



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

**VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS
(ACELULAR), HEPATITE B (RECOMBINANTE), POLIOMIELITE 1, 2
E 3 (INATIVADA) E *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* B (CONJUGADA)**

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

SUSPENSÃO INJETÁVEL

**1 DOSE
10 DOSES**

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho com 1 seringa sem agulha pré-ensada com 0,5mL de suspensão;
- Cartucho com 1 seringa pré-ensada com 0,5mL de suspensão e 1 agulha;
- Cartucho com 1 seringa pré-ensada com 0,5mL de suspensão e 2 agulhas;
- Cartucho com 10 seringas sem agulha pré-ensadas com 0,5mL de suspensão cada;
- Cartucho com 10 seringas pré-ensadas com 0,5mL de suspensão cada e 10 agulhas;
- Cartucho com 10 frascos ampola com 0,5mL de suspensão cada.

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) - vacina DTPa-HB-IPV-Hib deve ser administrada por VIA INTRAMUSCULAR.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE.

Composição:

- As substâncias ativas por dose de 0,5mL* são:

- Toxoide diftérico $\geq 20\text{UI}^1$ (30 Lf)
- Toxoide tetânico $\geq 40\text{UI}^{1,2}$ (10 Lf)
- Antígenos de *Bordetella pertussis*
 - Toxoide pertussis 25 microgramas
 - Hemaglutinina filamentososa 25 microgramas
- Poliovírus (inativados)³
 - Tipo 1 (Mahoney) 29 Unidades de antígeno D⁴
 - Tipo 2 (MEF-1) 7 Unidades de antígeno D⁴
 - Tipo 3 (Saukett) 26 Unidades de antígenos D⁴
- Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato) 12 microgramas conjugado com proteína tetânica 22-36 microgramas
- Antígeno de superfície da hepatite B 10 microgramas⁵

* Adsorvidas em hidróxido de alumínio hidratado (0,6 mg Al³⁺)

¹ Intervalo de confiança inferior (p=0,95) de atividade determinada de acordo com os ensaios descritos na Farmacopeia Europeia.

² Ou atividade equivalente determinada pela avaliação de imunogenicidade

³ Cultivados em células Vero.

⁴ Essas quantidades de antígeno são estritamente as mesmas que aquelas expressas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para vírus tipo 1, 2 e 3, respectivamente, quando medidas por outro método imunoquímico adequado.

⁵ Produzido em cultura de células de *Hansenula polymorpha* por tecnologia de DNA recombinante.

Outros componentes:

Fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, trometamol, sacarose, aminoácidos essenciais incluindo L-fenilalanina e água para injeção.

Esta vacina pode conter traços residuais de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) é indicada para vacinação primária e de reforço em lactentes e crianças a partir de 6 semanas de idade contra difteria, tétano, pertussis (coqueluche), hepatite B, poliomielite e infecções invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (tais como meningite, septicemia, celulite, artrite, epiglotite, pneumopatia, osteomielite).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados obtidos em estudos clínicos para cada um dos componentes estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 1: Porcentagem de pacientes com títulos de anticorpo \geq taxas de soroproteção/soroconversão* um mês após a vacinação primária com 3 doses da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada).**

Títulos de anticorpos \geq taxas soroproteção/soroconversão		Três doses	
		6-10-14 semanas	2-4-6 meses
		%	%
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/mL)		97,6	97,1
Anti-tétano ($\geq 0,01$ UI/mL)		100,0	100,0
Anti-PT (Soroconversão**)		93,6	96
Anti-FHA (Soroconversão**)		93,1	97,0
Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL)	Com vacinação contra hepatite B ao nascer	99,0	99,7
	Sem vacinação contra hepatite B ao nascer	95,7	98,8
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	99,9
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))		98,5	100,0
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	99,9
Anti-PRP ($\geq 0,15$ µg/mL)		95,4	98,0

* Geralmente aceito substituto (PT, FHA) ou correlato de proteção (outros componentes).

**Soroconversão: aumento mínimo de 4 vezes comparado ao nível antes da vacinação (antes da dose 1).

Tabela 2: Porcentagem de pacientes com títulos de anticorpos \geq taxas de soroproteção/soroconversão* um mês após a vacinação de reforço com a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada).**

Títulos de anticorpos \geq taxas soroproteção/soroconversão	Vacinação de reforço durante o segundo ano de vida após vacinação primária de três doses	
	6-10-14 semanas	2-4-6 Meses
	%	%
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/mL)	100,0	97,2
Anti-tetano ($\geq 0,01$ UI/mL)	100,0	100,0
Anti-PT (Soroconversão**)	94,4	96,2
Anti-FHA (Soroconversão**)	99,4	98,4



Anti-HBs ($\geq 10\text{mUI/mL}$)	Com vacinação contra hepatite B ao nascer	100,0	99,7
	Sem vacinação contra hepatite B ao nascer	98,5	99,4
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0\mu\text{g/mL}$)		98,5	98,3

*Geralmente aceito substituto (PT, FHA) ou correlato de proteção (outros componentes).

**Soroconversão: aumento mínimo de 4 vezes comparado ao nível antes da vacinação (antes da dose 1).

Persistência da resposta imune

Estudos sobre a persistência em longo prazo de anticorpos induzidos pela vacina após diferentes séries primárias para bebês/crianças e após a administração ou não da vacina hepatite B ao nascer demonstraram manutenção de anticorpos em níveis acima dos limites reconhecidamente protetores ou reconhecidos para todos os antígenos vacinais (ver Tabela 3).

Tabela 3: Taxas de soroproteção^a aos 4,5 anos de idade após a vacinação com a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)**.

Títulos de anticorpos	Primária em 6-10-14 semanas e reforço aos 15-18 meses		Primária aos 2-4-6 meses e reforço aos 12-24 meses
	Sem hepatite B ao nascer	Com hepatite B ao nascer	Com hepatite B ao nascer
	N=173 ^b %	N=103 ^b %	N=220 ^c %
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/ml) ($\geq 0,1$ IUI/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tétano ($\geq 0,01$ UI/ml) ($\geq 0,1$ UI/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^f (≥ 8 UE/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^f (≥ 8 UE/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$)	98,8	100	100

N = Número de indivíduos analisados (conjunto conforme protocolo)

a: Geralmente aceito substituto (PT, FHA) ou correlato de proteção (outros componentes).

b: 6, 10, 14 semanas com e sem vacinação contra hepatite B ao nascer (República da África do Sul)

c: 2, 4, 6 meses com vacinação contra hepatite B ao nascer (Colômbia)

d: Devido a um “Dias Nacionais de Vacinação com VOP (vacina oral poliomielite)” no país, os resultados da polio não foram analisados

f: 8 UE/ml corresponde a 4 LIQ (Limite Inferior de Quantificação em ensaio de imunoabsorção enzimática ELISA). O valor de LIQ para anti-PT e anti-FHA é de 2 UE/ml

A persistência das respostas imunológicas contra hepatite B, componente da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** foi avaliada em bebês vacinados a partir de dois esquemas diferentes.

Para uma série primária de 2 doses em bebês aos 3 e 5 meses de idade sem hepatite B ao nascimento, seguida por um reforço infantil aos 11-12 meses de idade, 53,8% das crianças foram soroprotegidas (anti-HBsAg ≥ 10 mIU / mL) aos 6 anos de idade e 96,7% apresentaram resposta anamnésica após dose de desafio com vacina autônoma contra hepatite B.

Para uma série primária que consiste em uma dose de vacina contra hepatite B administrada ao nascimento seguida por uma série de 3 doses em bebês aos 2, 4 e 6 meses de idade sem reforço para bebês, 49,3% das crianças foram soroprotegidas (anti-HBsAg ≥ 10 mIU / mL) aos 9 anos de idade, e 92,8% apresentaram resposta anamnésica após uma dose de desafio com uma vacina independente contra hepatite B.

Esses dados apoiam a persistência da memória imunológica induzida em bebês vacinados com a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)**.

Respostas imunológicas à vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada) em bebês prematuros

As respostas imunes aos antígenos da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada) em bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 28 a 36 semanas), incluindo 90 bebês nascidos de mulheres vacinadas com a vacina Tdap (tétano, difteria e pertussis acelular) durante a gravidez e 15 para mulheres não vacinadas durante a gravidez, foram avaliadas após um tratamento primário de 3 doses em um esquema de vacinação aos 2, 3 e 4 meses de idade e dose de reforço aos 13 meses de idade.

Um mês após a vacinação primária, todos os indivíduos foram soroprotegidos contra difteria ($\geq 0,01$ UI / mL), tétano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 89,8% dos indivíduos foram soroprotegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 79,4% foram soroprotegidos contra doenças invasivas por Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram soroprotegidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI / mL), tétano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovírus tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 94,6% dos indivíduos foram soroprotegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 90,6% foram soroprotegidos contra doenças invasivas por Hib (≥ 1 μ g / mL).

Em relação à coqueluche, um mês após a vacinação primária 98,7% e 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra antígenos PT e FHA, respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 98,8% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. As concentrações de anticorpos contra coqueluche aumentaram 13 vezes após a vacinação primária e 6 a 14 vezes após a dose de reforço.

Respostas imunes à vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada) em bebês nascidos de mulheres vacinadas com Tdap (difteria, tétano e coqueluche) durante a gravidez

As respostas imunes aos antígenos da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada) em bebês nascidos a termo (109) e prematuros (90) nascidos de mulheres vacinadas com a vacina Tdap durante a gravidez (entre 24 e 36 semanas de gestação) foram avaliadas após um curso de vacinação primária de 3 doses em 2, 3 e 4 meses de idade e uma dose de reforço aos 13 (bebês prematuros) ou 15 (bebês a termo) meses de idade.

Um mês após a vacinação primária, todos os indivíduos foram soroprotegidos contra difteria ($\geq 0,01$ UI / mL), tétano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovírus tipos 1 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 97,3% dos indivíduos foram soroprotegidos contra o poliovírus tipo 2 (≥ 8 (1 / diluição)); 94,6% dos indivíduos foram soroprotegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 88,0% foram soroprotegidos contra doenças invasivas por Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram soroprotegidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI / mL), tétano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovírus tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 93,9% dos indivíduos foram soroprotegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 94,0% foram soroprotegidos contra doenças invasivas por Hib (≥ 1 μ g / mL).

Em relação à coqueluche, um mês após a vacinação primária 99,4% e 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra antígenos PT e FHA, respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 99,4% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. As concentrações de anticorpos contra coqueluche aumentaram 5 a 9 vezes após a vacinação primária e 8 a 19 vezes após a dose de reforço.

Respostas imunológicas da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada) em bebês expostos ao HIV

As respostas imunes aos antígenos de **da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** em 51 bebês

expostos ao HIV (9 infectados e 42 não infectados) foram avaliadas após um esquema de vacinação primária de 3 doses às 6, 10 e 14 semanas de idade e uma dose de reforço aos 15 aos 18 meses de idade.

Um mês após a vacinação primária, todos os bebês foram soroprotetidos contra difteria ($\geq 0,01$ IU / mL), tétano ($\geq 0,01$ IU / mL), poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição), hepatite B (≥ 10 IU / mL) e mais de 97,6% para doenças invasivas por Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram seroprotetidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI / mL), tétano ($\geq 0,1$ UI / mL), poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição), hepatite B (≥ 10 UI / mL) e mais de 96,6% para doenças invasivas por Hib (≥ 1 μ g / mL).

Em relação à coqueluche, um mês após a vacinação primária, 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. Um mês após a dose de reforço, 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. As taxas de seroconversão definidas como aumento mínimo de 4 vezes em comparação com o nível de pré-vacinação (pré-dose 1) foram de 100% no grupo infectado e exposto ao HIV para anti-PT e anti-FHA, e 96,6% para anti-PT e 89,7 % para anti-FHA no grupo exposto ao HIV e não infectado.

Eficácia e efetividade na proteção contra coqueluche

A eficácia dos antígenos pertussis acelulares contidos na vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) contra o tipo mais severo de coqueluche de acordo com a definição da OMS (≥ 21 dias de tosse paroxística) está documentada em um estudo duplo cego randomizado com crianças que receberam uma série primária de 3 doses em um país altamente endêmico (Senegal).

A capacidade dos antígenos pertussis acelulares contidos na vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) em reduzir a incidência e controlar a coqueluche por um longo período foi acompanhada e demonstrada pela vigilância por 10 anos da coqueluche na Suécia com utilização da vacina pentavalente.

Efetividade na proteção contra doenças invasivas causadas pelo Hib

A efetividade da vacina contra doenças invasivas causadas pelo Hib quando em vacinas combinadas DTPa e Hib (pentavalente e hexavalente) foi demonstrada na Alemanha em um extenso estudo de vigilância pós-comercialização (mais de 5 anos de acompanhamento). A efetividade da vacina foi de 96,7% para o esquema primário de vacinação completo e de 98,5% para a dose de reforço (independentemente da vacinação primária).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) é uma combinação bacteriana e viral que induz a produção de anticorpos contra as respectivas bactérias e vírus, e, portanto, ajuda a proteger contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e doenças causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Histórico de reação anafilática após administração anterior desta vacina.
- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina ou a qualquer outra vacina pertussis, ou após a administração desta vacina ou de uma vacina contendo os mesmos componentes ou constituintes.
- Encefalopatia em até 7 dias após uma dose de qualquer vacina contendo antígenos pertussis (vacinas de células inteiras ou acelulares).
- Doença neurológica progressiva, epilepsia não controlada, encefalopatia progressiva. A vacina pertussis não deve ser administrada em indivíduos com estas condições até que o tratamento seja estabelecido, as condições estejam estáveis e o benefício claramente supere o risco.
- No caso de encefalopatia, a vacinação contra pertussis deve ser descontinuada e o esquema de vacinação deve continuar com vacinas difteria, tétano, hepatite B, poliomielite e Hib.

Este medicamento é contraindicado em crianças menores de 6 semanas de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Uma vez que cada dose pode conter traços indetectáveis de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomina e polimixina B, deve haver cautela ao administrar a vacina em pacientes com qualquer hipersensibilidade a estas substâncias.

- Esta vacina não protege contra hepatites causadas por outros agentes como a hepatite A, hepatite C e hepatite E, ou por outros patógenos que afetam o fígado. Também não protege contra doenças infecciosas causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* ou contra meningite de outras origens.
- Uma vez que o período de incubação da hepatite B é muito longo, é possível que já esteja ocorrendo uma infecção não reconhecida por hepatite B no momento da vacinação. Neste caso, a vacina pode não prevenir uma infecção por hepatite B.
- A imunogenicidade da vacina pode ser reduzida por tratamentos imunossupressores ou imunodeficiência. É recomendável postergar a vacinação até o final do tratamento ou doença. Entretanto, a vacinação é recomendada em caso de pacientes com imunodeficiência crônica, como infecção por HIV, mesmo que a resposta de anticorpos seja limitada.
- Os dados de imunogenicidade disponíveis em bebês expostos ao HIV (infectados e não infectados), mostraram que a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae B (conjugada)** é imunogênico na população potencialmente imunodeficiente de bebês expostos ao HIV, independentemente de seu status referente ao HIV no nascimento (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). Nenhuma preocupação específica de segurança foi observada nesta população.
- As respostas imunológicas à vacina não foram estudadas no contexto do polimorfismo.
- Em pacientes com insuficiência renal crônica, é observada uma resposta deficiente à hepatite B e a administração de doses adicionais de vacina hepatite B (recombinante) deve ser considerada de acordo com o nível de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBsAg).
- Se após o recebimento de uma vacina contendo toxoide tetânico ocorreu Síndrome de Guillain-Barré ou neurite braquial, a decisão de aplicar outra vacina contendo toxoide tetânico deve ser baseada em uma cuidadosa consideração entre os potenciais benefícios e possíveis riscos, como por exemplo, se a vacinação primária foi ou não concluída. A vacinação é normalmente justificável para crianças cujo esquema de vacinação está incompleto (isto é, apenas algumas das três doses foram administradas).
- Alguns casos de esclerose múltipla foram reportados após a administração de vacina hepatite B.
- Geralmente, a vacinação deve ser postergada em caso de febre moderada ou severa e/ou doença aguda e/ou infecção. Febres baixas não constituem uma contraindicação.
- Histórico de convulsões febris, convulsões e Síndrome de Morte Súbita Infantil na família não constituem contraindicação ao uso desta vacina. Crianças com histórico de convulsões febris devem ser acompanhadas de perto, uma vez que eventos adversos podem ocorrer entre 2 e 3 dias após a vacinação.
- Antes da aplicação de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para prevenir uma reação alérgica ou qualquer outra reação. Como para todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados devem estar prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático após a administração da vacina.
- Como qualquer vacina injetável, esta vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer coagulopatia, pois pode ocorrer sangramento após uma aplicação intramuscular nestes pacientes.
- A síncope pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção da agulha. Procedimentos devem ser implementados para prevenir quedas e lesões e para controlar a síncope.

Se for de conhecimento que qualquer dos eventos a seguir ocorreu em relação temporal ao recebimento de uma vacina contendo antígenos pertussis, a decisão de administrar outras doses de vacina contendo antígenos pertussis deve ser cuidadosamente considerada:

- Temperatura de $\geq 40^{\circ}\text{C}$ em até 48 horas sem outra causa identificável;
- Colapso ou estado tipo choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) em até 48 horas da vacinação;
- Choro persistente e inconsolável com duração ≥ 3 horas, ocorrido em até 48 horas da vacinação;
- Convulsão com ou sem febre, ocorrendo em até 3 dias da vacinação.

Poderá haver algumas circunstâncias, como alta incidência de pertussis, em que os potenciais benefícios superam possíveis riscos.

A segurança e eficácia da vacina em crianças com idade superior a 24 meses não foram estabelecidas.

Uso em bebês prematuros:

Dados de imunogenicidade estão disponíveis para 105 bebês prematuros. Estes dados suportam uso da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae B (conjugada)** em bebês prematuros.

Conforme esperado, uma resposta imunológica mais baixa foi observada em bebês prematuros para alguns antígenos quando indiretamente comparados com bebês nascidos a termo, embora os níveis soroprotetores tenham sido alcançados (ver Seção 2. Resultados de eficácia).

Não foram coletados dados de segurança em bebês prematuros (nascidos ≤ 37 semanas de gestação) em ensaios clínicos.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48 a 72 horas devem ser considerados ao administrar a série de imunização primária para bebês muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é alto neste grupo de bebês, a vacinação não deve ser descartada ou adiada.

Uso na gravidez e lactação:

Esta vacina não é indicada para a administração em mulheres em idade fértil.

Categoria de risco na gravidez: C. Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

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

Atenção: Contém fenilalanina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de administração concomitante da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) com vacinas pneumocócicas polissacarídicas conjugadas CRM demonstram não haver interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos contra cada um dos antígenos individuais.

Dados de administração concomitante da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) com vacinas sarampocaxumba-rubéola (SCR e varicela) demonstraram não haver interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos contra cada um dos antígenos individuais quando administrada em vacinação de reforço.

Dados históricos da administração concomitante com vacinas rotavírus demonstraram não haver interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos contra cada um dos antígenos individuais quando administrada na vacinação primária de 3 doses.

Dados sobre a administração concomitante da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) com uma vacina meningocócica C conjugada -TT ou uma vacina meningocócica conjugada A/C/W-135/Y-TT não demonstraram interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos a cada um dos antígenos.

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) não deve ser misturada com outras vacinas ou qualquer outro medicamento de uso parenteral. Locais distintos de injeção devem ser utilizados para o caso de administração concomitante.

Exceto em caso de imunoterapia supressiva, nenhuma interação clínica significativa com outros tratamentos ou produtos biológicos foram relatados.

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

Interferência em testes laboratoriais:

Uma vez que o antígeno polissacarídico capsular da Hib é excretado na urina, um teste de urina positivo pode ser observado em 1-2 semanas após a vacinação. Outros testes devem ser realizados para a confirmação de infecção por Hib durante este período.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) deve ser armazenada em geladeira entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada)** é de 48 meses. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicada no cartucho.

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

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

A seringa ou o frasco ampola só devem ser retirados do cartucho no momento do uso, de modo a protegê-los da luz.

A aparência normal após agitação da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** é de uma suspensão turva esbranquiçada uniforme.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os procedimentos locais acordados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Vacinação primária:

O esquema de vacinação primária consiste em três doses de 0,5mL (normalmente aos 2, 4 e 6 meses de idade) a serem administradas em intervalos de ao menos 4 semanas, de acordo com as recomendações oficiais.

Todos os esquemas de vacinação, incluindo o do Programa Nacional de Vacinação, podem ser aplicados com ou sem uma dose de vacina hepatite B aplicada ao nascer.

Quando uma dose de vacina hepatite B é aplicada ao nascer, a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** pode ser utilizada para complementar as doses de vacina de hepatite B a partir de 6 semanas de idade. Se uma segunda dose de vacina hepatite B for necessária antes dessa idade, deve ser utilizada uma vacina monovalente de hepatite B.

Vacinação de reforço:

Após a vacinação com 3 doses de 0,5mL da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)**, uma dose de reforço deve ser administrada.

Após o esquema de vacinação primária de três doses com a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** e na ausência de vacinação contra a hepatite B no nascimento, é necessário dar uma dose de reforço da vacina hepatite B. A **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** pode ser considerada para o reforço.

A dose de reforço deve ser administrada de acordo com as recomendações oficiais, mas, ao menos uma dose de Hib deve ser administrada.

A **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** pode ser usada como dose de reforço para indivíduos que tenham recebido anteriormente outra vacina hexavalente ou uma vacina pentavalente associada a hepatite B.

Modo de usar

A **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** deve ser administrada por via intramuscular. Os locais de injeção usualmente recomendados são o lado anterolateral da coxa em crianças pequenas e lactentes, e o músculo deltóide em crianças de mais idade.

As vias intradérmica e intravenosa não devem ser utilizadas. Não administrar por injeção intravascular: certificar-se de que a agulha não penetrou em um vaso sanguíneo.

Preferencialmente, membros distintos devem ser utilizados para as administrações concomitantes.

Antes da aplicação, agitar bem a seringa e o frasco ampola até o conteúdo se tornar uma suspensão turva e uniforme.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Se for observada alguma partícula estranha ou alteração do aspecto, descartar a seringa ou o frasco ampola.

Para as seringas sem a agulha acoplada, a agulha deve ser firmemente colocada na seringa, por rotação de ¼ de volta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo o medicamento, a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae B* (conjugada)** pode provocar algumas reações adversas.

Foi observada uma reatogenicidade um pouco maior após a primeira dose, quando comparada às doses subsequentes.

A seguinte convenção tem sido utilizada para a classificação dos eventos adversos:

Muito comum:	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Comum:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)
Incomum:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
Raro:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)
Muito raro:	$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)
Não conhecido:	Não pode ser estimado com os dados disponíveis

Dados de estudos clínicos:

Em estudos com sujeitos que receberam a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae B (conjugada)**, as reações mais frequentemente relatadas (expressas por dose) incluem dor no local da aplicação, irritabilidade, choro e eritema no local da aplicação.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Eventos Adversos
Distúrbios do Sistema Imunológico	Incomum	Reação de hipersensibilidade
Distúrbios do Metabolismo e Nutricional	Muito comum	Anorexia
Distúrbios do Sistema Nervoso	Muito comum	Choro, sonolência
	Comum	Choro anormal (choro prolongado)
	Muito raro	Reações hipotônicas ou episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH)
Distúrbios Gastrointestinais	Muito comum	Vômito
	Comum	Diarreia
Distúrbios de Pele e Tecido Subcutâneo	Raro	Rash
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Aplicação	Muito comum	Dor no local da injeção, eritema no local de injeção, edema no local de injeção, irritabilidade, piroxia (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Comum	Endurecimento no local de injeção
	Incomum	Nódulo no local de injeção, piroxia (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Raro	Edema extenso do membro*

* Edema extenso do membro. Reações no local de injeção ($> 50\text{mm}$), incluindo edema extenso do membro de aplicação além de uma ou duas articulações, foram relatados em crianças. Estas reações começam entre 24-72 horas após a vacinação, podem estar associadas a eritema, calor, sensibilidade ou dor no local de injeção e se resolvem espontaneamente entre 3-5 dias. O risco parece ser dependente do número de doses anteriores de vacinas contendo pertussis acelular, com um risco maior após a 4ª e 5ª doses.

Dados pós-comercialização:

- Distúrbios do Sistema Imune**

Muito raro: reações anafiláticas

- Distúrbios do Sistema Nervoso**

Muito raro: convulsões, com ou sem febre

Por se tratar de um medicamento novo, dados de segurança são atualizados frequentemente.

Potenciais eventos adversos:

Estes eventos foram relatados com outras vacinas contendo um ou mais dos componentes ou constituintes da **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae B (conjugada)** e não diretamente a esta vacina.

Distúrbios do Sistema Imunológico

- Reação anafilática.

Distúrbios do Sistema Nervoso

- Neurite braquial e Síndrome de Guillain-Barré foram relatadas após administração de vacinas contendo toxoide tetânico.
- Neuropatia periférica (polirradiculoneurite, paralisia facial), neurite ótica, desmielinização do sistema nervoso central (esclerose múltipla) foram relatados após a administração de uma vacina contendo antígeno de hepatite B.
- Encefalopatia/encefalite.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

- Apneia em crianças muito prematuras (≤ 28 semanas de gestação).

Distúrbios Gerais e Condições do Local de Aplicação

- Reação edematosa afetando um ou dois membros inferiores pode ocorrer após a vacinação com vacinas contendo *Haemophilus influenzae* tipo b. Quando esta reação ocorre, é principalmente após as primeiras injeções e é observada em até poucas horas após a vacinação. Os sintomas associados podem incluir cianose, rubor, púrpura transiente e choro persistente. Todos os eventos se resolvem espontaneamente sem sequelas em até 24 horas.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com esta vacina, entrando em contato através do Atendimento ao Consumidor (SAC).

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

Nenhum caso de superdose foi reportado.

Em caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Atendimento ao Consumidor (SAC) para que o devido acompanhamento possa ser dado.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0167

Responsável Técnico.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ N° 3726

Registrado e embalado por:

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil
CEP: 21040-900
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC: 0800 021 0310

Produzido por (seringa e frasco):

Sanofi Winthrop Industrie
Val de Reuil, França

PROIBIDA A VENDA

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2024	0722785/24-0	10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual						VP/VPS	SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 1 AGU SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 2 AGU SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 10 AGU SUS INJ IM CT 10 FA VD TRANS X 0,5ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/07/2025	0975177/25-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					Revisão geral para adequaç ão à RDC 768/22 e a IN 200/22 para frases de alerta	VP/VPS	SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 1 AGU SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 2 AGU SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 10 AGU SUS INJ IM CT 10 FA VD TRANS X 0,5ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula			Dados das alterações de Bula			
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/11/2025	1467799/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/10/2025	1399253/25-8	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	N/A	III.Dizeres legais	VP/VPS	<p>SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML</p> <p>SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 1 AGU</p> <p>SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 2 AGU</p> <p>SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML</p> <p>SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 10 AGU</p> <p>SUS INJ IM CT 10 FA VD TRANS X 0,5ML</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	I – IDENTI FICAÇ ÃO DO MEDIC AMEN TO 5. ADVE RTÊNC IAS E PRECA UÇÕES DIZER ES LEGA S	VP/VPS	SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 1 AGU SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 2 AGU SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML SUS INJ IM CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 10 AGU SUS INJ IM CT 10 FA VD TRANS X 0,5ML