada em pessoas submetidas a tratamento com corticosteróides, antimetabólitos, radiação ou a qualquer outra terapia imunossupressora.

9 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina febre amarela (atenuada) tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra sarampo, hepatite B, febre tifóide, poliomielite, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. A administração da vacina febre amarela (atenuada) simultaneamente à vacina contra a cólera gerou resultados conflitantes, com alguns estudos mostrando redução na resposta às vacinas e outros sem evidência de interferência nas respostas sorológicas⁶⁹.

Se a vacina febre amarela (atenuada) não for administrada simultaneamente com as vacinas injetáveis de vírus vivo, estas deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias^{2,4,9}.

A maioria dos países administra a vacina febre amarela (atenuada) simultaneamente com a vacinação contra o sarampo.

10 - REAÇÕES ADVERSAS

Respeitadas as suas contra indicações, a vacina febre amarela (atenuada) tem um perfil de segurança bem estabelecido ao longo de 64 anos de uso no Brasil e no exterior, tendo sido utilizadas mais de 400 milhões de doses desde então.

As reações à vacina febre amarela (atenuada) são geralmente brandas. 2 a 5% dos vacinados podem apresentar cefaléia, mialgia, febre e outros sintomas leves entre o 5º e o 10º dia após a vacinação^{2,4,5,6}.

A doença viscerotrópica aguda é uma complicação grave, recentemente descrita, com a vacina febre amarela (atenuada), na qual o vírus vacinal dissemina-se para diversos órgãos, com choque, derrame pleural e abdominal, falência múltipla de órgãos e alta letalidade. No Brasil, até o final de 2007, foram registrados 8 casos de eventos adversos graves considerados como doença viscerotrópica aguda, dos quais 7 foram publicados^{7,8,9,10}, e 1 caso suspeito, não publicado. Um Comitê Internacional de Especialistas, organizado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), do Ministério da Saúde do Brasil, estudou detalhadamente dois destes casos, não tendo evidenciado mutações significativas no vírus vacinal e concluiu que são eventos muito raros, determinados por fatores estritamente individuais¹¹. O risco-benefício é altamente favorável à vacinação em áreas endêmicas e em outras situações de risco^{9,12}. Vacinas produzidas por outros produtores utilizando a cepa 17D também apresentaram este tipo de reação adversa^{13,14,15,16}. Há evidências que sugerem maior risco de tais eventos graves em pessoas idosas^{17,18}.

Reações de hipersensibilidade ocorrem nas primeiras 2 horas após a vacinação (erupções, urticária, broncoespasmo) e são extremamente raras. A taxa de casos registrados pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais, um sistema passivo, durante o período de 2005 a 2007 foi 0,76 (2005), 0,68 (2006) e 0,32 (2007, dados preliminares) por 100.000 vacinações. A taxa de incidência de reações anafiláticas é de 0,015/100.000 vacinações. Estas reações são atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina. Eventos adversos múltiplos e graves envolvendo contaminação bacteriana resultaram de erros técnicos de manuseio e administração da vacina²⁰.

A vacina febre amarela (atenuada) apresenta um grau mínimo de neurovirulência, conforme tem sido demonstrado pela inoculação intracerebral em animais de laboratório e também pela ocorrência de raros casos de encefalite pós-vacinal em seres humanos. Estes casos ocorreram principalmente, mas não de forma exclusiva, em crianças muito pequenas. No período compreendido entre 1952 e 1960, quando não havia restrições quanto à idade mínima para administração da vacina febre amarela (atenuada), ocorreram 15 (quinze) casos, todos em menores de 7 (sete) meses de idade. Até 2002, 25 (vinte e cinco) casos de meningoencefalite associados temporalmente à vacina febre amarela (atenuada) foram descritos no mundo²¹. Nos Estados Unidos, desde 1992, 05 (cinco) casos de encefalite em adultos receptores da vacina febre amarela (atenuada) foram notificados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Vacinas (*LUS Vaccine Adverse Event Reporting System - VAERS*). Além disso, foram notificados 10 (dez) casos de doença neurológica autoimune, incluindo síndrome de Guillain-Barré e encefalomielite disseminada aguda. Todos esses casos neurológicos ocorreram de 4 a 23 dias após a vacinação e após a primeira dose⁶³.

A decisão de vacinar os viajantes contra a febre amarela deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais^{2,5,6,9,12,17,19}. Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença^{2,6}.

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade das reações e que implicam em atendimento médico, se necessário com hospitalização, para acompanhamento cuidadoso, tais como: febre, mal estar, mialgia intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaléia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Além das manifestações supracitadas, alterações gastrointestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possível agravamento do quadro.

Também há evidências de que pessoas com histórico de doença do timo, por exemplo, timoma, miastenia gravis e timectomia, têm risco aumentado de doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela⁶³.

OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADOS ÀS AUTORIDADES DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

11 - SUPERDOSE

A administração acidental de dose pelo menos 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave²⁰.

12 - ARMAZENAGEM

Antes da Reconstituição

A vacina deve ser armazenada em refrigerador entre 2°C a 8°C ou em congelador a -20°C e protegida da luz.

A vacina liofilizada não é afetada pelo congelamento.

O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.

Durante o transporte, as condições recomendadas para armazenagem devem ser respeitadas.

Após a Reconstituição

A vacina reconstituída deve ser armazenada ao abrigo da luz e em temperaturas comprovadamente entre 2º e 8°C.

Prazo de Validade

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da vacina febre amarela (atenuada) é de 24 meses, a partir da data de fabricação.

Após reconstituição a vacina terá validade de 6 horas.

Verifique na embalagem externa a data de validade da vacina. Não utilize a vacina com o prazo de validade vencido, pois ela pode não produzir os efeitos desejados.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

III) DIZERES LEGAIS

Reg.MS Nº 1.1063.0002

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ Nº 3726

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Av. Brasil, 4365 - Mangueiras - 21040-900

Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (21) 3882-9393

Indústria Brasileira

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

REFERÊNCIAS:

1. Camacho LAB, Freire MS, Leal MLF et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17 DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Revista de Saúde Pública* 2004;38(5):671-8.
2. Monath TP. Yellow Fever Vaccine. In Plotkin, SA, Orenstein, WA (eds). *Vaccines*. 4th Edition. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 1095 - 1176.
3. Ministério da Saúde. SVS. Situação das Doenças Transmissíveis no Brasil – Febre Amarela Silvestre 2004. Captado em 24 de maio de 2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21919.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002; vol 51 (RR-17).
5. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de Normas de Vacinação*, 3ª ed. Brasília, 2001.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Health Information for International Travel 2005-2006*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
7. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Eventos Adversos sérios Associados com a vacina 17D Contra Febre Amarela*. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2000.
8. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91 - 7.
9. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiology and Infection* 2004; 132: 939-946.
10. Engel AR, Vasconcelos PFC, McArthur MA, Barret ADT. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine* 2006; 24:2803-9.
11. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.
12. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. *Vaccine* 2007; 25: 10-1.
13. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358: 121-2.
14. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. *Lancet*, 2001; 358: 98 - 104.
15. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.
16. Doblas A, Domingó C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* 2006; 36: 156-8.
17. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
18. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.
19. WHO. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Report* 2003. 78:349-60.
20. Rabello A, Orsini M, Disch J et al. Baixa frequência de efeitos colaterais após administração accidental da vacina contra febre amarela em dose 25 vezes concentrada.