

MEMENTO TERAPÊUTICO

2020



Ficha catalográfica elaborada pela
GC - Gestão do Conhecimento
Bio-Manguinhos / FIOCRUZ - RJ

F981

Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.

Memento terapêutico 2020 / Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de
Tecnologia em Imunobiológicos. – Rio de Janeiro : Fiocruz, 2020.

128 p. ; il.

Conteúdo: Inclui bula.

1.Vacina. 2. Vacinação – Brasil. 3. Vacinação – Normas. 4.
Programa de imunização. I. Título.

CDD 614.47



Presidente da Fundação Oswaldo Cruz | Nisia Trindade

Vice-Presidência de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde | Marco Antônio Carneiro Menezes

Vice-Presidência de Educação, Informação e Comunicação | Cristiani Vieira Machado

Vice-Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional | Mario Santos Moreira

Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas | Rodrigo Correa de Oliveira

Vice-presidência de Produção e Inovação em Saúde | Marco Aurélio Krieger

Chefe de gabinete | Valcler Rangel

Diretor de Bio-Manguinhos | Mauricio Zuma

Vice-diretora de Qualidade | Rosane Cuber

Vice-diretor de Produção | Luiz Lima

Vice-diretor de Desenvolvimento Tecnológico | Sotiris Missailidis

Vice-diretora de Gestão e Mercado | Priscila Ferraz

Chefe de Gabinete | Cristiane Frensch Pereira

Coordenadora da Assessoria de Comunicação - ASCOM | Renata Ribeiro Gómez de Sousa

Texto institucional | Assessoria de Comunicação - ASCOM | Rodrigo Pereira

Projeto gráfico e diagramação | Assessoria de Engenharia Industrial - ASEIND | Carlos André A. Lemos, Ricardo Creton Altino e Wallace Monteiro de Araujo

Revisão de conteúdo | Assessoria de Assuntos Regulatórios - ASREG

Ilustrações e Modelagens 3D | Assessoria de Engenharia Industrial - ASEIND

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis e <i>Haemophilus influenzae</i> B (conjugada) 5 e 10 doses	10
vacina febre amarela (atenuada) 5 doses	16
vacina febre amarela (atenuada) 10 doses	26
vacina febre amarela (atenuada) 50 doses	36
vacina <i>Haemophilus influenzae</i> B (conjugada) 1, 5 e 10 doses	46
vacina meningocócica AC (polissacarídica) 10 doses	52
vacina meningocócica AC (polissacarídica) 50 doses	58
vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) 1 dose	64
vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) 1 dose	74
vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) 25 doses	94
vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) 1 dose	100
vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) 10 doses	116

APRESENTAÇÃO

“A saúde é um direito de todos”, segundo a Constituição Federal de 1988. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) atua na garantia desse direito – ampliando o acesso à saúde a todos os cidadãos. Promover o desenvolvimento social e gerar conhecimento científico e tecnológico são diretrizes que também pautam as suas ações. Por meio do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), unidade que produz e desenvolve vacinas, kits de reativos para diagnóstico e biofármacos, a Fundação oferece produtos de qualidade, disponibilizados na rede pública de saúde.



A decorative graphic in the bottom-left corner of the page. It features three grey 3D rectangular blocks of varying heights and widths, arranged in a row. Behind these blocks are several overlapping shapes: a yellow triangle at the bottom left, a blue curved shape above it, and a green rectangular shape to the right. The overall style is clean and modern.

Bio-Manguinhos reforça este compromisso ao elaborar um documento de consulta que reúne todas as informações necessárias a respeito das suas vacinas, o Memento Terapêutico. O objetivo é oferecer ao profissional de saúde orientação e segurança na aplicação dos produtos, possibilitando o uso racional dos imunizantes. Este documento contempla todas as bulas das vacinas fornecidas por Bio-Manguinhos ao Programa Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde. O seu conteúdo foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e será atualizado periodicamente.

A equipe técnica de Bio-Manguinhos se coloca à disposição para eventuais questionamentos sobre informações apresentadas neste documento.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Produzindo saúde para o país

Criada em 1900, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) promove a saúde, gera conhecimento científico e tecnológico e atua como agente da cidadania. Vinculada ao Ministério da Saúde, a instituição é um agente fundamental no fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), possibilitando à população serviços e produtos de mais qualidade.

Reconhecida por sua competência na formulação de estratégias, oferta de produtos, como vacinas, kits para diagnóstico e medicamentos, atividades científicas e de ensino, a Fiocruz cumpre um papel vital para o desenvolvimento nacional. Todas estas conquistas são fruto da atuação de quase 13 mil profissionais, comprometidos com o constante aprimoramento da rede pública de saúde.

Sua sede e a maioria de suas unidades ficam no Rio de Janeiro, num campus de 800 mil m², em Manguinhos. A Fundação também possui unidades regionais e escritórios de representação em 11 estados. Em Moçambique, na África, foi criado um escritório para articular, acompanhar e avaliar os programas de cooperação em saúde desenvolvidos com países africanos.

BIO-MANGUINHOS - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Uma instituição a serviço da vida

Há mais de 42 anos, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) fortalece os programas de saúde pública por meio do fornecimento de vacinas essenciais para a proteção de crianças, adolescentes e adultos. Já na década de 2000, o Instituto também passou a entregar ao Ministério da Saúde kits para diagnóstico e biofármacos, para o tratamento de diversas doenças.

Para viabilizar a produção e entrega desses produtos, o investimento em pesquisa, desenvolvimento e inovação é imprescindível. O trabalho de mais de 1.600 colaboradores resulta em um portfólio com 31 produtos, que são ofertados prioritariamente ao Sistema Único de Saúde. Quando solicitado por agências internacionais (OMS, Unicef ou Opas), Bio contribui também no controle e prevenção de doenças em outros países, principalmente africanos e latinos, enviando doses da vacina febre amarela e meningocócica ACW.

A demanda por mais e novos produtos impulsiona o crescimento do Instituto. Para oferecer uma saúde com qualidade para um maior número de pessoas e ampliar sua capacidade produtiva, Bio está construindo dois novos campi, que abrigarão modernas plantas industriais. Em Santa Cruz (RJ) está sendo erguido o Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde; e Eusébio (CE) abrigará o Centro Tecnológico de Plataformas Vegetais (CTPV). Afinal, contribuir com a saúde dos brasileiros faz parte da sua missão.

**vacina adsorvida difteria,
tétano, pertussis e *Haemophilus
influenzae B* (conjugada)
5 e 10 doses**

BUL-PRF-VZDE-004



Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

EDICA

VACINA

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* B (conjugada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável (Hib)+ Suspensão injetável (DTP)

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO INTRAMUSCULAR

APRESENTAÇÕES

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (DTP) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) – (Hib) é formada pela vacina adsorvida contra DTP e pela vacina conjugada contra Hib. É apresentada em frascos-ampola contendo 5 doses/frasco-ampola e 10 doses/frasco-ampola.

- 5 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos-ampola 2,5 mL componente DTP (5 doses)
- 5 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos-ampola 5,0 mL componente DTP (10 doses)
- 10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 2,5 mL componente DTP (5 doses)

USO PEDIÁTRICO

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina reconstituída (0,5 mL) contém:

Vacina Hib:

No mínimo 10µg de polissacarídeo capsular purificado (PRRP) de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) conjugada com aproximadamente 30 µg de toxóide tetânico.

Excipiente: Lactose

Vacina Adsorvida DTP:

Toxóide diftérico - suficiente para a indução de 2UI (Unidades Internacionais) de antitoxina em cobaia.

Toxóide tetânico - suficiente para a indução de 2UI de antitoxina em cobaia.

Vacina pertussis (coqueluche) - mínimo de 4UI de Dose Individual Humana.

Excipientes: hidróxido de alumínio, timerosal e solução fisiológica tamponada

II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A Vacina DTP e Hib consiste na combinação de duas vacinas: vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) – (Hib), conjugada com proteína tetânica, sob a forma de pó liofilizado, e vacina adsorvida Difteria, Tétano e Pertussis (DTP), sob a forma de suspensão injetável.

A vacina Hib é liofilizada, composta do polissacarídeo capsular polirribosil-ribitol fosfato (PRRP) purificado de Hib, covalentemente ligado ao toxóide tetânico. A vacina DTP é uma suspensão composta pelos toxóides diftérico e tetânico, obtidos pela inativação das respectivas toxinas pelo formaldeído, combinados com a vacina pertussis, obtida a partir da bactéria *Bordetella pertussis* inativada pelo formaldeído, adsorvidos em gel de hidróxido de alumínio e adicionados de timerosal como conservante.

As vacinas conjugadas de polissacarídeos-proteínas fazem parte de uma nova classe de vacinas, planejadas para imunizar crianças contra doenças causadas por bactérias cuja virulência está ligada à presença de cápsula de polissacarídeos extracelulares. Isto inclui a cepa de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Estes conjugados foram avaliados em crianças e todos efetivamente elevaram a resposta dependente da célula T. Demonstrou-se clinicamente que as vacinas Hib são capazes de induzir imunidade de proteção nos grupos etários mais suscetíveis (isto é, crianças nos primeiros dois anos de vida).

Estudos realizados com a Vacina DTP e Hib, demonstraram alta imunogenicidade, com taxas de soroproteção equivalentes às da vacina de referência. As taxas de soroproteção anti-Hib (anti-PRP $\geq 0,15$ mg/mL) foram de 98 % após 2 doses e 100 % após 3 doses desta vacina. A soroproteção com níveis elevados de anticorpos contra Hib (≥ 1 μ g/mL), indicativa de soroproteção a longo prazo, foi obtida em 83 % dos casos após 2 doses e 98 % após 3 doses. Após a administração de 3 doses, as taxas de soroproteção anti-*Bordetella pertussis* e anti-tétano obtidas foram de 100 %, enquanto que a taxa de soroproteção anti-difteria foi de 98 %. Para garantir a imunidade a médio e longo prazo, é necessário que seja feito o esquema completo de vacinação, incluindo reforço, conforme orientado pelo Programa Nacional de Imunizações⁽¹⁾.

A aplicação intramuscular da Vacina DTP e Hib estimula a produção dos respectivos anticorpos. Os reforços são feitos com a vacina DTP, de acordo com as normas do Programa Nacional de Imunizações/MS.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração em larga escala da Vacina DTP e Hib no Brasil e em vários países, causou drástica redução (cerca de 95 %) na incidência das meningites por *Haemophilus influenzae* tipo B e em 20 % das pneumonias causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B^(1,2). Tem sido observada também a manutenção de baixa incidência das outras doenças para as quais a vacina está indicada⁽²⁾.

3. INDICAÇÕES

A Vacina DTP e Hib é indicada para imunização ativa de crianças a partir de dois meses de idade contra difteria, tétano, coqueluche e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A Vacina DTP e Hib está contraindicada para crianças que apresentaram reação anafilática sistêmica grave (hipotensão, choque, dificuldade respiratória) nas primeiras duas horas após a aplicação de dose anterior⁽³⁾.

Devido à importância da imunização ativa contra o tétano e difteria, os indivíduos com história de reação anafilática à Vacina DTP e Hib, devem ser encaminhados a um especialista para verificar se têm alergia específica a estes componentes da vacina, de modo que a vacinação possa ser realizada com segurança utilizando a vacina dupla contra difteria e tétano infantil ou adulto, ou o toxóide tetânico⁽⁴⁾.

Não devem ser administradas doses subsequentes da vacina contra a coqueluche às crianças em que se manifestou encefalopatia nos sete primeiros dias após vacinação anterior, mesmo que a associação causal com a vacina não possa ser estabelecida. O esquema vacinal básico será completado com a vacina dupla contra difteria e tétano infantil⁽⁴⁾.

As evidências científicas não sustentam uma relação causal entre a imunização que inclua o componente DTP e síndrome da morte súbita infantil, espasmos infantis, ou doença neurológica aguda que resulte em lesão neurológica permanente⁽⁴⁾.

5. MODO DE USAR

A Vacina DTP e Hib é apresentada como um pó liofilizado injetável branco homogêneo e uma suspensão injetável esbranquiçada e opalescente.

Deve ser usada seringa e agulha estéril para cada dose de vacina administrada.

Via de administração

A Vacina DTP e Hib deve ser administrada por VIA INTRAMUSCULAR.

SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INTRAVENOSA.

Instruções para uso e reconstituição da Vacina

Reconstituir o pó liofilizado com o volume total da suspensão injetável. Juntar lentamente, com auxílio de seringa e agulha estéreis, o conteúdo do frasco-ampola do componente DTP ao frasco-ampola do componente Hib liofilizado e agitar suavemente sem deixar que forme espuma, de maneira a obter uma suspensão homogênea (até a completa dissolução do líofilo). Após a reconstituição, a suspensão deve permanecer esbranquiçada e opalescente.

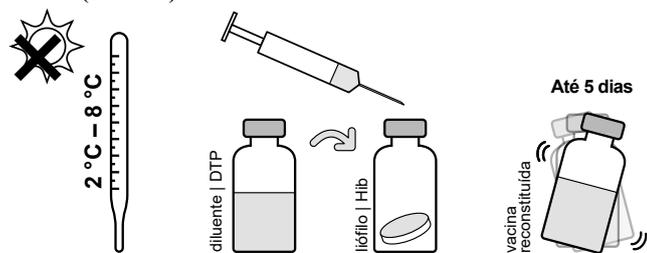
O componente DTP, a ser utilizado como diluente, e a vacina reconstituída, deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer material particulado e/ou variação dos aspectos físicos antes da administração. Descartar e comunicar ao laboratório produtor, caso alguma partícula seja observada.

Cuidados após a reconstituição

Após a reconstituição, o frasco-ampola deve ser mantido entre 2 °C e 8 °C ao abrigo da luz.

A SUSPENSÃO DA VACINA APÓS A RECONSTITUIÇÃO DEVE SER MANTIDA A TEMPERATURAS DE 2 °C A 8 °C.

APÓS A RECONSTITUIÇÃO, UTILIZAR A VACINA EM ATÉ 5 (CINCO) DIAS.



6. POSOLOGIA

Uma dose equivalente a 0,5 mL da Vacina DTP e Hib deve ser administrada por via intramuscular, no vastolateral da coxa, aos 2, 4 e 6 meses de idade, com intervalo ideal entre as doses de 60 dias e mínimo de 30 dias. Doses de reforço poderão ser indicadas a critério das Autoridades de Saúde. Em crianças acima de dois anos de idade, pode ser utilizada a região deltóide, na face externa superior do braço.

7. ADVERTÊNCIAS

Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados, devem estar prontamente disponíveis, caso ocorra um raro evento anafilático após a administração da vacina.

A administração da Vacina DTP e Hib deve ser adiada em crianças com quadro neurológico em atividade.

Nos casos em que, após uma dose prévia da Vacina DTP e Hib, a criança tenha apresentado convulsões (até 72 h após a vacinação) e/ou eventos hipotônico-hiporresponsivos (até 48 h após a vacinação), a vacina deve ser aplicada sob supervisão médica, em ambiente hospitalar, ou, de preferência, pode-se administrar separadamente, em locais de aplicação diferentes, as vacinas DTP acelular e contra Hib, também, sob supervisão médica.

Não se contraindica uma nova dose da Vacina DTP e Hib nos casos em que, até 48 horas após uma dose prévia desta vacina, a criança vacinada tenha apresentado febre superior a 39,5 °C e/ou crise de choro intenso e incontrolável (com duração de mais de 3 horas). Nestas situações, procede-se normalmente a administração da Vacina DTP e Hib e recomenda-se o uso de analgésicos e antitérmicos profiláticos sob orientação médica.

O componente Hib não protege contra a doença causada por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra a meningite causada por outros micro-organismos.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é considerada uma contraindicação para a administração da

Vacina DTP e Hib. Entretanto, crianças com imunodeficiências congênitas ou adquiridas podem não ficar protegidas contra as doenças que a vacina evita.

A criança não está devidamente protegida contra difteria, tétano e coqueluche e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, enquanto o esquema de vacinação recomendado pelas Autoridades de Saúde não estiver completo. Como ocorre com qualquer vacina, a Vacina DTP e Hib pode não oferecer proteção a 100 % dos indivíduos que a recebem.

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

Não é recomendado o uso da Vacina DTP e Hib em pessoas com sete anos de idade ou mais.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interações descritas para esta vacina.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A adição do antígeno Hib à vacina contra DTP para aplicação em uma única injeção não implica em aumento significativo de reações adversas, sendo menor do que a soma das reações resultantes da aplicação separada e simultânea⁽⁵⁾.

Em estudo clínico controlado com a Vacina DTP e Hib, sinais e sintomas foram ativamente monitorados e registrados após a administração da vacina. Foram registradas reações locais e sistêmicas, que em geral, não foram consideradas graves e nem aumentaram a frequência com as doses subsequentes. Entre as reações locais, as mais frequentemente relatadas dentro das primeiras 48 horas foram dor (36 %) e rubor leve no local da injeção (34 %), que desapareceram espontaneamente. Outros sintomas locais relatados foram edema leve (28 %) e endureção no local da injeção. As reações sistêmicas relatadas dentro das primeiras 48 horas, foram leves e desapareceram espontaneamente. A reação mais relatada foi febre variando de 37,5 a 38,9 °C (39 %), seguida de irritabilidade (34 %), sonolência (21 %), perda de apetite (9 %), febre acima de 39 °C (1 %)⁽¹⁾.

Também, podem ocorrer vômitos (6 %) e choro prolongado e incontrolável (1 %)⁽⁶⁾.

Em estudo de vigilância ativa de eventos adversos após a aplicação da Vacina DTP e Hib em 21.064 crianças, observaram-se episódios hipotônico-hiporresponsivos (hipotonia, diminuição da resposta a estímulos e alteração da cor da pele - palidez ou cianose) na frequência de 1:1505 crianças vacinadas e convulsão febril ou afebril na frequência de 1:5266 crianças vacinadas. Não foram observados eventos graves em associação causal com a vacina⁽⁷⁾.

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas têm sido relatadas raramente.

O componente pertussis pode ocasionar reações de menor ou maior gravidade como convulsões ou encefalopatia e episódios hipotônico-hiporresponsivos. Na eventualidade do surgimento de qualquer reação de natureza neurológica, a continuação de uso da vacina deve ser avaliada.

AS REAÇÕES ADVERSAS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADAS AO CENTRO DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

11. SUPERDOSE

Não existem registros de casos de superdosagem com a Vacina DTP e Hib. Nesses casos, deve-se procurar orientação médica, devendo tal ocorrência ser notificada imediatamente ao centro de saúde e ao laboratório produtor.

12. ARMAZENAGEM

A Vacina DTP e Hib deve ser armazenada sob refrigeração de 2 °C a 8 °C, protegida da luz. O prazo de validade do produto é de 24 (vinte e quatro) meses, a contar de sua data de fabricação.

NÃO PODE SER CONGELADA.

III) DIZERES LEGAIS

Registro no MS Nº 1.1063.0121

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

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Componente DTP

Fabricado por: Instituto Butantan

Envasado por: Fundação Oswaldo Cruz - Bio-Manguinhos

Componente Hib

Fabricado por: Fundação Oswaldo Cruz - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 - RJ

Tel.: (21) 3882-9393

Indústria Brasileira

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

26/09/2019

REFERÊNCIAS

1. Clemens SAC, Azevedo T, Homma A. Feasibility of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2,4, and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. mai-jun 2003; 36⁽³⁾:321-330.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Série histórica de óbitos e casos de doenças de Notificação Compulsória no Brasil (1980-2005). [Acessado em 20 julho 2006]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/area.cfm?id_area=451.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Manual de Vigilância

Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação 1998;17-25.

4. American Academy of Pediatrics. [Pertussis (Whooping Cough)]. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:[511].

5. Decker MD, Edwards KM, Bogaerts HH. Combination Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*, 4th Edition. Philadelphia: Saunders 2004;825-861.

6. American Academy of Pediatrics. [Pertussis]. In: Peter G, eds. *1994 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1994:[362].

7. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffé N, Silva MM, Perisse AR, Maia MLS, Homma A. Eventos Adversos Associados à Vacina contra DTP/Hib no Programa Nacional de Imunizações Brasileiro. Dados de arquivo, Bio-Manguinhos/Fiocruz e Ministério da Saúde; aprovada para apresentação no 11º Congresso Mundial de Saúde Pública -Rio de Janeiro, 21-25 de agosto de 2006.

vacina febre amarela (atenuada) 5 doses

BUL-PRF-VFA-008



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

No mínimo de 1000 UI 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.

Diluyente:

Água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela - cepa 17DD de Bio-Manguinhos e cepa WHO-17D – 213 da Organização Mundial da Saúde, demonstrou taxa de soronegatividade 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 18,6 UI/mL. Foi detectada viremia entre os dias três e sete em 2,7% dos participantes vacinados (1).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A resposta imune é oriunda inicialmente da infecção de células da pele ou outros tecidos subcutâneos próximos ao local da aplicação, com subsequente replicação do vírus, apresentação de antígenos virais ao sistema imune, e produção de anticorpos, assim como ocorre em uma infecção causada pelo próprio vírus.

A **vacina febre amarela (atenuada)** de Bio-Manguinhos tem sido profundamente estudada, através de caracterização molecular, estudos em animais e estudos clínicos, além de ter mostrado estabilidade genética através de passagens (5, 6, 7, 8). 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 vida (1) na grande maioria dos vacinados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para menores 6 meses de idade.

- Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade, devido ao risco de meningoencefalite.
- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade).
- Uso de terapias imunossupressoras, como corticoides em doses acima de 2 mg/kg/dia em crianças e 20 mg/dia em adultos de prednisona ou equivalente, por 14 dias ou mais, quimioterapia, radioterapia, pulsoterapia com metilprednisolona.
- Pessoas em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infliximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquimumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história progressiva de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timentomia).
- Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com neoplasia.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

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. Nestes casos, caso seja indicada

a vacinação, a mesma deve ser feita em ambiente hospitalar.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico. A contagem de células CD4 e carga viral devem ser avaliadas pelo médico antes da vacinação.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes tem maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. Estas pessoas não devem ser vacinadas antes de avaliação médica.

Pacientes transplantados de medula óssea devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

Pessoas com histórico familiar próximo (pais, irmãos, filhos) de eventos adversos graves após a vacina febre amarela (atenuada) devem ter o risco/benefício da vacinação avaliado pelo médico.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e Lactação

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 (9). Em nutrizes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar à mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e mantê-lo congelado por 28 dias, em freezer ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 10 dias após a vacinação. Caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano (38).

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

Uso pediátrico

A vacina não é recomendada para crianças entre 6 meses e 8 meses e 29 dias de idade, a não ser em circunstâncias específicas e de acordo com recomendação expressa das autoridades de saúde.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos graves após a administração da primeira dose da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

Ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra hepatite B, hepatite A, difteria-tétano-pertussis, febre tifóide, BCG e meningocócica AC, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. (2).

A aplicação simultânea em lactentes menores de 2 anos com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta, com menor imunidade à vacina febre amarela e aos componentes caxumba e rubéola da vacina tríplice viral (12).

As vacinas injetáveis de vírus vivos deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

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 vacina liofilizada deve ser armazenada em geladeira entre 2 e 8 °C ou a -20 °C.
- O prazo de validade desta vacina é de 36 meses a partir da fabricação.
- Cuidados devem ser adotados a fim de manter a integridade tanto da vacina quanto do frasco, como transporte e armazenamento corretos.
- Após a reconstituição, a vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2 e 8 °C.
- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
- O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.
- A vacina reconstituída não pode ser congelada.
- O prazo de validade da vacina reconstituída é de até 6 horas desde que mantida em temperaturas entre 2 e 8 °C e se adotados cuidados que mantenham a integridade tanto da vacina quanto do frasco.
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina neste período deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

Depois de aberto, este medicamento deve ser usado em até 6 horas.

- A vacina é liofilizada e apresenta-se como uma pastilha móvel de coloração creme.
- O diluente é água para injetáveis estéril e incolor.
- Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução ligeiramente opalescente e de coloração levemente amarelada ou rósea.
- O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.
- Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída (0,5 mL) por via subcutânea a partir dos 9 (nove) meses de idade.

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.

- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 e 8°C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, todo o conteúdo do diluente gelado ao frasco da vacina liofilizada.
- Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.
- O volume total obtido após a reconstituição será de aproximadamente 2,5 mL.
- A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.
- O uso de diluentes de outros tipos de vacina ou de outros fabricantes pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

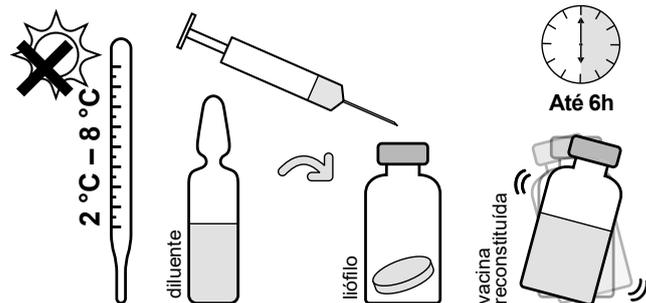
Não há informações sobre risco relacionado ao uso da vacina febre amarela por via de administração não recomendada.

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

- No mínimo de 1000 UI do Vírus vivo atenuado da Febre

Amarela da Cepa 17 DD. ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa).

- **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.



9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações de eventos adversos foram retiradas de estudos clínicos e experiências pós-comercialização disponíveis. A vacina febre amarela (atenuada) é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaleia, mialgia e febre.

As reações adversas reportadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns	>1/10
Comuns	> 1/100 e <1/10
Incomuns	> 1/1000 e < 1/100
Raras	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reação muito comum ($> 1/10$): mialgia, cefaleia.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): náuseas, febre, febre $> 38^\circ\text{C}$, eritema, dor no local da aplicação.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): reação de hipersensibilidade, reação anafilática, doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela e doença neurológica associada a vacina febre amarela

Doença Viscerotrópica aguda (DVA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença viscerotrópica é um evento muito raro, causado pela disseminação do vírus vacinal da febre amarela, em geral, na primeira semana após a vacinação, podendo levar à choque, falência múltipla de órgãos e apresentando uma alta letalidade. Há relatos de doença viscerotrópica após a vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) e de outros produtores (2, 21, 22).

Estudos minuciosos realizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz e outras instituições nacionais e internacionais demonstraram que os lotes de vacina relacionados a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela, não apresentavam problemas na produção, controle de qualidade ou ocorrência de mutações do vírus vacinal, que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que este evento se deva a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos (2, 17, 23, 24).

Em um estudo de vigilância pós-comercialização, no período de 1999-2009, no Brasil, foi encontrada uma incidência de 0,019 casos de DVA-VFA por 100.000 doses aplicadas (33).

Doença neurológica aguda (DNA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA pode surgir de uma a quatro semanas após a vacinação e, em geral, tem bom prognóstico. As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o cérebro e as meninges (membrana que envolve cérebro) e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As

afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB). (13)

Um estudo de vigilância pós-comercialização mostrou uma incidência de DNA-VFA no Brasil, no período de 2007 a 2012, variando de 0,2 a 0,9 casos por 100.000 doses aplicadas (32).

Reações de Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer após a vacinação e são muito raras. As reações anafiláticas são também muito raras e podem ser atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina.

Reações adversas relatadas no período de Pós-Comercialização:

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos foram relatados na fase de pós-comercialização da **vacina febre amarela (atenuada)**, mas não tiveram associação causal comprovada com a vacina. Estes eventos foram relatados raramente, mas as taxas de incidência exatas não podem ser calculadas, e suas frequências são reportadas como desconhecidas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: exantema, prurido generalizado, rash máculo-papular, petéquias, abscesso, celulite.

Distúrbios do sistema conjuntivo e musculoesquelético: artralgia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: paralisia facial, convulsão febril, convulsão afebril, trombose cerebral, síncope, agitação psicomotora, hipotonia, letargia, ataxia.

Distúrbios renais e urinária: disúria.

Distúrbios respiratórias, torácicas e mediastinais: tosse seca, rinorreia, coriza, dor de garganta.

Distúrbios do sangue ou sistema linfático: linfonodomegalia, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de ativação macrofágica.

Distúrbios cardíacas: cianose, taquicardia.

Distúrbios oculares: visão turva, edema ocular, coceira ocular, vermelhidão nos olhos.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia

Distúrbios gerais e relacionadas ao local de aplicação: fadiga, letargia, palidez.

A vacinação dos viajantes deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais. Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença (19, 26, 27, 28).

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade dos eventos e que implicam atendimento médico, se necessário com hospitalização, tais como: febre, mal-estar, dor no corpo intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaleia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Alterações gastrintestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possíveis complicações mais graves.

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

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose até 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave (30,31).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0002

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ N° 3726

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil –

CEP: 21040-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

Fabricado e embalado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correa Francfort, N° 88 - Bairro dos Oliveiras -

Embu das Artes/SP

CEP: 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

e/ou

Fundação Oswaldo Cruz/Instituto de Tecnologia em

Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Manguinhos – Rio de Janeiro

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

06/12/2019

IV) REFERENCIAS

1. Camacho L.A.B., M. S. Freire, M. L. F. Leal, S. G. Aguiar, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2004. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev. Saúde Pública.* **38**:671-678.
2. Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
3. Ministério da Saúde. SVS. Vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis - febre amarela. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980-2003.
4. 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.
5. Santos C. N. D., P. R. Post, R. Carvalho, I.I. Ferreira, C. M. Rice, R. Galler. 1995. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research.* **35**:35-41.
6. Marchevsky R.S., M. S. Freire, E. S. F. Coutinho, R. Galler. 2003. Neurovirulence of yellow fever 17DD vaccine virus to rhesus monkeys. *Virology.* **316**:55-63.
7. Galler R., P. R. Post, C. N. D. Santos, I. I. Ferreira. 1998. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine.* **16**:1024-1028.
8. Camacho, L.A.B., S.G. Aguiar, M. S. Freire, M. L. F. Leal, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2005. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized placebo-controlled trial. *Rev. Saúde Pública.* **39**: 413-420.
9. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papiordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; **24** (9):1421-6.
10. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT, et al. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding, Brazil, 2009. *MMWR* 2010; **59**:130-132.
11. 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.
12. Nascimento Silva JR, **Camacho LAB**, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia MLS, Yamamura AMY, Martins RM, Leal MLF, Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; **29**:6327-6334.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3^a ed. Brasília, 2014.
14. Relatórios do Ministério da Saúde do Brasil.
15. Relatórios das Secretarias Estaduais de Saúde, Brasil.
16. Relatórios da Unidade de Farmacovigilância da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
17. Whittenbury A., G. Ramirez, H. Hernández, A. M. Roper, S. Waterman, M. Ticona, M. Brinton, J. Uchuya, M. Gershman, W. Toledo, E. Staples, C. Campos, M. Martinez, G. J. Chang, C. Cabezas, R. Lanciotti, S. Zaki, J. M. Montgomery, T. Monath, E. Hayes. 2009. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine.* **27**:5974-5981.
18. Engel A. R., P. F. C. Vasconcelos, M. A. McArthur, A. D. T. Barrett. 2006. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine.* **24**: 2803-9.
19. Struchiner C. J., P. M. Luz, I. Dourado, H. K. Sato, S. G. Aguiar, J. G. L. Ribeiro, R. C. R. Soares, C. T. Codeço. 2004. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* **132**:939-946.
20. Vasconcelos P. F. C., E. J. Luna, R. Galler, L. J. Silva, T. L. Coimbra, V. L. R. S. Barros, T. P. Monath, S. G. Rodrigues, C. Laval, Z. G. Costa, M. F. G. Vilela, C. L. S. Santos, C. M. O. Papiordanou, V. A. F. Alves, L.D. Andrade, H. K. Sato, E. S.

- T. Rosa, G. B. Froguas, E. Lacava, L. M. R. Almeida, A. C. R. Cruz, I. M. Rocco, R. T. M. Santos, O. F. P. Oliva. 2001. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. **358** (9276):91-97.
21. Hayes EB Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007; 101, 967-971
22. Barrett, A.D., Monath, T.P., Barban, V. et al. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Health Congress on medicine and health in the tropics, Marseille France, Monday 12th September 2005 *Vaccine* 2007; **25**: 2758-2765
23. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine: how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21:308-13.
24. 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.
25. Mc Mahon AW, Eidex RB, Marfin AA et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 2007; 25:1727-1734.
26. Martins R.M., R. Galler, M. S. Freire, L. A. B. Camacho, M. L. S. Maia, A. Homma. Yellow fever vaccination: some thoughts on how much is enough (Letter to the Editor). 2007. *Vaccine* 25:10-11.
27. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
29. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004; 364 (9438):936.
30. Rabello A et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 2002; 35(2): 177-180.
31. CARNEIRO, Marcelo; LARA, Beanir da Silva; SCHIMIDT, Betina and GAIS, Lediana. Overdose of yellow fever vaccine in the Southern region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2011, vol.44, n.2, pp.252-253.
32. Martins Rde M, Pavão AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, Fernandes AR, Sato HK, de Figueiredo PM, von Doellinger Vdos R0, Leal Mda L1, Homma A2, Maia Mde L Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676-82.
- 33 Martins Rde Menezes et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil *Procedia in Vaccinology* 2 (2010) 178–183
34. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*, 2014; 32:4977–4984.
35. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. WHO Technical Report series, N° 978 Annex 5, 2013
36. Nota Técnica Conjunta sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM). Janeiro 2018. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-fa-reumato-sbr-sbim-sbi-sbmt-180131.pdf>. Acesso em 26/04/2018
37. Staples JE Monath TP, Gershman MD, Barret ADT. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 7th Edition. China, Saunders, 2018, p. 1251.
38. Nota Informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST – Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Abril 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>.
39. Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR – Nota técnica febre amarela 2 – Atualização. Abril 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/>

sbr-nota-tecnica-febre-amarela-2-atualizacao/

40. Febre Amarela – Guia para Profissionais de Saúde. 1ª edição,

Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>

vacina febre amarela (atenuada)

10 doses

BUL-PRF-VFC-004



am
oses
o ampola
frasco ampola
E PEDIÁTRIA
ÁNEO. Man
Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

VACINA



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

No mínimo de 1000UI 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.

Diluyente:

Água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela - cepa 17DD de Bio-Manguinhos e cepa WHO-17D – 213 da Organização Mundial da Saúde, 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 18,6 UI/mL. Foi detectada viremia entre os dias três e sete em 2,7% dos participantes vacinados (1).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A resposta imune é oriunda inicialmente da infecção de células da derme ou outros tecidos subcutâneos próximos ao local da aplicação, com subsequente replicação do vírus, apresentação de antígenos virais ao sistema imune e produção de anticorpos, assim como ocorre em uma infecção causada pelo próprio vírus.

A vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos tem sido profundamente estudada, através de caracterização molecular, estudos em animais e estudos clínicos, além de ter mostrado estabilidade genética através de passagens (5, 6, 7, 8).

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 vida (1) na grande maioria dos vacinados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade, devido ao risco de meningoencefalite.

- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade).
- Uso de terapias imunossupressoras, como corticoides em doses acima de 2mg/kg/dia em crianças e 20 mg/dia em adultos de prednisona ou equivalente, por 14 dias ou mais, quimioterapia, radioterapia, pulsoterapia com metilprednisolona.
- Pessoas em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infliximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquimabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história progressiva de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timentomia).
- Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com neoplasia.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

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. Nestes casos, caso seja indicada

a vacinação, a mesma deve ser feita em ambiente hospitalar.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico. A contagem de células CD4 e carga viral devem ser avaliadas pelo médico antes da vacinação.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes tem maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. Estas pessoas não devem ser vacinadas antes de avaliação médica

Pacientes transplantados de medula óssea devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

Pessoas com histórico familiar próximo (pais, irmãos, filhos) de eventos adversos graves após a **vacina febre amarela (atenuada)** devem ter o risco/benefício da vacinação avaliado pelo médico

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e Lactação

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 (9).

Em nutrízes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar à mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e mantê-lo congelado por 28 dias, em freezer ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 10 dias após a vacinação. Caso a ordenha

não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano (38).

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

Uso pediátrico

A vacina não é recomendada para crianças entre 6 meses e 8 meses e 29 dias de idade, a não ser em circunstâncias específicas e de acordo com recomendação expressa das autoridades de saúde.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos graves após a administração da primeira dose da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

Ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra hepatite B, hepatite A, difteria-tétano-pertussis, febre tifóide, BCG e meningocócica AC, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. (2).

A aplicação simultânea em lactentes menores de 2 anos com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta, com menor imunidade à vacina febre amarela e aos componentes caxumba e rubéola da vacina tríplice viral (12).

As vacinas injetáveis de vírus vivos deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

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 vacina liofilizada deve ser armazenada em geladeira entre 2 e 8 °C ou a -20 °C.
- O prazo de validade desta vacina é de 36 meses a partir da fabricação.
- Cuidados devem ser adotados a fim de manter a integridade tanto da vacina quanto do frasco, como transporte e armazenamento corretos.
- Após a reconstituição, a vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2 e 8 °C.
- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
- O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.
- A vacina reconstituída não pode ser congelada.
- O prazo de validade da vacina reconstituída é de até 6 horas desde que mantida em temperaturas entre 2 e 8 °C e se adotados cuidados que mantenham a integridade tanto da vacina quanto do frasco.
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina neste período deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

Depois de aberto, este medicamento deve ser usado em até 6 horas.

- A vacina é liofilizada e apresenta-se como uma pastilha móvel de coloração creme.
- O diluente é água para injetáveis estéril e incolor.
- Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução ligeiramente opalescente e de coloração levemente amarelada ou rósea.
- O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente ins-

peçonhados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.

- Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída (0,5 mL) por via subcutânea a partir dos 9 (nove) meses de idade.

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.

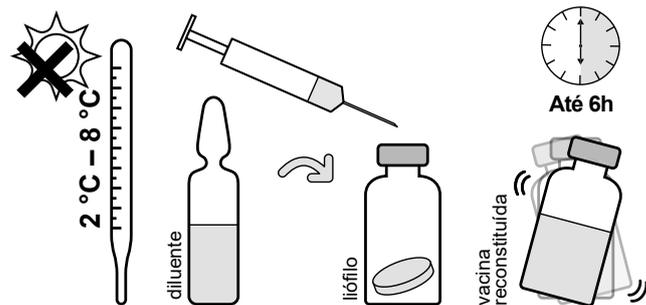
- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 e 8°C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, todo o conteúdo do diluente gelado ao frasco da vacina liofilizada.
- Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.
- O volume total obtido após a reconstituição será de aproximadamente 5,0 mL.
- A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.
- O uso de diluentes de outros tipos de vacina ou de outros fabricantes pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

Não há informações sobre risco relacionado ao uso da vacina

febre amarela por via de administração não recomendada.

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

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



9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações de eventos adversos foram retiradas de estudos clínicos e experiências pós-comercialização disponíveis. A vacina febre amarela (atenuada) é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaleia, mialgia e febre.

As reações adversas reportadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns	>1/10
Comuns	> 1/100 e <1/10
Incomuns	> 1/1000 e < 1/100
Raras	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reação muito comum (> 1/10): mialgia, cefaleia.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): náuseas, febre, febre > 38 °C, eritema, dor no local da aplicação.

Reação muito rara (≤ 1/10.000): reação de hipersensibilidade, reação anafilática, doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela e doença neurológica associada a vacina febre amarela

Doença Viscerotrópica Aguda (DVA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença viscerotrópica é um evento muito raro, causado pela disseminação do vírus vacinal da febre amarela, em geral, na primeira semana após a vacinação, podendo levar à choque, falência múltipla de órgãos e apresentando uma alta letalidade. Há relatos de doença viscerotrópica após a vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) e de outros produtores (2, 21, 22).

Estudos minuciosos realizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz e outras instituições nacionais e internacionais demonstraram que os lotes de vacina relacionados a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela, não apresentavam problemas na produção, controle de qualidade ou ocorrência de mutações do vírus vacinal, que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que este evento se deva a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos (2, 17, 23, 24).

Em um estudo de vigilância pós-comercialização, no período de 1999-2009, no Brasil, foi encontrada uma incidência de 0,019 casos de DVA-VFA por 100.000 doses aplicadas (33).

Doença neurológica aguda (DNA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA pode surgir de uma a quatro semanas após a vacinação e, em geral, tem bom prognóstico. As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o cérebro e as meninges (membrana que envolve cérebro) e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB). (13)

Um estudo de vigilância pós-comercialização mostrou uma incidência de DNA-VFA no Brasil, no período de 2007 a 2012, variando de 0,2 a 0,9 casos por 100.000 doses aplicadas (32).

Reações de Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer após a vacinação e são muito raras. As reações anafiláticas são também muito raras e podem ser atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina.

Reações adversas relatadas no período de Pós-Comercialização:

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos foram relatados na fase de pós-comercialização da **vacina febre amarela (atenuada)**, mas não tiveram associação causal comprovada com a vacina. Estes eventos foram relatados raramente, mas as taxas de incidência exatas não podem ser calculadas, e suas frequências são reportadas como desconhecidas. Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: exantema, prurido generalizado, rash máculo-papular, petéquias, abscesso, celulite. Distúrbios do sistema conjuntivo e musculoesquelético: artralgia. Distúrbios do Sistema Nervoso: paralisia facial, convulsão febril, convulsão afebril, trombose cerebral, síncope, agitação psicomotora, hipotonia, letargia, ataxia. Distúrbios renais e urinária: disúria.

Distúrbios respiratórias, torácicas e mediastinais: tosse seca, rinorreia, coriza, dor de garganta.

Distúrbios do sangue ou sistema linfático: linfonodomegalia, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de ativação macrófágica.

Distúrbios cardíacas: cianose, taquicardia.

Distúrbios oculares: visão turva, edema ocular, coceira ocular, vermelhidão nos olhos.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia.

Distúrbios gerais e relacionadas ao local de aplicação: fadiga, letargia, palidez.

A vacinação dos viajantes deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais. Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença (19, 26, 27, 28).

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade dos eventos e que implicam atendimento médico, se necessário com hospitalização, tais como: febre, mal-estar, dor no corpo intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaleia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Alterações gastrintestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possíveis complicações mais graves.

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

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, , disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose até 25 vezes mais concentra da não resultou em evento adverso grave (30, 31).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0002

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

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

- BIO-MANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Cep: 21040-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

06/12/2019

IV) REFERENCIAS

1. Camacho L.A.B., M. S. Freire, M. L. F. Leal, S. G. Aguiar, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2004. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev. Saúde Pública.* **38**:671-678.
2. Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
3. Ministério da Saúde. SVS. Vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis - febre amarela. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980-2003.
4. 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.
5. Santos C. N. D., P. R. Post, R. Carvalho, I.I. Ferreira, C. M. Rice, R. Galler. 1995. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research.* **35**:35-41.
6. Marchevsky R.S., M. S. Freire, E. S. F. Coutinho, R. Galler. 2003. Neurovirulence of yellow fever 17DD vaccine virus to rhesus monkeys. *Virology.* **316**:55-63.
7. Galler R., P. R. Post, C. N. D. Santos, I. I. Ferreira. 1998. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine.* **16**:1024-1028.
8. Camacho, L.A.B., S.G. Aguiar, M. S. Freire, M. L. F. Leal, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2005. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized placebo-controlled trial. *Rev. Saúde Pública.* **39**: 413-420.
9. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaioordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; **24** (9):1421-6.
10. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT, et al. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding, Brazil, 2009. *MMWR* 2010; **59**:130-132.
11. 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.
12. Nascimento Silva JR, **Camacho LAB**, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia MLS, Yamamura AMY, Martins RM, Leal MLF, Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; **29**:6327-6334.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 2^a ed. Brasília, 2008.
14. Relatórios do Ministério da Saúde do Brasil.
15. Relatórios das Secretarias Estaduais de Saúde, Brasil.
16. Relatórios da Unidade de Farmacovigilância da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
17. Whittenbury A., G. Ramirez, H. Hernández, A. M. Roper, S. Waterman, M. Ticona, M. Brinton, J. Uchuya, M. Gershman, W. Toledo, E. Staples, C. Campos, M. Martinez, G. J. Chang, C. Cabezas, R. Lanciotti, S. Zaki, J. M. Montgomery, T. Monath, E. Hayes. 2009. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine.* **27**:5974-5981.
18. Engel A. R., P. F. C. Vasconcelos, M. A. McArthur, A. D. T. Barrett. 2006. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine.* **24**: 2803-9.
19. Struchiner C. J., P. M. Luz, I. Dourado, H. K. Sato, S. G. Aguiar, J. G. L. Ribeiro, R. C. R. Soares, C. T. Codeço. 2004. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* **132**:939-946.
20. Vasconcelos P. F. C., E. J. Luna, R. Galler, L. J. Silva, T. L. Coimbra, V. L. R. S. Barros, T. P. Monath, S. G. Rodrigues, C. Laval, Z. G. Costa, M. F. G. Vilela, C. L. S. Santos, C. M. O. Papaioordanou, V. A. F. Alves, L.D. Andrade, H. K. Sato, E. S.

- T. Rosa, G. B. Froguas, E. Lacava, L. M. R. Almeida, A. C. R. Cruz, I. M. Rocco, R. T. M. Santos, O. F. P. Oliva. 2001. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. **358** (9276):91-97.
21. Hayes EB Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007; 101, 967-971
22. Barrett, A.D., Monath, T.P., Barban, V. et al. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Health Congress on medicine and health in the tropics, Marseille France, Monday 12th September 2005 *Vaccine* 2007; **25**: 2758-2765
23. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine: how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21:308-13.
24. 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.
25. Mc Mahon AW, Eidex RB, Marfin AA et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 2007; 25:1727-1734.
26. Martins R.M., R. Galler, M. S. Freire, L. A. B. Camacho, M. L. S. Maia, A. Homma. Yellow fever vaccination: some thoughts on how much is enough (Letter to the Editor). 2007. *Vaccine* 25:10-11.
27. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
29. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004; 364 (9438):936.
30. Rabello A et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 2002; 35(2): 177-180.
31. CARNEIRO, Marcelo; LARA, Beanir da Silva; SCHIMIDT, Betina and GAIS, Lediana. Overdose of yellow fever vaccine in the Southern region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2011, vol.44, n.2, pp.252-253.
32. Martins Rde M, Pavão AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, Fernandes AR, Sato HK, de Figueiredo PM, von Doellinger Vdos R0, Leal Mda L1, Homma A2, Maia Mde L Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676-82.
33. Martins Rde Menezes et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil *Procedia in Vaccinology* 2 (2010) 178–183.
34. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*, 2014; 32:4977–4984.
35. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. WHO Technical Report series, N° 978 Annex 5, 2013.
36. Nota Técnica Conjunta sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM). Janeiro 2018. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-fa-reumato-sbr-sbim-sbi-sbmt-180131.pdf>. Acesso em 26/04/2018.
37. Staples JE Monath TP, Gershman MD, Barret ADT. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 7th Edition. China, Saunders, 2018, p. 1251.
38. Nota Informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST – Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Abril 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>.
39. Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR – Nota técnica febre amarela 2 – Atualização. Abril 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/>

sbr-nota-tecnica-febre-amarela-2-atualizacao/

40. Febre Amarela – Guia para Profissionais de Saúde. 1ª edição,

Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>

vacina febre amarela (atenuada) 50 doses

BUL-PRF-VFB-006



vacina febre amarela (atenuada)
50 doses
(frasco ampola)
Manter a -20°C ou inferior ao abrigo da luz. Após a abertura, válido por até 6 horas

difícil de encontrar para vacinar
febre amarela (atenuada)
50 doses
(frasco ampola)
Estocar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Antes de reconstituir, resfriar na geladeira (entre 2°C e 8°C) no mesmo por
VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)
50 doses / frasco ampola

 Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

VACINA

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

- Frasco-ampola de vidro incolor com 50 doses + frasco com 25mL de diluente
- Acondicionados em cartuchos contendo 10 ou 50 frascos-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

No mínimo de 1000UI 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.

Diluyente:

Solução salina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela - cepa 17DD e cepa WHO-17D - demonstrou taxa de soronegação 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 vacinados (1).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A resposta imune é oriunda inicialmente da infecção de células da derme ou outros tecidos subcutâneos próximos ao local da aplicação, com subsequente replicação do vírus, apresentação de antígenos virais ao sistema imune, e produção de anticorpos, assim como ocorre em uma infecção causada pelo próprio vírus.

A vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos tem sido profundamente estudada, através de caracterização molecular, estudos em animais e estudos clínicos, além de ter mostrado estabilidade genética através de passagens (5, 6, 7, 8).

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 vida (1) na grande maioria dos vacinados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade, devido ao risco de meningoencefalite.

- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade).
- Uso de terapias imunossupressoras, como corticoides em doses acima de 2mg/kg/dia em crianças e 20 mg/dia em adultos de prednisona ou equivalente, por 14 dias ou mais, quimioterapia, radioterapia, pulsoterapia com metilprednisolona.
- Pessoas em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infliximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquimumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timentomia).
- Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com neoplasia.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

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. Nestes casos, caso seja indicada a vacinação, a mesma deve ser feita em ambiente hospitalar.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico. A contagem de células CD4 e carga viral devem ser avaliadas pelo médico antes da vacinação.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes tem maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. Estas pessoas não devem ser vacinadas antes de avaliação médica.

Pacientes transplantados de medula óssea devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

Pessoas com histórico familiar próximo (pais, irmãos, filhos) de eventos adversos graves após a vacina febre amarela (atenuada) devem ter o risco/benefício da vacinação avaliado pelo médico.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e Lactação

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 (9).

Em nutrízes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar à mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e mantê-lo congelado por 28 dias, em freezer ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 10 dias após a vacinação. Caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano (38).

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

Uso pediátrico

A vacina não é recomendada para crianças entre 6 meses e 8 meses e 29 dias de idade, a não ser em circunstâncias específicas e de acordo com recomendação expressa das autoridades de saúde.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos graves após a administração da primeira dose da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

Ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra hepatite B, hepatite A, difteria-tétano-pertussis, febre tifóide, BCG e meningocócica AC, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. (2).

A aplicação simultânea em lactentes menores de 2 anos com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta, com menor imunidade à vacina febre amarela e aos componentes caxumba e rubéola da vacina tríplice viral (12)

As vacinas injetáveis de vírus vivos deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

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 vacina liofilizada deve ser armazenada em geladeira entre 2 °C e 8 °C ou a -20 °C.
- O prazo de validade desta vacina é de 24 meses a partir da fabricação.
- Cuidados devem ser adotados a fim de manter a integridade tanto da vacina quanto do frasco, como transporte e armazenamento corretos.
- Após a reconstituição, a vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2 °C e 8 °C.
- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
- O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.
- A vacina reconstituída não pode ser congelada.
- O prazo de validade da vacina reconstituída é de até 6 horas desde que mantida em temperaturas entre 2 °C e 8 °C e se adotados cuidados que mantenham a integridade tanto da vacina quanto do frasco.
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina neste período deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

Depois de aberto, este medicamento deve ser usado em até 6 horas.

- A vacina é liofilizada e apresenta-se como uma pastilha móvel de coloração rósea.
- O diluente é solução salina incolor, estéril e apirogênica.
- Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução opalescente e amarelada.
- O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.

- Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída a partir dos 9 (nove) meses de idade.

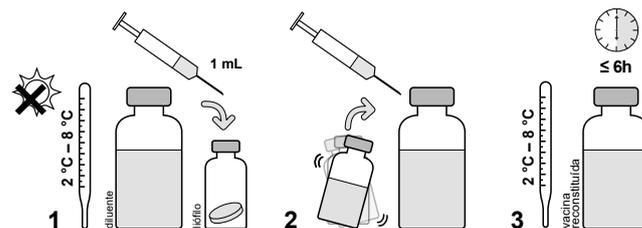
Recomenda-se a revacinação a cada 10 anos. A revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose não é necessária e, por isso, não é recomendada.

- A vacina deve ser reconstituída com 25 mL de diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 °C e 8 °C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, 1 mL do diluente gelado (frasco de 25 mL) ao frasco da vacina liofilizada.
- Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.
- Transferir o volume da suspensão para os 24 mL remanescentes no frasco que contém o diluente.
- Misturar suavemente até obter uma suspensão homogênea.
- O volume total obtido após a reconstituição será de aproximadamente 25 mL.
- A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.
- O uso de diluentes de outros tipos de vacina ou de outros fabricantes pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

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

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

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



9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações de eventos adversos foram retiradas de estudos clínicos e experiências pós-comercialização disponíveis. A vacina febre amarela (atenuada) é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaleia, mialgia e febre.

As reações adversas reportadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns	>1/10
Comuns	> 1/100 e <1/10
Incomuns	> 1/1000 e < 1/100
Raras	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reação muito comum (> 1/10): mialgia, cefaleia.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): náuseas, febre, febre > 38 °C, eritema, dor no local da aplicação.

Reação muito rara (≤ 1/10.000): reação de hipersensibilidade, reação anafilática, doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela e doença neurológica associada a vacina febre amarela

Doença Viscerotrópica aguda (DVA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença viscerotrópica é um evento muito raro, causado pela disseminação do vírus vacinal da febre amarela, em geral, na primeira semana após a vacinação, podendo levar à choque, falência múltipla de órgãos e apresentando uma alta letalidade. Há relatos de doença viscerotrópica após a vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) e de outros produtores (2, 21, 22).

Estudos minuciosos realizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz e outras instituições nacionais e internacionais demonstraram que os lotes de vacina relacionados a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela, não apresentavam problemas na produção, controle de qualidade ou ocorrência de mutações do vírus vacinal, que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que este evento se deva a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos (2, 17, 23, 24).

Em um estudo de vigilância pós-comercialização, no período de 1999-2009, no Brasil, foi encontrada uma incidência de 0,019 casos de DVA-VFA por 100.000 doses aplicadas (33).

Doença neurológica aguda (DNA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA pode surgir de uma a quatro semanas após a vacinação e, em geral, tem bom prognóstico. As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o cérebro e as meninges (membrana que envolve o cérebro) e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB). (13)

Um estudo de vigilância pós-comercialização mostrou uma incidência de DNA-VFA no Brasil, no período de 2007 a 2012, variando de 0,2 a 0,9 casos por 100.000 doses aplicadas (32).

Reações de Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer após a vacinação e são muito raras. As reações anafiláticas são também muito raras e podem ser atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina.

Reações adversas relatadas no período de Pós-Comercialização:

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos foram relatados na fase de pós-comercialização da **vacina febre amarela (atenuada)**, mas não tiveram associação causal comprovada com a vacina. Estes eventos foram relatados raramente, mas as taxas de incidência exatas não podem ser calculadas, e suas frequências são reportadas como desconhecidas. Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: exantema, prurido generalizado, rash máculo-papular, petéquias, abscesso, celulite. Distúrbios do sistema conjuntivo e musculoesquelético: artralgia. Distúrbios do Sistema Nervoso: paralisia facial, convulsão febril, convulsão afebril, trombose cerebral, síncope, agitação psicomotora, hipotonia, letargia, ataxia. Distúrbios renais e urinária: disúria.

Distúrbios respiratórias, torácicas e mediastinais: tosse seca, rinorreia, coriza, dor de garganta.

Distúrbios do sangue ou sistema linfático: linfonodomegalia, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de ativação macrofágica.

Distúrbios cardíacos: cianose, taquicardia.

Distúrbios oculares: visão turva, edema ocular, coceira ocular, vermelhidão nos olhos.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia.

Distúrbios gerais e relacionadas ao local de aplicação: fadiga, letargia, palidez.

A vacinação dos viajantes deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais. Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença (19, 26, 27, 28).

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade dos eventos e que implicam atendimento médico, se necessário com hospitalização, tais como: febre, mal-estar, dor no corpo intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaleia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Alterações gastrintestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possíveis complicações mais graves.

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

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de

Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, , disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigi-med> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose até 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave (30,31).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0002

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

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

- BIO-MANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Cep: 21040-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

06/12/2019

IV) REFERENCIAS

1. Camacho L.A.B., M. S. Freire, M. L. F. Leal, S. G. Aguiar, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2004. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev. Saúde Pública.* **38**:671-678.
2. Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
3. Ministério da Saúde. SVS. Vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis - febre amarela. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980-2003.
4. 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.
5. Santos C. N. D., P. R. Post, R. Carvalho, I.I. Ferreira, C. M. Rice, R. Galler. 1995. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research.* **35**:35-41.
6. Marchevisky R.S., M. S. Freire, E. S. F. Coutinho, R. Galler. 2003. Neurovirulence of yellow fever 17DD vaccine virus to rhesus monkeys. *Virology.* **316**:55-63.
7. Galler R., P. R. Post, C. N. D. Santos, I. I. Ferreira. 1998. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine.* **16**:1024-1028.
8. Camacho, L.A.B., S.G. Aguiar, M. S. Freire, M. L. F. Leal, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2005. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized placebo-controlled trial. *Rev. Saúde Pública.* **39**: 413-420.
9. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; **24** (9):1421-6.
10. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT, et al. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding, Brazil, 2009. *MMWR* 2010; **59**:130-132.
11. 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.
12. Nascimento Silva JR, **Camacho LAB**, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia MLS, Yamamura AMY, Martins RM, Leal MLF, Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; **29**:6327-6334.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3^a ed. Brasília, 2014.
14. Relatórios do Ministério da Saúde do Brasil.
15. Relatórios das Secretarias Estaduais de Saúde, Brasil.
16. Relatórios da Unidade de Farmacovigilância da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
17. Whittenbury A., G. Ramirez, H. Hernández, A. M. Ropero, S. Waterman, M. Ticona, M. Brinton, J. Uchuya, M. Gershman, W. Toledo, E. Staples, C. Campos, M. Martinez, G. J. Chang, C. Cabezas, R. Lanciotti, S. Zaki, J. M. Montgomery, T. Monath, E. Hayes. 2009. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine.* **27**:5974-5981.
18. Engel A. R., P. F. C. Vasconcelos, M. A. McArthur, A. D. T. Barrett. 2006. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine.* **24**: 2803-9.
19. Struchiner C. J., P. M. Luz, I. Dourado, H. K. Sato, S. G. Aguiar, J. G. L. Ribeiro, R. C. R. Soares, C. T. Codeço. 2004. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* **132**:939-946.
20. Vasconcelos P. F. C., E. J. Luna, R. Galler, L. J. Silva, T. L. Coimbra, V. L. R. S. Barros, T. P. Monath, S. G. Rodrigues, C. Laval, Z. G. Costa, M. F. G. Vilela, C. L. S. Santos, C. M. O. Papaiordanou, V. A. F. Alves, L.D. Andrade, H. K. Sato, E. S. T. Rosa, G. B. Froguas, E. Lacava, L. M. R. Almeida, A. C. R.

- Cruz, I. M. Rocco, R. T. M. Santos, O. F. P. Oliva. 2001. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. **358** (9276):91-97.
21. Hayes EB Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007; 101, 967-971
22. Barrett, A.D., Monath, T.P., Barban, V. et al. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Health Congress on medicine and health in the tropics, Marseille France, Monday 12th September 2005 *Vaccine* 2007; **25**: 2758-2765
23. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine: how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21:308-13.
24. 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.
25. Mc Mahon AW, Eidex RB, Marfin AA et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 2007; 25:1727-1734.
26. Martins R.M., R. Galler, M. S. Freire, L. A. B. Camacho, M. L. S. Maia, A. Homma. Yellow fever vaccination: some thoughts on how much is enough (Letter to the Editor). 2007. *Vaccine* 25:10-11.
27. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
29. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004; 364 (9438):936.
30. Rabello A et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 2002; 35(2): 177-180.
31. CARNEIRO, Marcelo; LARA, Beanir da Silva; SCHIMIDT, Betina and GAIS, Lediana. Overdose of yellow fever vaccine in the Southern region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2011, vol.44, n.2, pp.252-253.
32. Martins Rde M, Pavão AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, Fernandes AR, Sato HK, de Figueiredo PM, von Doellinger Vdos R0, Leal Mda L1, Homma A2, Maia Mde L Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676-82.
33. Martins Rde Menezes et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil *Procedia in Vaccinology* 2 (2010) 178–183
34. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*, 2014; 32:4977–4984.
35. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. WHO Technical Report series, N° 978 Annex 5, 2013
36. Nota Técnica Conjunta sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM). Janeiro 2018. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-fa-reumato-sbr-sbim-sbi-sbmt-180131.pdf>. Acesso em 26/04/2018
37. Staples JE Monath TP, Gershman MD, Barret ADT. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 7th Edition. China, Saunders, 2018, p. 1251.
38. Nota Informativa n° 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST – Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Abril 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>.
39. Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR – Nota técnica

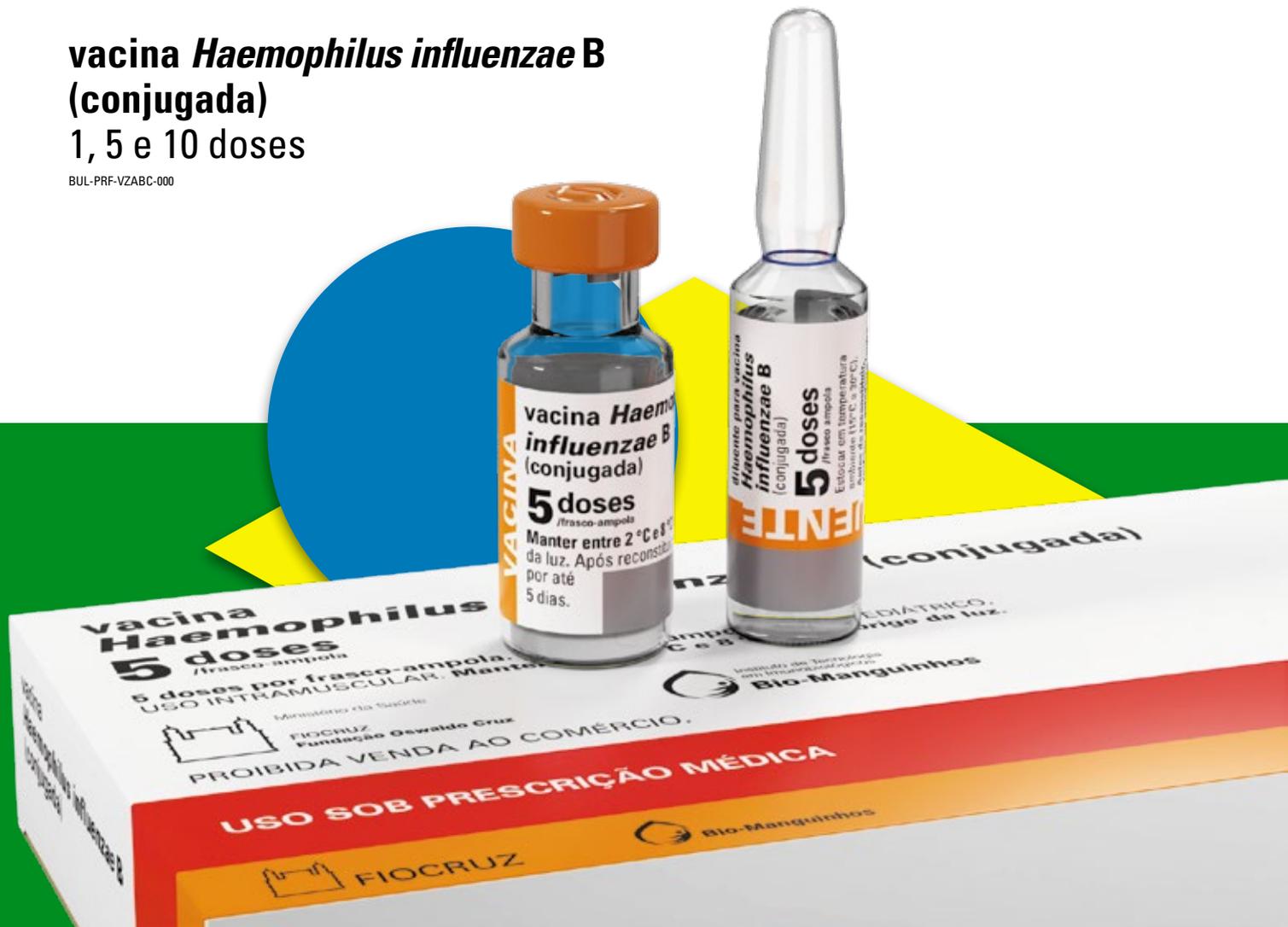
febre amarela 2 – Atualização. Abril 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/sbr-nota-tecnica-febre-amarela-2-atualizacao/>

40. Febre Amarela – Guia para Profissionais de Saúde. 1ª edição, Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>

vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada)

1, 5 e 10 doses

BUL-PRF-VZABC-000



D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vacina *Haemophilus influenzae* B (Conjugada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO INTRAMUSCULAR

APRESENTAÇÕES

- Cartucho com 10 frascos-ampola de vidro incolor unidose + Cartucho com 10 ampolas diluente de 0,5 mL
- Cartucho com 3 frascos-ampola de vidro incolor unidose + 3 ampolas diluente de 0,5 mL
- Cartucho com 50 frascos-ampola de vidro incolor 5 doses + Cartucho com 50 ampolas diluente de 2,5 mL
- Cartucho com 10 frascos-ampola de vidro incolor 5 doses + Cartucho com 10 ampolas diluente de 2,5 mL
- Cartucho com 10 frascos-ampola de vidro incolor 10 doses + Cartucho com 10 ampolas diluente de 5,0 mL
- Cartucho com 50 frascos-ampola de vidro incolor 10 doses + Cartucho com 50 ampolas diluente de 5,0 mL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES E ABAIXO DE 5 ANOS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina reconstituída (0,5 mL) contém:

Liofilizado:

No mínimo 10 µg de Polissacarídeo capsular purificado (PRRP) de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugada com aproximadamente 30 µg de toxóide tetânico.

Excipiente: Lactose q.s.p.

Diluente:

Solução salina estéril e fenolada para as apresentações 5 e 10 doses
Solução salina estéril para as apresentações Unidose.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) é indicada para imunização ativa de todas as crianças, com idade entre 2 meses e 5 anos, contra doenças invasivas causadas pela bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b (meningite, epiglottite, infecções do sangue, celulite, artrite, pneumonia).

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) não protege contra a doença causada por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra a meningite causada por outros microrganismos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração em larga escala da vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) no Brasil e em vários países, causou drástica redução (cerca de 95 %) na incidência das meningites causados por *Haemophilus influenzae* tipo b e em mais de 20 % das pneumonias de qualquer etiologia, radiologicamente definidas (3).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) é uma vacina liofilizada do polissacarídeo capsular polirribosil-ribitol fosfato (PRRP) purificado de Hib, covalentemente ligado à anatoxina tetânica.

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) atende aos requisitos da OMS para fabricação de substâncias biológicas e de vacinas conjugadas Hib.

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada), como as vacinas conjugadas polissacarídeos-proteínas, faz parte de uma nova classe de vacinas planejadas para imunizar crianças contra doenças causadas por bactérias, cuja virulência está ligada à presença de cápsula constituída por polissacarídeos. Isto inclui o *Haemophilus influenzae* tipo b. Estes conjugados foram avaliados em crianças e foi demonstrado que ativaram a resposta dependente da célula T. Demonstrou-se clinicamente que as vacinas *Haemophilus influenzae* B (conjugada) são capazes de induzir imunidade de proteção nos grupos etários mais susceptíveis, isto é, crianças nos primeiros dois anos de vida.

Estudos realizados com a vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada), demonstraram alta imunogenicidade. As taxas de soroproteção anti-Hib (anti-PRP $\geq 0,15$ mg/mL) foram de 98 % após 2 doses e 100 % após 3 doses desta vacina. A soroproteção com níveis elevados de anticorpos contra Hib ($\geq 1\mu\text{g/mL}$), indicativa de soroproteção a longo prazo, foi obtida em 83 % dos casos após 2 doses e 98 % dos casos após 3 doses (2).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, ou a indivíduos que apresentaram sinais de hipersensibilidade após administração prévia de vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada).

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA), SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INTRAVENOSA.

- Assim como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico apropriado e supervisão devem sempre estar prontamente disponível em caso de um raro evento anafilático após a administração da vacina. Por esta razão, o vacinado deve permanecer sob supervisão médica por 30 minutos após a vacinação.
- Assim como acontece com outras vacinas, a administração da vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) deve ser adiada em indivíduos sofrendo de doença febril aguda. A presença de uma infecção leve não é uma contraindicação absoluta para a vacinação, no entanto deve ser seguida a recomendação médica.
- A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) deve ser administrada por via subcutânea a pacientes com trombocitopenia ou com algum distúrbio de sangramento.
- A infecção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não é considerada como uma contra-indicação para a administração da vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada).
- Embora uma limitada resposta imune ao componente da anatoxina tetânica possa ocorrer, a vacinação somente com a vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) não substitui a vacinação rotineira contra o tétano.

• Gravidez e Lactação

A vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada), é de uso pediátrico, portanto, informações sobre a segurança da vacina quando usada durante a gravidez ou lactação não estão disponíveis.

Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica

• Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A vacinação de outros grupos etários pode ser realizada, em situações específicas, de acordo com recomendações das Autoridades de Saúde.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interações descritas para esta vacina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

A vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)* deve ser armazenada sob refrigeração à temperatura de 2 °C a 8 °C e protegida da luz.

O diluente pode ser armazenado à temperatura ambiente 15 °C a 30 °C ou sob refrigeração em temperatura de 2 °C a 8 °C.

Não Congelar. O congelamento provoca a perda de eficácia da vacina.

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)* é de 24 meses, a partir da data de fabricação.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)* deve ser administrada por via intramuscular profunda. Nas crianças com menos de dois anos de idade, a injeção é feita no vasolateral da coxa. A região deltóide, face externa superior do braço é utilizada preferencialmente para a administração da vacina nos maiores de dois anos de idade. Em adultos, pode

também ser utilizada a região glútea no quadrante superior externo.

INSTRUÇÕES PARA USO E RECONSTITUIÇÃO DA VACINA

A vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)* é apresentada como um pó liofilizado branco homogêneo e o diluente, como uma solução estéril e incolor.

Deve ser usada seringa e agulha estéril para cada dose de vacina administrada.

A vacina deve ser reconstituída adicionando-se todo o conteúdo do recipiente de diluente fornecido para o frasco-ampola contendo o líófilo. Após a adição do diluente ao líófilo, realizar movimento rotativo com o frasco-ampola para uma perfeita homogeneização da vacina, a mistura deve ser agitada até total dissolução, apresentando-se como um líquido límpido e incolor.

O diluente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente para detecção de qualquer material particulado e/ou variação dos aspectos físicos antes da administração. Caso alguma partícula seja observada, descartar e comunicar ao laboratório produtor.

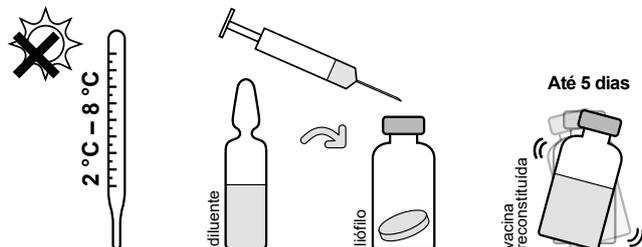
No momento da reconstituição o diluente deve estar entre 2 °C e 8 °C, devendo ser colocado sob refrigeração um dia antes do seu uso.

Quando usar o frasco-ampola de 5 ou de 10 doses, 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.

CUIDADOS APÓS A RECONSTITUIÇÃO

Após a reconstituição, a vacina deve ser mantida em temperatura de 2 °C a 8 °C, e ao abrigo da luz, podendo ser utilizados por até no máximo cinco dias.

DEPOIS DE RECONSTITUÍDA, A VACINA DEVE SER UTILIZADA EM ATÉ 5 (CINCO) DIAS.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O esquema de vacinação primária com a **vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)*** pode iniciar-se a partir de 6 semanas de idade. Como os esquemas de vacinação variam de um país para outro, o esquema para cada país pode ser usado de acordo com as diferentes recomendações nacionais.

Deve-se administrar uma dose da vacina em crianças de 1 a 5 anos de idade não vacinadas previamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Raramente ocorrem reações à administração da **vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)*** e quando acontecem, são locais (dor inchaço e enduração) e febre nas primeiras 48 horas (1, 4).

Não há relato de evento pós-vacinal grave que possa ser atribuído à **vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)*** (1).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA - disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem registros de casos de superdosagem com a **vacina *Haemophilus influenzae B (conjugada)***.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro no M.S. Nº 1.1063.0122

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

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

- BIO-MANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – 21040-900 – Rio de Janeiro – RJ
Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Tel.: (21) 3882-9393

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

22/11/2018

IV) REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Manual de Procedimentos para Vacinação 4a Edição 2001;141-144
2. Clemens SAC, Azevedo T, Homma A. Feasibility of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2,4, and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. mai-jun 2003; 36(3):321-330.
- 3- Mulholland K, Hilton S et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type –b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997; 349:1191-7.
- 4- American Academy of Pediatrics. [*Haemophilus influenzae* Infections]. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:[310].

vacina meningocócica AC (polissacarídica)

10 doses

BUL-PRF-VMH-000



D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina meningocócica AC (polissacarídica)

APRESENTAÇÕES

- Frasco-ampola de vidro âmbar com 10 doses + ampola com 5,0 mL de diluente

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) apresenta-se na forma de pastilha liofilizada branca. Após a reconstituição, a vacina apresenta-se como solução incolor, devendo ser usada imediatamente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO EXCLUSIVAMENTE SUBCUTÂNEO

Não foram documentados riscos relacionados ao uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) por via de administração não recomendada.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA CRIANÇAS MENORES DE 2 ANOS DE IDADE, EXCETO EM SITUAÇÕES QUE JUSTIFIQUE O SEU USO A CRITÉRIO DAS AUTORIDADES DE SAÚDE.

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina reconstituída contém:

50 µg de Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo A

50 µg de Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C.

Excipiente: Lactose

Diluente: Cloreto de sódio, fosfato monossódico, fosfato dissódico e água para injeção

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é indicada para imunização ativa contra meningite meningocócica decorrente da infecção por *Neisseria meningitidis* dos Sorogrupos A e C.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) não confere proteção contra outras meningites, como as provocadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B e outros sorogrupos não contidos na vacina.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

A eficácia da vacina meningocócica AC (polissacarídica) está relacionada à idade, sendo alta em adultos e baixa em lactentes e crianças com menos de 2 anos de idade. Há indicações de que sua proteção dura de 3 a 5 anos em adultos e aproximadamente 1 ano em crianças de 2 a 5 anos⁽¹⁾.

Por falta de estudos específicos, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em mulheres grávidas, exceto em situações epidemiológicas onde exista risco de infecção e de acordo com as Autoridades de Saúde.

Faltam dados documentados sobre o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) durante a lactação.

Não foram realizados estudos comparativos que demonstrem diferença entre os efeitos da vacina meningocócica AC (polissacarídica) em idosos e outros grupos etários. Entretanto, não é provável que a vacina cause mais eventos adversos em idosos que em outras idades.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é indicada para imunização contra a bactéria *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A e C, causadora de doença meningocócica.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é uma vacina liofilizada obtida a partir da purificação dos polissacarídeos da cápsula de *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A e C, de acordo com as normas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

A administração da vacina meningocócica AC (polissacarídica) em adultos estimula a produção de anticorpos séricos bactericidas, que são detectados 7 a 10 dias após a vacinação atingindo nível máximo 2 a 4 semanas depois da vacinação. Os títulos bactericidas então declinam gradualmente, mas se mantêm acima dos níveis pré-imunização durante pelo menos 10 anos. Em contraste, os anticorpos bactericidas em crianças declinam mais rapidamente. A proteção contra a doença ocorre em poucos dias após a vacinação, perdurando por não mais de 3 (três) anos. A imunogenicidade da vacina meningocócica AC (polissacarídica) depende da idade, sendo eficaz em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade⁽¹⁾.

A vacina polissacarídica contra o meningococo A é imunogênica em crianças a partir de 3 meses de idade. Porém, uma resposta semelhante à observada em adulto é obtida a partir de 4 a 5 anos de idade. A revacinação leva a efeito de reforço (*booster*) na imunidade. A vacina polissacarídica contra meningococo C apresenta baixa imunogenicidade em crianças menores de 2 anos de idade. A revacinação não confere efeito de reforço (*booster*) na imunidade⁽¹⁾.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Apesar de não haver contraindicação conhecida, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em pessoas que apresentaram reação de hipersensibilidade anafilática após dose anterior.

A administração da vacina meningocócica AC (polissacarídica) deve ser adiada ou evitada em pessoas com doença febril aguda e em pessoas imunodeprimidas.

Por falta de estudos específicos, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em mulheres grávidas.

Não foram documentados riscos relacionados ao uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) por via de administração não recomendada.

Não se recomenda o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) em crianças menores de 2 anos de idade, a não ser em situações que recomende o seu uso. Crianças acima desta idade, que receberam a vacina, não apresentam eventos adversos diferentes das apresentadas pelos adultos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico apropriado e supervisão devem sempre estar prontamente disponíveis em caso de um raro evento anafilático após administração da vacina.

A administração da vacina meningocócica AC (polissacarídica) deve ser adiada ou evitada em pessoas com doença febril aguda, pois os sintomas da doença podem ser confundidos com eventuais reações adversas, e em pessoas imunodeprimidas, que podem não ficar protegidas pela vacinação. A vacinação deve sempre ser a critério médico.

Por falta de estudos específicos, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em mulheres grávidas, exceto em situações epidemiológicas onde exista risco de infecção e de acordo com as Autoridades de Saúde.

Faltam dados documentados sobre o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) durante a lactação.

Não foram documentados riscos relacionados ao uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) por via de administração não recomendada.

Este medicamento contém LACTOSE.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interação medicamentosa descrita para a vacina meningocócica AC (polissacarídica).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) 10 doses deve ser armazenada na temperatura à -20 °C ou entre 2 e 8 °C em geladeira e protegida da luz.

O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data da sua fabricação. Devem ser seguidos os devidos cuidados de armazenamento.

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

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

Após a reconstituição com o diluente solução salina tamponada, estéril e apirogênica, a vacina deverá ser utilizada no máximo até seis 6 horas.

O frasco deve ser mantido protegido da luz e em temperatura entre 2 e 8 °C. Todos os frascos deverão ser descartados após este período.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado em até seis (6) horas.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é uma pastilha de cor branca e móvel. Após a reconstituição com o diluente, torna-

se uma solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis e com pH entre 6,7 e 7,0 à 25 °C.

O diluente é solução salina tamponada, estéril e apirogênica. É uma solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis e com pH entre 6,7 e 7,0 à 25 °C.

Deve entrar em contacto com o produtor se encontrar qualquer anormalidade na qualidade do produto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) deve ser administrada em uma única dose de 0,5 mL por via subcutânea, preferencialmente na face externa da parte superior do braço, sendo esta dose a mesma para pessoas de todas as idades. Doses adicionais podem ser recomendadas, a critério das Autoridades de Saúde⁽²⁾.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) 10 doses deve ser administrada somente por via subcutânea. Esta vacina não pode, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravenosa. Para reconstituição da vacina, usar seringa e agulha estéreis. Juntar lentamente todo o conteúdo da ampola do diluente ao frasco da vacina liofilizada. Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, sem deixar que se forme espuma, de maneira a obter uma solução incolor. Após a reconstituição, a vacina deve ser inspecionada visualmente antes da administração, e caso seja observada alguma partícula estranha, o frasco deverá ser descartado.

A vacina reconstituída deverá ser usada em até seis (6) horas e o frasco deverá ser mantido protegido da luz e em temperatura entre 2 °C e 8 °C. Todos os frascos deverão ser descartados ao final deste período.

O monitor de frascos de vacina deverá estar colado no selo de alumínio que recobre a rolha do frasco, e deverá ser descartado no momento da reconstituição da vacina.

O diluente que acompanha a vacina é solução salina tamponada, estéril e apirogênica e, no momento da reconstituição, deve estar de 2 °C a 8 °C, devendo ser colocado na geladeira pelo menos 1 dia antes de seu uso.

Cada 0,5 mL de vacina reconstituída contém:

- Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo A - 50 µg
- Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C - 50 µg
- Lactose - 3,95 mg

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comuns:	≥ 10 %
Comuns:	≥ 1 % e < 10 %
Incomuns:	≥ 0,1 % e < 1 %
Raras:	≥ 0,01 % e < 0,1 %
Muito raras:	< 0,01 %

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é, em geral, bem tolerada.

Reações muito comuns: dor, desconforto e vermelhidão no local da aplicação. Estas podem ocorrer em até 40 % dos vacinados.

Reação comum: febre em menos de 5 % dos adultos.

Reação incomum: febres mais altas em menos de 1 % de pessoas imunizadas.

Reações muito raras: Reações severas, como sibilância e urticária, são muito raras (< 0,01 %), podendo ocorrer em cerca de 1:1.000.000 de doses aplicadas. Reações anafiláticas podem ocorrer em menos de 1:1.000.000 de doses. Síndrome Guillain-Barré e outras alterações neurológicas reversíveis, como neurite ótica, parestesia ou convulsões, têm sido extremamente raras, e estão temporalmente associadas com a vacinação. Entretanto, a maioria dos relatos provém de pacientes que receberam outras vacinas, dificultando a causalidade⁽¹⁾.

Em estudo clínico realizado em Níger, África⁽³⁾ a notificação de febre foi de 1,58/100.000 doses aplicadas.

AS REAÇÕES ADVERSAS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADAS AO CENTRO DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos na literatura de superdosagem com a vacina meningocócica AC (polissacarídica). Segundo normas do Ministério da Saúde a aplicação deve ser realizada por profissional devidamente qualificado.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.1063. 0114

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

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

- BIO-MANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Cep: 21040-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: (21) 3882-7101

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

09/02/2017

IV) REFERÊNCIAS

1. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal Vaccines. *In* Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines, 4th Edition. Philadelphia: Saunders 2004; 959-987.
2. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. *In*: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; 2003: 430-436.
3. Outbreak news: Meningococcal disease, African meningitis belt. Weekly Epidemiological Record Relevé. 10 APRIL 2009, 84th YEAR / 10 AVRIL 2009, 84^e ANNÉE No. 15, 2009, 84, 117–132

vacina meningocócica AC (polissacarídica)

50 doses

BUL-PRF-VMB-000



D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina meningocócica AC (polissacarídica)

APRESENTAÇÕES

- Frasco-ampola de vidro incolor com 50 doses + ampola com 25 mL de diluente.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) apresenta-se na forma de pastilha liofilizada branca. Após a reconstituição, a vacina apresenta-se como solução incolor, devendo ser usada imediatamente.

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO EXCLUSIVAMENTE SUBCUTÂNEO

Não foram documentados riscos relacionados ao uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) por via de administração não recomendada.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA CRIANÇAS MENORES DE 2 ANOS DE IDADE, EXCETO EM SITUAÇÕES QUE JUSTIFIQUE O SEU USO A CRITÉRIO DAS AUTORIDADES DE SAÚDE.

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina reconstituída contém:

50 µg de Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo A e 50 µg de Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C.

Excipiente: Lactose

Diluente: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de Sódio monobásico e água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é indicada para imunização ativa contra meningite meningocócica decorrente da infecção por *Neisseria meningitidis* dos Sorogrupos A e C.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) não confere proteção contra outras meningites, como as provocadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B e outros sorogrupos não contidos na vacina.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

A eficácia da vacina meningocócica AC (polissacarídica) está relacionada à idade, sendo alta em adultos e baixa em lactentes e crianças com menos de 2 anos de idade. Há indicações de que sua proteção dura de 3 a 5 anos em adultos e aproximadamente 1 ano em crianças de 2 a 5 anos⁽¹⁾.

Por falta de estudos específicos, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em mulheres grávidas, exceto em situações epidemiológicas onde exista risco de infecção e de acordo com as Autoridades de Saúde.

Faltam dados documentados sobre o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) durante a lactação.

Não foram realizados estudos comparativos que demonstrem diferença entre os efeitos da vacina meningocócica AC (polissacarídica) em idosos e outros grupos etários. Entretanto, não é provável que a vacina cause mais eventos adversos em idosos que em outras idades.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é indicada para imunização contra a bactéria *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A e C, causadora de doença meningocócica.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) é uma vacina liofilizada obtida a partir da purificação dos polissacarídeos da cápsula de *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A e C, de acordo com as normas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

A administração da vacina meningocócica AC (polissacarídica) em adultos estimula a produção de anticorpos séricos bactericidas, que são detectados 7 a 10 dias após a vacinação atingindo nível máximo 2 a 4 semanas depois da vacinação. Os títulos bactericidas então declinam gradualmente, mas se mantêm acima dos níveis pré-imunização durante pelo menos 10 anos. Em contraste, os anticorpos bactericidas em crianças declinam mais rapidamente. A proteção contra a doença ocorre em poucos dias após a vacinação, perdurando por não mais de 3 (três) anos. A imunogenicidade da vacina meningocócica AC (polissacarídica) depende da idade, sendo eficaz em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade⁽¹⁾.

A vacina polissacarídica contra o meningococo A é imunogênica em crianças a partir de 3 meses de idade. Porém, uma resposta semelhante à observada em adulto é obtida a partir de 4 a 5 anos de idade. A revacinação leva a efeito de reforço (*booster*) na imunidade. A vacina polissacarídica contra meningococo C apresenta baixa imunogenicidade em crianças menores de 2 anos de idade. A revacinação não confere efeito de reforço (*booster*) na imunidade⁽¹⁾.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Apesar de não haver contraindicação conhecida⁽¹⁾, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em pessoas que apresentaram reação de hipersensibilidade anafilática após dose anterior.

A administração da vacina meningocócica AC (polissacarídica) deve ser adiada ou evitada em pessoas com doença febril aguda e em pessoas imunodeprimidas.

Por falta de estudos específicos, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em mulheres grávidas.

Não foram documentados riscos relacionados ao uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) por via de administração não recomendada.

Não se recomenda o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) em crianças menores de 2 anos de idade, a não ser em situações que recomende o seu uso. Crianças acima desta idade, que receberam a vacina, não apresentam eventos adversos diferentes das apresentadas pelos adultos.

Faltam dados documentados sobre o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) durante a amamentação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico apropriado e supervisão devem sempre estar prontamente disponíveis em caso de um raro evento anafilático após administração da vacina.

A administração da vacina meningocócica AC (polissacarídica) deve ser adiada ou evitada em pessoas com doença febril aguda, pois os sintomas da doença podem ser confundidos com eventuais reações adversas, e em pessoas imunodeprimidas, que podem não ficar protegidas pela vacinação. A vacinação deve sempre ser a critério médico.

Por falta de estudos específicos, a vacina meningocócica AC (polissacarídica) não deve ser administrada em mulheres grávi-

das, exceto em situações epidemiológicas onde exista risco de infecção e de acordo com as Autoridades de Saúde.

Faltam dados documentados sobre o uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) durante a lactação.

Não foram documentados riscos relacionados ao uso da vacina meningocócica AC (polissacarídica) por via de administração não recomendada.

Este medicamento contém LACTOSE.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interação medicamentosa descrita para a vacina meningocócica AC (polissacarídica).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) 50 doses deve ser armazenada na temperatura à -20 °C e protegida da luz.

O prazo de validade do produto é de 18 meses, a contar da data da sua fabricação. Devem ser seguidos os devidos cuidados de armazenamento.

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

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

Após a reconstituição com o diluente, solução salina tamponada, estéril e apirogênica, a vacina deverá ser utilizada no máximo até seis (6) horas. O frasco deve ser mantido protegido da luz e em temperatura entre 2 °C e 8 °C. Todos os frascos deverão ser descartados após este período.

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) apresenta-se na forma de pastilha liofilizada branca. Após a reconstituição, a vacina torna-se uma solução incolor.

O diluente é solução salina tamponada estéril e apirogênica. É uma solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis e com pH entre 6,7 e 7,0 à 25 °C.

O diluente, a pastilha liofilizada e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados e se qualquer anormalidade na qualidade do produto for encontrada, entrar em contato com o produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A vacina meningocócica AC (polissacarídica) deve ser administrada em uma única dose de 0,5 mL por via subcutânea, preferencialmente na face externa da parte superior do braço, sendo esta dose a mesma para pessoas de todas as idades. Doses adicionais podem ser recomendadas, a critério das Autoridades de Saúde⁽²⁾.

Para reconstituição da Vacina meningocócica AC (polissacarídica), usar seringa e agulha estéreis.

Retirar 1 mL do diluente e juntar lentamente ao frasco da vacina liofilizada. Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, sem deixar que se forme espuma, de maneira a obter uma suspensão homogênea. Transferir todo o volume reconstituído da vacina para o frasco de diluente que contém o volume remanescente e misturar suavemente até obter uma solução incolor. A concentração por dose após a reconstituição é de 50 µg de Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo A e 50 µg de Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C.

O diluente que acompanha a vacina, no momento da reconstituição, deve estar de 2 °C a 8 °C. Para tanto, deve ser colocado na geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso. O diluente não deve ser congelado.

A vacina deve ser reconstituída com total de volume de diluente fornecido pelo produtor. A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou diluente diferente do fornecido pelo produtor.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comuns:	$\geq 10 \%$
Comuns:	$\geq 1 \%$ e $< 10 \%$
Incomuns:	$\geq 0,1 \%$ e $< 1 \%$
Raras:	$\geq 0,01 \%$ e $< 0,1 \%$
Muito raras:	$< 0,01 \%$

A Vacina contra Meningite A e C é, em geral, bem tolerada.

Reações muito comuns: dor, desconforto e vermelhidão no local da aplicação. Estas podem ocorrer em até 40 % dos vacinados.

Reação comum: febre em menos de 5 % dos adultos.

Reações incomuns: Pode ocorrer com menor frequência reações sistêmicas como: e febres mais altas em menos de 1 % de pessoas imunizadas.

Reações muito raras: Reações severas, como sibilância e urticária, são muito raras ($< 0,01 \%$), podendo ocorrer em cerca de 1:1.000.000 de doses aplicadas. Reações anafiláticas podem ocorrer em menos de 1:1.000.000 de doses. Síndrome Guillain-Barré e outras alterações neurológicas reversíveis, como neurite ótica, parestesia ou convulsões, têm sido extremamente raras, e estão temporalmente associadas com a vacinação. Entretanto, a maioria dos relatos provém de pacientes que receberam outras vacinas, dificultando a causalidade⁽¹⁾.

Em estudo clínico realizado em Níger, África⁽³⁾ a notificação de febre foi de 1,58/ 100.000 doses aplicadas.

AS REAÇÕES ADVERSAS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADAS AO CENTRO DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos na literatura de superdosagem com a vacina meningocócica AC (polissacarídica). Segundo normas do Ministério da Saúde a aplicação deve ser realizada por profissional devidamente qualificado.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.1063. 0114
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ N° 3726

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
- BIO-MANGUINHOS
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
Cep: 21040-900
Indústria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:



09/02/2017

IV) REFERÊNCIAS

1. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal Vaccines. *In* Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines, 4th Edition. Philadelphia: Saunders 2004; 959-987.
2. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. *In*: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; 2003: 430-436.
3. Outbreak news: Meningococcal disease, African meningitis belt. Weekly Epidemiological Record Relevé. 10 APRIL 2009, 84th YEAR / 10 AVRIL 2009, 84^e ANNÉE No. 15, 2009, 84, 117–132

vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) 1 dose

BUL-PROF-MMRV-006



D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)

APRESENTAÇÃO

Pó líofilizado para reconstituição com diluente

Embalagem com:

Cartucho contendo 12 frascos-ampola da vacina.

Cartucho contendo 12 ampolas com diluente (0,5 mL).

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) da vacina reconstituída contém:

Vírus do sarampo atenuado vivo¹ (cepa Schwarz)... $\geq 10^{3,0}$ CCID₅₀³

Vírus da caxumba atenuado vivo¹ (cepa RIT 4385 – derivada da cepa Jeryl Lynn)..... $\geq 10^{4,4}$ CCID₅₀³

Vírus da rubéola atenuado vivo² (cepa RA 27/3)... $\geq 10^{3,0}$ CCID₅₀³

Vírus da varicela atenuado vivo² (cepa OKA)..... $\geq 10^{3,3}$ PFU

Excipientes*..... q.s.p. $\geq 0,5$ mL

* Excipientes: lactose anidra, sorbitol, manitol, aminoácidos e água para injeção.

Resíduos: sulfato de neomicina.

Diluente: água para injetáveis.

*1 - Produzidos em células de embrião de pinto.

*2 - Produzidos em células diploides humanas (MRC-5).

*3 - Dose infectante de 50% da cultura celular.

O pó é branco a ligeiramente rosa.

O diluente é transparente e incolor.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** é indicada para a imunização ativa de indivíduos com idade a partir de 12 meses, contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (ver o item Advertências e precauções). A utilização em crianças com menos de 12 meses pode ser considerada no caso de situação epidemiológica justificada na qual a vacina pode ser administrada a partir de 9 meses de idade (ver o item Posologia e Modo de usar).

A utilização da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** deve ser baseada nas recomendações oficiais.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Eficácia e efetividade

Em estudos clínicos, ficou demonstrado que a grande maioria dos indivíduos que receberam vacinas contra varicela e foram expostos ao vírus do tipo selvagem ficaram totalmente protegidos contra varicela ou desenvolveram uma forma mais leve da doença (“*breakthrough*” varicela).

A eficácia das vacinas contendo cepa Oka/RIT da varicela na prevenção da doença confirmada (por reação em cadeia da polimerase [PCR] ou exposição a um caso de varicela) foi avaliada em um grande estudo clínico ativo controlado, em vários países, no qual crianças com idade entre 12 e 22 meses receberam duas doses da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** ou uma dose da vacina varicela monovalente da cepa Oka/RIT. A eficácia da vacina contra varicela de qualquer gravidade e contra varicela confirmada moderada ou grave foi demonstrada após um período de acompanhamento primário de 2 anos (duração média de 3,2 anos). A eficácia persistente foi observada no mesmo estudo durante os períodos de acompanhamento a longo prazo de 6 anos (duração média de 6,4 anos) e 10 anos (duração média de 9,8 anos). Os dados são apresentados na tabela a seguir:

Grupo	Tempo	Eficácia contra varicela confirmada de qualquer gravidade	Eficácia contra varicela moderada ou grave confirmada
vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) 2 doses N= 2.489	2° ano	94,9% (97,5%, IC: 92,4; 96,6)	99,5% (97,5%, IC: 97,5; 99,9)
	6° ano ⁽¹⁾	95,0% (95%, IC: 93,6; 96,2)	99,0% (95%, IC: 97,7; 99,6)
	10° ano ⁽¹⁾	95,4% (95%, IC: 94,0; 96,4)	99,1% (95%, IC: 97,9; 99,6)
Vacina monovalente Oka (1 dose) N= 2.487	2° ano	65,4% (97,5%, IC: 57,2; 72,1)	90,7% (97,5%, IC: 85,9; 93,9)
	6° ano ⁽¹⁾	67,0% (95%, IC: 61,8; 71,4)	90,3% (95%, IC: 86,9; 92,8)
	10° ano ⁽¹⁾	67,2% (95%, IC: 62,3; 71,5)	89,5% (95%, IC: 86,1; 92,1)

N= número de indivíduos incluídos e vacinados

⁽¹⁾ análise descritiva

Os dados de efetividade sugerem que o nível de proteção foi mais alto e houve redução de “avanço” varicela com duas doses da vacina que contém o vírus da varicela, em relação a uma dose.

Em situação de surto, a efetividade das duas doses da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** contra qualquer doença foi de 91% (95%: IC: 65-98%) e contra a doença moderada, de 94% (95%: IC: 54-99%).

Resposta imunológica

As taxas de soroconversão de duas doses subcutâneas da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** administradas em intervalo de 6 semanas em cerca de 2.000 crianças não vacinadas previamente, com 11 a 23 meses de vida, estão resumidas na tabela abaixo:

Teste de anticorpos (corte)	Pós-dose 1		Pós-dose 2	
	SC (IC de 95%)	GMC/GMT (IC de 95%)	SC (IC de 95%)	GMC/GMT (IC de 95%)
Sarampo ELISA (150 mUI/mL)	96,4% (IC: 95,5-97,2)	3.184,5 (IC: 3.046,5-3.328,7)	99,1% (IC: 98,6-99,5)	4.828,6 (IC: 4.644,3-5.020,1)
Caxumba ELISA (231 UI/mL) Neutralização (1:28)	91,3% (IC: 90,0-92,5) 95,4% (IC: 94,3-96,3)	976,7 (IC: 934,8-1.020,5) 147,0 (IC: 138,6-155,8)	98,8% (IC: 98,2-99,2) 99,4% (IC: 98,9-99,7)	1.564,4 (IC: 1.514,6-1.615,8) 478,4 (IC: 455,1-503,0)
Rubéola ELISA (4 UI/mL)	99,7% (IC: 99,4-99,9)	62,2 (IC: 60,0-64,5)	99,9% (IC: 99,6-100)	119,7 (IC: 116,4-123,1)
Varicela IFA* (1:4) ELISA (50mLU/mL)	97,2% (IC: 96,3-99,5) 89,4% (IC: 87,8-90,8)	97,5 (IC: 92,2-103,1) 112,0 (93,5-134,0)	99,8% (IC: 99,5-100) 99,2% (98,5-99,6)	2.587,8 (IC: 2.454,0-2.728,9) 2403,9 (1962,4-2944,6)

ELISA: Ensaio Imunoabsorvente Ligado a Enzimas

IFA: Ensaio de Imunofluorescência

Em crianças com 9 a 10 meses de vida vacinadas com duas doses de **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)**, as taxas de soroconversão depois da primeira dose foram comparáveis às observadas em crianças com 12 a 24 meses em outros estudos clínicos para todos os antígenos, exceto sarampo.

Dois estudos clínicos avaliaram a resposta imunológica da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** administrada como segunda dose da vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) em crianças com 24 meses a 6 anos de idade. As crianças foram imunizadas previamente com uma vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) ou com uma vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) coadministrada com vacina de vírus vivo atenuado da varicela. As taxas de soropositividade de anticor-

pos contra varicela foram de 98,1% (IFA) em crianças previamente vacinadas com a vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) e de 100% em crianças previamente vacinadas com a vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) coadministrada com vacina de vírus vivo atenuado da varicela. As taxas de soropositividade foram de 100% para anticorpos contra sarampo, caxumba ou rubéola em ambos os estudos.

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar a imunogenicidade da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em indivíduos > 6 anos de idade. A imunogenicidade da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em indivíduos > 6 anos é extrapolado dos dados disponíveis para a vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) e vacina varicela (atenuada).

O perfil de segurança e a imunogenicidade da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** administrada por via intramuscular foi avaliada em um estudo comparativo realizado em 328 crianças que receberam a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** pela via intramuscular ou subcutânea. O estudo demonstrou perfis de imunogenicidade e segurança semelhantes para ambas as vias de administração.

Persistência da resposta imunológica ao sarampo, caxumba e rubéola

Em um ensaio clínico no qual crianças de 12 a 22 meses receberam duas doses de **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** (N=2.489), as taxas de soropositividade para anticorpos anti-sarampo, anti-caxumba e anti-rubéola, em termos de indivíduos com uma concentração de anticorpos igual ou superior ao limiar definido, observados após um período de seguimento de 2, 6 e 10 anos são apresentados na tabela abaixo:

Tempo	Teste de anticorpos (corte)		
	Sarampo ELISA (150 mUI/mL)	Caxumba ELISA (231 UI/mL)	Rubéola ELISA (4 UI/mL)
2º ano	99,1%	90,5%	100%
6º ano	99,0%	90,5%	99,8%
10º ano	98,5%	90,0%	97,7%

ELISA: Ensaio Imunoabsorvente Ligado a Enzimas

Estudo Observacional de Segurança de Vigilância Pós-Comercialização

Foi avaliado numa análise retrospectiva de dados o risco de convulsão febril após a primeira dose da vacinação em crianças

de 9 a 30 meses com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** comparada com uma coorte combinada que recebeu a vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) ou de forma simultânea, mas separadamente a vacina sarampo, caxumba e rubéola e a vacina varicela. O estudo incluiu 82.656 crianças imunizadas com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)**, 149.259 com a vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) e 39.203 com a vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) e a vacina varicela, separadas.

O risco atribuível de convulsões febris em coortes combinadas por fatores de confusão no período principal de risco de 5 a 12 dias após a primeira dose da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** foi 3,64/10.000 (IC 95%: -6,11; 8,30).

3. CONTRAINDICAÇÕES

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida a neomicina ou qualquer outro componente da sua formulação (em caso de alergia ao ovo, consulte o item Advertências e Precauções). O histórico de dermatite de contato com a neomicina não é contraindicação.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** é contraindicada para os pacientes que já mostraram sinais de hipersensibilidade após a administração de vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e/ou varicela.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** é contraindicada para mulheres grávidas. A gravidez deve ser evitada por um mês após a vacinação (consulte o item Advertências e Precauções - Gravidez e lactação).

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** é contraindicada para indivíduos com grave imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida) (ver também Advertências e Precauções).

Assim como com outras vacinas, a administração da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** a pacientes com doença febril aguda grave deve ser adiada.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão adequados devem estar sempre prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático, que é raro, após a administração desta vacina.

Assim como com outras vacinas, deve-se adiar a administração da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** a pacientes que sofrem de doença febril aguda grave. No entanto, a presença de infecção leve, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à agulha de injeção. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

Antes de injetar a vacina é necessário aguardar que o álcool e outros agentes desinfetantes se evaporem da pele, uma vez que podem desativar os vírus atenuados.

Proteção limitada contra sarampo ou varicela pode ser obtida através da vacinação até 72 horas após a exposição a doença natural.

No primeiro ano de vida, os lactentes podem não responder suficientemente ao componente do sarampo da vacina, devido à possível persistência dos anticorpos maternos contra essa doença. Doses adicionais de uma vacina que contém vírus de sarampo devem ser administradas, de acordo com as recomendações oficiais.

Há um aumento do risco de febre e convulsões febris 5 a 12 dias após a primeira dose da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em comparação com duas injeções separadas de vacinas sarampo, caxumba e rubéola e vacinas varicela (ver os itens Reações Adversas e Características Farmacológicas). Não houve qualquer indicação de um aumento do risco após a segunda dose.

As taxas de febre são geralmente altas após a primeira dose de vacinas contendo sarampo.

A vacinação de indivíduos com história de convulsões febris ou história familiar de convulsões deve ser considerada com cautela.

Deve ser considerada a imunização alternativa para a primeira dose nestes indivíduos com vacinas separadas de sarampo, caxumba

e rubéola e vacinas varicela (ver o Item Posologia). Em qualquer caso, os vacinados devem ser monitorizados para a febre durante o período de risco.

Os componentes de sarampo e caxumba da vacina são produzidos em cultura de células de embrião de pintos e, portanto, podem conter traços da proteína do ovo. Pessoas com histórico de reações anafiláticas, anafilactoides ou outras imediatas (por exemplo, urticária generalizada, edema da boca e orofaringe, dispneia, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovo podem correr mais risco de hipersensibilidade logo após a vacinação, embora se tenha demonstrado que esses tipos de reação são muito raros. Os indivíduos que sofreram anafilaxia após a ingestão de ovo devem ser vacinados com extrema precaução e receber o tratamento adequado disponível para anafilaxia caso ocorra essa reação.

Nunca foi documentada a transmissão de vírus de sarampo, caxumba e rubéola das vacinas para os contatos suscetíveis, embora a excreção faríngea do vírus da rubéola tenha ocorrido cerca de 7 a 28 dias após a vacinação, com pico aproximadamente no 11º dia. A experiência pós-comercialização sugere que a transmissão do vírus vacinal contra varicela ocorre muito raramente entre vacinados saudáveis que desenvolvem erupção semelhante a varicela e entre contatos suscetíveis. Pessoas vacinadas que desenvolvem erupções do tipo varicela devem evitar contato próximo com indivíduos suscetíveis sob risco de varicela grave (mulheres grávidas não imunizadas e indivíduos com imunodeficiência primária ou secundária) até o desaparecimento total das lesões.

A transmissão do vírus Oka da vacina varicela para contatos soronegativos de vacinados com erupção cutânea teve incidência muito baixa. A transmissão do vírus Oka da vacina varicela de um indivíduo vacinado que não desenvolve erupção cutânea para contatos soronegativos não pode ser excluída.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** não deve ser administrada por via intravascular ou intradérmica.

Assim como com qualquer outra vacina, a resposta imune pode não ser obtida em todos os vacinados.

Como ocorre com outras vacinas contra varicela, demonstrou-

se que pessoas que já receberam **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** podem apresentar a doença. Nesses casos, geralmente a varicela é de grau leve, com um número menor de lesões e menos episódios de febre em comparação ao observado em indivíduos não vacinados.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** não deve ser usada em pacientes que apresentam problemas raros de intolerância hereditária à frutose.

Os salicilatos devem ser evitados por 6 semanas depois de cada vacinação, pois foi relatada síndrome de Reye após o uso de salicilatos durante a infecção natural por varicela.

Foram relatados casos de agravamento e de recaída de trombocitopenia após a primeira dose de vacinas que continham vírus vivos de sarampo, caxumba e rubéola. Antes da utilização da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em indivíduos que apresentam ou apresentaram trombocitopenia, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos desta vacina sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Esta vacina é indicada para indivíduos a partir de 12 meses de idade; para sua administração devem ser observadas as mesmas contraindicações e advertências e precauções.

Existem dados limitados sobre o uso de **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em indivíduos imunocomprometidos, portanto a vacinação deve ser considerada com cautela e somente quando, na opinião do médico, os benefícios superarem os riscos.

Indivíduos imunocomprometidos que não possuem contraindicação para esta vacinação (ver Contraindicações) podem não responder tão bem quanto os indivíduos imunocompetentes, portanto alguns desses indivíduos podem adquirir sarampo, caxumba, rubéola ou varicela apesar da administração apropriada da vacina.

Indivíduos imunocomprometidos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

Existem pouquíssimos relatos sobre varicela disseminada com envolvimento de órgãos internos após a vacinação com a vacina contra varicela de cepa Oka, principalmente em indivíduos imunocomprometidos.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não há dados disponíveis.

Gravidez

Mulheres grávidas não devem ser vacinadas com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)**. A gravidez deve ser evitada por um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser orientadas a adiar a gravidez. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao uso da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em seres humanos durante a gravidez, e não se realizaram estudos em animais sobre a toxicidade reprodutiva.

Lactação

Dados adequados sobre o uso da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em seres humanos durante a amamentação não estão disponíveis.

Categoria C de risco na gravidez.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos clínicos demonstraram que a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** pode ser aplicada simultaneamente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: vacinas hexavalentes [DTPa-HBV-IPV/Hib], vacina

difteria, tétano e pertussis (acelular) [DTPa], vacina *Haemophilus influenzae* tipo b [Hib], vacina da poliomielite (inativada) [IPV], vacina hepatite B [HBV], vacina hepatite A [HAV], vacina meningocócica do sorogrupo B [MenB], vacina meningocócica do sorogrupo C (conjugada) [MenC], vacina meningocócica dos sorogrupos A, C, W-135 e Y (conjugada) [MenACWY] e vacina pneumocócica (conjugada) [PCV].

Se o teste de tuberculina for necessário, deve ser realizado antes ou simultaneamente à vacinação, uma vez que há relatos de que as vacinas combinadas contra sarampo, caxumba e rubéola podem causar depressão temporária da sensibilidade da pele à tuberculina. Uma vez que essa sensibilidade pode durar no máximo 6 semanas, o teste da tuberculina não deve ser realizado dentro desse período após a vacinação, a fim de evitar resultados falsos-negativos.

Em pacientes que receberam gamaglobulinas humanas ou transfusões de sangue, a vacinação deve ser adiada no mínimo por 3 meses, devido à probabilidade de falha da vacina, resultante dos anticorpos passivamente adquiridos.

O uso de salicilatos deve ser evitado por 6 semanas após cada vacinação, pois relatou-se Síndrome de Reye após o uso desses medicamentos durante infecção natural por varicela.

Não há dados sobre a administração da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** com outras vacinas além das aqui descritas.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser administrado com outros medicamentos.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Vacina

Conserve o produto em refrigerador (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Conserve o produto na embalagem original, a fim de protegê-lo da luz.

Diluyente

Conserve o produto em temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C).

Observação: Antes da reconstituição da vacina o diluyente deve ser armazenado em refrigerador (de 2 °C a 8 °C) por 24 horas.

O prazo de validade do medicamento é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Após a reconstituição, recomenda-se o uso imediato. No entanto, foi demonstrada a estabilidade, entre 2 °C a 8 °C, por até 8 horas após a reconstituição.

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.

Após preparo, manter refrigerado entre 2 °C a 8 °C por 8 horas.

Aspecto físico /características organolépticas

A cor da vacina reconstituída pode variar do pêssego-claro ao fúcsia.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Se uma situação epidemiológica (surto, epidemia) justificar a utilização desta vacina em crianças com menos de 12 meses, a primeira dose pode ser administrada a partir de 9 meses de idade. Uma segunda dose deve ser administrada 3 meses após a primeira.

Indivíduos a partir de 9 meses de idade devem receber 2 doses da vacina de modo a garantir ótima proteção contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (ver o item Características Farmacológicas).

Recomenda-se respeitar o intervalo de pelo menos 6 semanas entre as doses. Em nenhuma circunstância este intervalo deve ser menor que 4 semanas.

Alternativamente, e de acordo com as recomendações oficiais aplicáveis:

- Uma dose única da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** pode ser administrada a indivíduos que receberam anteriormente uma dose única de outra vacina contra sarampo, caxumba e rubéola e/ou uma dose única de outra vacina contra varicela;
- Uma dose única da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** pode ser administrada após uma dose única de outra vacina contra sarampo, caxumba e rubéola e/ou uma dose única de outra vacina contra varicela.

Modo de usar

A vacina deve ser injetada por via subcutânea ou intramuscular, de preferência na região deltoide superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

A vacina deve ser administrada por via subcutânea em pacientes com distúrbios de sangramento (como trombocitopenia ou distúrbios de coagulação).

A vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto a qualquer partícula estranha e/ou aspecto físico anormal. Em qualquer desses casos, a vacina deve ser descartada.

A vacina é reconstituída adicionando-se todo o conteúdo da ampola que contém o diluente ao frasco que contém o pó liofilizado. Após adicionar o diluente ao pó, a mistura deve ser bem agitada, até que o pó esteja completamente dissolvido.

A cor da vacina reconstituída pode variar do pêssego-claro ao fúcsia, devido a pequenas variações em seu pH. Isso é normal e não compromete o desempenho da vacina. No caso de qualquer outra variação, a vacina deve ser descartada.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Não estão disponíveis estudos de compatibilidade, portanto a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** não deve ser misturada com outros medicamentos.

8. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado a seguir é baseado nos dados de mais de 6.700 doses administradas por via subcutânea em crianças de 9 a 27 meses de idade. Os efeitos indesejáveis foram registrados por até 42 dias após a vacinação.

As reações adversas reportadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns: > 1/10

Comuns: > 1/100 a < 1/10

Incomuns: > 1/1.000 a < 1/100

Raras: > 1/10.000 a < 1/1.000

Muito raras: < 1/10.000

Reações muito comuns (> 1/10): dor e vermelhidão no local da injeção, febre (retal de $\geq 38^\circ\text{C}$ a $\leq 39,5^\circ\text{C}$; axilar/oral de $\geq 37,5^\circ\text{C}$ a $\leq 39^\circ\text{C}$)*.

Reações comuns (> 1/100 a < 1/10): irritabilidade, *rash*, edema no local da injeção, febre (retal $> 39,5^\circ\text{C}$; axilar/oral $> 39^\circ\text{C}$)*.

Reações incomuns (> 1/1.000 a < 1/100): infecção do trato respiratório superior, linfadenopatia, anorexia, choro, nervosismo, insônia, rinite, aumento da glândula parótida, diarreia, vômito, letargia, indisposição, fadiga.

Reações raras (> 1/10.000 a < 1/1.000): otite média, convulsões febris, tosse, bronquite.

*Após a administração da primeira dose da vacina contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela, uma incidência maior de febre (de aproximadamente 1,5 vezes) foi observada em comparação à administração concomitante da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola com a vacina contra varicela em locais separados de injeção.

Vigilância pós comercialização

Durante a vigilância pós-comercialização, as seguintes reações adicionais foram relatadas após a vacinação contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela:

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): meningite, herpes zoster, síndrome similar ao sarampo, síndrome similar à caxumba (in-

cluindo orquite, epididimite e parotidite), trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, reações alérgicas (incluindo-se as anafiláticas e anafilactoides), encefalite, acidente vascular cerebral, cerebelite, síndrome similar à cerebelite (incluindo distúrbios da marcha transitória e ataxia transitória), Síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa, neurite periférica, vasculite (incluindo púrpura de Henoch Schonlein e Síndrome de Kawasaki), eritema multiforme, erupção cutânea similar à varicela, artralgia, artrite.

Não foram realizados estudos clínicos com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em indivíduos > 6 anos de idade. O perfil de segurança da **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** em indivíduos > 6 anos de idade é extrapolado dos dados disponíveis para a vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) da GlaxoSmithKline e vacina varicela (atenuada) (Oka monovalente). As frequências de reações adversas, como febre, erupção cutânea, dor no local de injeção, inchaço no local da injeção e vermelhidão no local da injeção em indivíduos > 6 anos de idade que receberam a vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) ou vacina varicela (atenuada) foram comparáveis aos observados em crianças < 6 anos de idade que receberam a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)**.

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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre casos de superdosagem são insuficientes.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0143.001-3

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

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil
CEP: 21045-900
Indústria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica
ou
GlaxoSmithKline Biologicals
S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre
– Bélgica.

Embalado por:

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil
CEP: 21045-900

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PROIBIDA VENDA AO COMERCIO

ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:



06/01/2020

vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

1 dose

BUL-PRF-VPN-14



10-valente

VACINA



D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

APRESENTAÇÕES

FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável para administração intramuscular.

Embalagens contendo:

10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO EXCLUSIVAMENTE INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO (CRIANÇAS DE 6 SEMANAS A 5 ANOS DE IDADE).

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) da vacina contém:

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 1** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 1,6)
.....1mcg PS1 \cong 1,6 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 4** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 1,7)
.....3 mcg PS4 \cong 5,1 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 5** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 1,0)
..... 1 mcg PS5 \cong 1,0 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 6B** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 0,8)
..... 1 mcg PS6B \cong 0,8 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 7F** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 1,1)
..... 1 mcg PS7F \cong 1,1 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 9V** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 1,4)
..... 1 mcg PS9V \cong 1,4 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 14** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 1,4)
..... 1 mcg PS14 \cong 1,4 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 18C** e toxóide tetânico (proporção média TT/PS: 2,6)
..... 3 mcg PS18C \cong 8 mcg TT

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 19F** e toxóide diftérico (proporção média TD/PS: 1,6)
..... 3 mcg PS19F \cong 5 mcg TD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 23F** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 0,6)
.....1 mcg PS23F \cong 0,6 mcg PD

excipientes.....q.s.p. 0,5 mL

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de alumínio e água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é indicada para a imunização ativa de bebês e crianças de 6 semanas a 5 anos de idade contra doença pneumocócica invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* de sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F e para o sorotipo 19A (proteção cruzada. Veja as seções Resultados de Eficácia, Características Farmacológicas e Advertências e Precauções para informações de proteção contra sorotipos específicos de pneumococos.

O uso da Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser determinado com base nas recomendações oficiais, considerando-se o impacto da doença invasiva nas diferentes faixas etárias bem como a variabilidade epidemiológica dos sorotipos nas diversas áreas geográficas.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

1 - Eficácia e efetividade em ensaios clínicos

Em um estudo clínico em larga escala de fases III/IV, duplo-cego, randomizado por agrupamento, controlado, conduzido na Finlândia (FinIP), as crianças foram randomizadas para 4 grupos, de acordo com os dois esquemas de vacinação de bebês [esquema primário de 2 doses (3, 5 meses de idade) ou 3 doses (3, 4, 5 meses de idade), seguindo-se uma dose de reforço aos 11 meses de idade] para receber vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (2/3 do agrupamento) ou a vacina contra a hepatite, como controle (1/3 do agrupamento). Nas coortes de catch-up, as crianças entre 7-11 meses de idade na primeira dose, receberam 2 doses da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou vacina hepatite B controle, seguida de um reforço, e crianças entre 12-18 meses de idade na primeira dose recebida, receberam 2 doses de

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou vacina hepatite A controle. O acompanhamento médio, da primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva, pneumonia diagnosticada hospitalar e prescrições de antimicrobianos para pacientes ambulatoriais. Em um estudo agrupado, os bebês foram acompanhados até aproximadamente 21 meses de idade, para avaliar o impacto de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no portador nasofaríngeo.

Em um ensaio clínico de fase III de grande escala, randomizado e duplo-cego (Estudo clínico em Otite Média e Pneumonia - COMPAS), bebês saudáveis com idade entre 6 a 16 semanas receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou a vacina contra a hepatite B, como controle, aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguida, respectivamente, por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou pela vacina contra a hepatite A, como controle, dos 15 aos 18 meses de idade.

1.1 - DPI

Eficiência/eficácia no coorte de bebês abaixo de 7 meses de vida na ocasião do recrutamento

A eficiência ou eficácia da vacina (EV) foi demonstrada na prevenção de DPI confirmada por cultura causada pelos sorotipos pneumocócicos da vacina, quando Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi administrada a bebês pelos esquemas 2+1 ou 3+1 no estudo FinIP ou pelo esquema 3+1 no estudo COMPAS (ver Tabela 1).

Tabela 1: Número de casos de DPI causados pelos sorotipos da vacina e eficiência (FinIP) ou eficácia (COMPAS) da vacina em bebês abaixo de 7 meses de vida na ocasião do recrutamento que receberam pelo menos uma dose da vacina (coorte vacina do total de bebês).

Tipo de DPI	FinIP					COMPAS		
	Nº de casos de DPI			EV (IC 95%)		Nº de casos de DPI		EV (IC 95%)
	vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) Esquema 3+1 N= 10.273	vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) Esquema 2+1 N= 10.054	Controle ⁽²⁾ N= 10.200	Esquema 3+1	Esquema 2+1	vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) Esquema 3+1 N= 11.798	Controle N= 11.799	Esquema 3+1
DPI causada pelos sorotipos da vacina ⁽¹⁾	0	1	12	⁽³⁾ 100% (82,8;100)	⁽⁴⁾ 91,8% (58,3;99,6)	0	18	100% (77,3;100)
DPI sorotipos 6B	0	0	5	100% (54,9;100)	100% (54,5;100)	0	2	-
DPI sorotipos 14	0	0	4	100% (39,6;100)	100% (43,3;100)	0	9	100% (49,5;100)

DPI Doença pneumocócica invasiva

EV Eficiência da vacina

N Número de participantes por grupo

IC Intervalo de confiança

(1) Exceto pelos sorotipos 6B e 14, os casos de DPI causados pelos sorotipos da vacina e confirmados por cultura incluíram 7F

(1 caso nos agrupamentos de 2+1 da **vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)**, 18C, 19F e 23F (1 caso de agrupamentos de controle).

(2) Os dois grupos de agrupamentos de controle de bebês foram combinados.

(3) Valor $p < 0,0001$.

(4) Valor $p = 0,0009$.

No estudo FinIP, a EV observada contra DPI confirmada por cultura causada por qualquer sorotipo foi de 100% (IC 95%: 85,6-100,0%; 0 vs. 14 casos) para o esquema 3+1, 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8%; 2 vs. 14 casos) para o esquema 2+1 e 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9%; 2 vs. 14 casos) independentemente do esquema de vacinação primária. No estudo COMPAS, o resultado foi de 66,7% (95% IC, 21,8% - 85,9%, 7 vs. 21 casos).

Efetividade após a imunização de recuperação (catch-up)

Entre as 15.447 crianças nos coortes vacinados em esquema de catch-up, não houve nenhum caso de DPI confirmado por cultura nos grupos de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), enquanto 7 casos de DPI foram observados nos grupos de controle (sorotipos 7F e 14 no coorte de 7-11 meses e sorotipos 3, 4, 6B, 15C e 19F no coorte de 12-18 meses).

De modo geral, a incidência de DPI foi de 35/100.000 pessoas-ano nos coortes expostos a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e de 64/100.000 pessoas-ano naqueles expostos à vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), representando uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$). Nenhuma correlação direta de causa e efeito pode ser deduzida pelos estudos observacionais desse tipo.

No Brasil, a efetividade da vacina pneumocócica 10-valente conjugada foi avaliada em um estudo caso-controle no qual foram analisados 316 casos e 1219 controles pareados por idade e local de residência. Os casos foram recrutados em 10 estados do Brasil selecionados para a vigilância de DPI definida pelo isolamento de pneumococo de fluido normalmente estéril (p.ex. sangue, LCR, líquido pleural). Os controles foram selecionados através do Registro Nacional de Nascidos Vivos. O estudo incluiu crianças a partir de 2 meses de idade que seriam elegíveis para receber a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) que foi administrada em esquema 3+1 (2, 4, 6 e 12 meses de idade) e uma dose de catch-up (12 a 24 meses de idade) no ano de introdução da vacina em 2010. Os resultados de efetividade contra DPI causada por sorotipos vacinais estão apresentados na Tabela 2:

Tabela 2: Efetividade da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (PCV10) contra diferentes desfechos de doença pneumocócica invasiva (DPI) nos casos (n=316) e controles (n=1219) na análise de efetividade.

	Exposição* (número de doses)	N de casos/controles que contribuíram para a análise†	Efetividade bruta (IC 95%)	Efetividade ajustada (IC 95%)‡
Efetividade Global				
DPI por tipos vacinais§	Número de doses de PCV10 adequado para a idade	61/147	86,5% (73,2 a 93,2)	83,8% (65,9 a 92,3)
Efetividade Global segundo número de doses††				
DPI por tipos vacinais	Pelo menos uma dose	78/147	83,7% (70,1 a 91,2)	81,9% (64,4 a 90,8)
DPI por tipos vacinais	Dois doses	15/124	90,5% (72,4 a 96,7)	89,9% (64,1 a 96,6)
DPI por tipos vacinais	Pelo menos duas doses	17/124	96,6% (88,6 a 99,0)	95,9% (84,0 a 98,9)
DPI por tipos vacinais	Três doses	4/108	97,5% (87,2 a 99,5)	96,4% (80,2 a 99,3)
DPI por tipos vacinais	Pelo menos três doses	5/108	96,7% (86,1 a 99,2)	95,4% (78,1 a 99,0)
DPI por tipos vacinais	Quatro doses	1/80	73,5% (-20,4 a 94,2)	67,7% (-58,0 a 93,4)
Efetividade Global segundo a síndrome clínica				
Pneumonia ou bacteremia (sorotipos vacinais)	Número de doses de PCV10 adequado para a idade	26/75	88,2% (67,1 a 95,7)	81,3% (46,9 a 93,4)
Meningite (sorotipos vacinais)	Número de doses de PCV10 adequado para a idade	35/72	85,1% (61,6 a 94,2)	87,7% (61,4 a 96,1)

PCV10: vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); DPI: doença pneumocócica invasiva; *A referência utilizada para calcular o “odds ratio” para todas as exposições foi número de doses igual a zero. †Somente os segmentos onde casos e controles tinham status de vacinação discordantes contribuíram para os modelos de regressão logística condicional; o denominador é o número total do segmento do caso-controle no subgrupo e o numerador é o número no segmento com discordância (p.ex: caso vacinado e pelo menos um controle não vacinado, ou caso

não vacinado e pelo menos um controle vacinado). ‡Ajustado para a administração de pelo menos uma dose de vacina tetravalente (difteria-tétano-pertussis- Haemophilus influenzae tipo B) e qualquer doença crônica. §Inclui os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F. ††A análise de efetividade por número de doses não distingue entre tipos diferentes de doses (p.ex: doses primárias, reforço ou catch-up).

1.2 - Pneumonia

A eficácia de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) contra a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) provavelmente bacteriana foi demonstrada no coorte “de acordo com o protocolo” (ATP) (imunizado pelo menos com a série primária de três doses) (valor $P < 0,002$) como objetivo primário do estudo COMPAS durante o acompanhamento de 38 meses do início do estudo.

A PAC provavelmente bacteriana é definida como casos de PAC confirmados por radiologia com consolidação alveolar / efusão pleural em raios X de tórax, ou com infiltrados não alveolares, porém com proteína C reativa (CRP) $\geq 40\text{mg/L}$

A eficácia da vacina contra PAC provavelmente bacteriana observada nesse estudo é apresentada abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Números e porcentagens de indivíduos com PAC provavelmente bacteriana(*), após 3 doses da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou uma vacina de controle, e eficácia da vacina (coorte ATP para eficácia)

vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) N=10.295		Vacina de controle N=10.201		Eficácia da vacina
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2.3%	304	3.0%	22.0% (IC 95%: 7,7; 34,2)

N - Número de participantes por grupo.

n - Número de participantes relatando um primeiro episódio de PAC provavelmente bacteriana a qualquer tempo a partir de 2 semanas após a administração da terceira dose.

% - Porcentagem de participantes relatando um primeiro episódio de PAC provavelmente bacteriana a qualquer tempo a partir de 2 semanas após a administração da terceira dose.

IC - Intervalo de confiança

* - Análise final do objetivo primário - período de observação de 38 meses.

Em uma análise intermediária (durante um período de observação de 38 meses do início do estudo), a eficácia da vacina contra a PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural foi de 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6), e contra a PAC clinicamente suspeita encaminhada para raios X foi de 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3).

Durante um longo período de observação de 48 meses do início do estudo, a eficácia da vacina contra PAC provavelmente bacteriana foi de 18,2% (IC 95%: 4,1, 30,3), contra PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural foi de 22,4% (IC 95%: 5,7, 36,1) e contra suspeita clínica de PAC encaminhada para avaliação radiológica foi de 7,3% (IC 95%: 1,6, 12,6).

No estudo FinIP, a eficácia da vacina na redução dos casos diagnosticados de pneumonia hospitalar (identificados com base no CID-10, utilizando códigos para pneumonia) foi de 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) no esquema infantil 3 + 1 e 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) no esquema infantil 2 + 1. Para vacinação catch-up, a efetividade da vacina foi de 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) no coorte de 7 - 11 meses e 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) no coorte de 12 - 18 meses.

1.3 - Otite Média Aguda (OMA)

Eficácia contra OMA

Dois estudos de eficácia, COMPAS e POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), foram conduzidos com vacinas pneumocócicas conjugadas contendo a proteína D: Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e uma vacina conjugada 11 valente sob investigação (que, adicionalmente, continha o sorotipo 3), respectivamente.

No COMPAS, 7.214 indivíduos [Coorte Total Vacinada (TVC)] foram incluídos na análise de eficácia de OMA, dos quais 5.989 indivíduos estavam na coorte ATP (Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia da vacina contra OMA ⁽¹⁾ no COMPAS:

Tipo ou causa de OMA	Eficácia da vacina (IC 95%)
	ATP ⁽²⁾
OMA clínica independentemente da etiologia	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Qualquer sorotipo de pneumococos	56,1% (13,4; 77,8)
10 sorotipos contidos na vacina pneumocócica	67,1% (17,0; 86,9)
Sorotipos de pneumococos relacionados com a vacina	25,7% (-232,2; 83,4)
Sorotipos de pneumococos não vacinais/não relacionados com a vacina	25,7% (-231,9; 83,4)
Hi (incluindo NTHi)	15,0% (-83,8; 60,7)
Somente NTHi	15,0% (-83,8; 60,7)

IC - Intervalo de Confiança

(1) Primeiro episódio

(2) Período de acompanhamento por um máximo de 40 meses a partir de 2 semanas após a terceira dose primária

(3) Não é estatisticamente significativa segundo critérios pré-definidos (p unicaudal = 0,032).

No entanto, na coorte TVC, a eficácia da vacina contra episódios clínicos de OMA foi de 19% (IC 95%: 4,4; 31,4).

Em outro ensaio clínico de eficácia, duplo-cego e randomizado POET, realizado na República Tcheca e na Eslováquia, 4.907 crianças (coorte ATP) receberam ou a vacina em investigação 11-valente (11Pn-PD), que continha os dez sorotipos de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) juntamente com o sorotipo 3 - para o qual não foi demonstrada eficácia -, ou uma vacina de controle (vacina hepatite A), de acordo com o esquema vacinal de 3, 4, 5 e 12-15 meses (Tabela 5).

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um sorotipo dessa vacina foi de 52,6% (IC de 95%: 35,0- 65,5). A eficácia específica por sorotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os sorotipos 6B (86,5%; IC de 95%: 54,9-96,0), 14 (94,8%; IC de 95%: 61,0- 99,3), 19F (43,3%; IC de 95%: 6,3- 65,4) e 23F (70,8%; IC de 95%: 20,8-89,2). Para os outros sorotipos da vacina, o número de casos de OMA foi muito limitado para permitir que se tirasse qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA por qualquer sorotipo pneumocócico foi de 51,5% (36,8-62,9). Tanto no estudo COMPAS (com base nos poucos casos relatados) quanto no estudo POET, não se observou aumento na incidência de OMA devido a não vacinação/vacinas não relacionadas à sorotipos, caso esse em que a vacina 11 Pn-PD apresentou eficácia de 8,5% (-64,2: 49,0) no POET, ou devido a outros patógenos bacterianos ou sorotipos não incluídos na vacina. A eficácia estimada desse medicamento contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC de 95%: 20,8- 44,3) no POET.

Com base na ligação imunológica da resposta funcional (OPA) da Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) com a da formulação 11-valente, administrada no POET, espera-se que a Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) confira eficácia protetora idêntica contra a OMA.

Impacto nas prescrições de antimicrobianos

Na FinIP, o coorte infantil do total de vacinados, a vacinação com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) reduziu as prescrições ambulatoriais para a amoxicilina, o antibiótico mais prescrito para OMA, por 7,9% (IC 95%: 2,0: 13,4) no esquema 3 + 1 e 7,5% (IC 95%: 0,9; 13,6), no esquema 2 + 1. Nos grupos de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), houve uma tendência para redução na prescrição de antimicrobianos ambulatoriais e na prescrição dos antimicrobianos geralmente recomendados para otite média e infecções respiratórias.

1.4 - Impacto sobre o portador nasofaríngeo

O efeito de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) sobre o estado do portador nasofaríngeo foi avaliado em dois estudos randomizados, duplo-cegos, utilizando um controle inativo: no estudo agrupado FinIP na Finlândia (5.092 indivíduos) e no COMPAS (1.921 indivíduos).

Em ambos os estudos, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) reduziu significativamente o portador do tipo vacinal (combinado e individualmente, 6B, 19F e 23F), com uma tendência de aumento após a vacinação de reforço no portador nasofaríngeo do tipo não vacinal/não relacionado à vacina, resultando em uma redução consistente do estado de portador geral para pneumococos. No estudo agrupado, também foi observada uma redução significativa para o sorotipo 14 da vacina e para o sorotipo 19A, como proteção cruzada.

2 - Eficácia na vigilância pós-comercialização

No Brasil, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzida no Programa Nacional de Imunização (PNI) em março de 2010, usando o esquema 3+1 em crianças (2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses), com uma campanha de catch-up em crianças até 2 anos de idade. Com base em quase 3 anos de vigilância seguidos da introdução de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), um estudo de caso-controle pareado relatou uma diminuição significativa na cultura ou PCR confirmou DPI devido a qualquer sorotipo da vacina, e DPI devido aos sorotipos individuais 6B, 14 e 19A.

Tabela 5: Resumo da eficácia de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) para DPI no Brasil

Tipo de DPI ⁽¹⁾	Eficácia ajustada ⁽²⁾ (IC 95%)
Qualquer sorotipo vacinal de DPI ⁽³⁾	83,8% (65,9; 92,3)
- Pneumonia invasiva ou bacteriemia - Meningite	81,3% (46,9; 93,4) 87,7% (61,4; 96,1)
DPI devido aos sorotipos individuais ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) Cultura ou PCR confirmou DPI

(2) A eficácia ajustada representa a porcentagem de redução de DPI no grupo vacinado com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em comparação ao grupo não vacinado, controlando para fatores de confusão.

(3) Casos de cultura ou PCR confirmados para os sorotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F contribuíram para a análise.

(4) Sorotipos individuais para os quais foram alcançadas estatísticas significantes.

Na Finlândia, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzido no PNI em setembro de 2010, com o esquema 2+1 em crianças (3, 5 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) sem campanha de catch-up. Antes e depois a comparação PNI sugere uma redução significativa na incidência de qualquer cultura que confirmou DPI, qualquer sorotipos da vacina DPI e DPI devido ao sorotipo 19A.

Tabela 6: Preços de DPI e as reduções das taxas correspondentes na Finlândia⁽¹⁾

DPI	Incidência por 100.000 pessoas/ano		Redução da taxa relativa ⁽²⁾ (IC 95%)
	Antes do PNI	Depois do PNI	
Qualquer cultura confirmada	62.9	12.9	80% (72;85)
Qualquer sorotipo de vacina ⁽³⁾	49.1	4.2	92% (86;95)
Sorotipo 19A	5.5	2.1	62% (20;85)

(1) Crianças ≤ 5 anos de idade durante os três primeiros anos após a introdução PNI

(2) A redução da taxa relativa indica quanto a incidência de DPI foi reduzida no coorte de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), versus coortes não vacinados.

(3) Casos confirmados de cultura dos sorotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F contribuíram para a análise.

No Quebec, Canadá, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzido no programa de imunização infantil (2 doses primárias em bebês com menos de 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) após 4,5 anos de uso da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (VPC). Com base em 1,5 anos de vigilância, seguido da introdução de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), com cobertura acima de 90% no grupo de idade com a vacina elegível, uma diminuição na incidência do sorotipo da vacina DPI (em grande parte devido à mudanças do sorotipo 7F) foi observada com nenhum aumento concomitante na incidência do sorotipo DPI não-vacina, levando a uma

diminuição global na incidência de DPI no grupo etário alvo em comparação com a incidência registrada no período anterior.

3 - Dados adicionais de imunogenicidade

3.1 - Não-inferioridade imunológica à vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)

Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI pré-licenciamento se baseia na comparação quanto às respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), cuja eficácia protetora foi anteriormente avaliada. Mediram-se também as respostas imunológicas aos três sorotipos adicionais de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Num ensaio clínico de comparação direta com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), demonstrou-se a não inferioridade da resposta imunológica à Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) medida por ELISA para todos os sorotipos, exceto o 6B e o 23F (limite superior do IC de 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 1). Em relação aos sorotipos 6B e 23F, respectivamente 65,9% e 81,4% dos bebês vacinados aos 2, 3 e 4 meses atingiram o limite de anticorpos (i.e 0.20µg/ml) um mês após a terceira dose da Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), versus 79,0% e 94,1%, respectivamente, após três doses da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). Não está clara a relevância clínica dessas diferenças visto que foi observado em um estudo clínico duplo cego randomizado que Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é efetiva contra DPI causada pelo sorotipo 6B (Tabela 1).

As porcentagens de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três sorotipos adicionais (1, 5 e 7F) de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram respectivamente de 97,3%, 99,0% e 99,5%, e estes índices foram pelo menos tão bons como a resposta agregada da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) contra os sete sorotipos comuns (95,8%).

Tabela 7: Análise comparativa entre a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ mcg/ml, um mes após a terceira dose.

Anticorpos	Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		vacina pneumocócica 7- valente (conjugada)		Diferença em % ≥ 0.20 mcg/ml- vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) menos Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		
	N	%	N	%	%	IC de 96,5%	
Anti-4	1.106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1.100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1.103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1.100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1.102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1.104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1.102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

As concentrações médias geométricas (GMCs) de anticorpos após a vacinação primária conferidas por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) contra os sete sorotipos comuns foram inferiores às propiciadas pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). As GMCs antes da dose de reforço (de 8 a 12 meses após a última dose da vacinação primária) foram no geral idênticas para ambas. Após a dose de reforço, as GMCs conferidas por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram inferiores para a maioria dos sorotipos comuns em comparação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

No mesmo ensaio clínico, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os seus sorotipos. Em relação a cada um dos sete sorotipos comuns, de 87,7% a 100% dos indivíduos que receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e de 92,1% a 100% dos que utilizaram a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) atingiram títulos de atividade opsonofagocítica (OPA) ≥ 8 um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em porcentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi $< 5\%$ para todos

os sorotipos comuns, incluindo o 6B e o 23F. Após a imunização primária e de reforço, os títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos OPA conferidos por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram inferiores aos obtidos pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para os sete sorotipos comuns, exceto para o sorotipo 19F.

Para os sorotipos 1, 5 e 7F, as porcentagens dos que atingiram títulos OPA ≥ 8 com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram, respectivamente, de 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e de 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude comparativamente à resposta para cada um dos outros sorotipos. As implicações desse achado quanto à eficácia protetora não são conhecidas. A resposta para o sorotipo 7F ocorreu no mesmo intervalo que a dos sete sorotipos comuns às duas vacinas.

O impacto direto da Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) sobre a DPI varia entre os países e estima-se que oscile entre 54% e 88%, dependendo da proporção de DPIs causadas pelos sorotipos nela contidos.

A administração da quarta dose (de reforço) no segundo ano de vida demonstrou a resposta de anticorpo anamnésica medida por ELISA e OPA para os 10 sorotipos incluídos na vacina, evidenciando-se a indução da memória imunológica após o curso primário de três doses.

Também foi demonstrado que Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) induz resposta imune aos sorotipos 6 A e 19 A (reação cruzada) com aumentos de GMCs (5,5 e 6,1 na concentração média, respectivamente) e GMT de OPA (6.7 e 6.1, na concentração média, respectivamente) observados um mês após a dose de reforço em comparação à concentração pré-reforço.

Em um estudo clínico, no qual as crianças foram vacinadas com 6, 10 e 14 semanas, a porcentagem de crianças vacinadas com a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) que apresentaram concentração de anticorpos $\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ e com títulos OPA ≥ 8 estava no mesmo nível que a porcentagem dos vacinados com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), para os sete sorotipos em comum. As diferenças observadas na porcentagem de pacientes com títulos OPA ≥ 8 foi menor que 5% para todos os sorotipos exceto o 19F (que a porcentagem foi maior no grupo vacinado com a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)).

3.2 - Imunogenicidade em bebês de 6 semanas a 6 meses de idade

Esquema primário de três doses

Em ensaios clínicos realizados em vários países da Europa, no Chile e nas Filipinas, avaliou-se a imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) após a série de vacinação primária de três doses (N=3.089), de acordo com diferentes esquemas vacinais (de 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 meses ou 2-4-6 meses de idade). A quarta dose (de reforço) foi administrada a 1.976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral observaram-se respostas semelhantes com os diferentes esquemas, embora se tenham verificado respostas imunes um pouco superiores para o de 2-4-6 meses.

Memória imunológica

Um único desafio com o polissacarídeo aos 12 meses de idade induziu uma resposta imune anamnésica contra os sorotipos vacinais e uma reação cruzada contra o sorotipo 19A, o que é considerado indicativo de indução de memória imunológica em decorrência da série primária de vacinação com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

No acompanhamento do estudo que avaliava os esquemas de vacinação primária de 2 doses e 3 doses, a persistência de anticorpos em 36- 46 meses de idade foi demonstrada em indivíduos vacinados com 2 doses. Após um desafio de dose única de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) administrada durante o quarto ano de vida, o aumento no número de anticorpo por ELISA GMC e GMT por OPA, pré para pós-vacinação, em 2 doses e 3 doses em indivíduos vacinados foi semelhante e indicativo de uma resposta imunológica anamnésica para todos os sorotipos da vacina e a sorotipos de 6A e 19A (proteção cruzada). Respostas imunológicas anamnésicas a proteína D também foram apresentados com os dois esquemas.

3.3 - Imunogenicidade em bebês e crianças não vacinadas \geq 7 meses de idade (catch-up)

As respostas imunológicas induzidas por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) de crianças mais velhas não vacinadas previamente foram avaliadas em três estudos clínicos.

O primeiro estudo clínico avaliou as respostas imunes para os sorotipos da vacina e do sorotipo 19A (proteção cruzada) em crianças com idade entre 7-11 meses, 12-23 meses e 2 à 5 anos:

- Crianças com idade entre 7 e 11 meses receberam duas doses primárias seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. As respostas imunológicas depois da dose de reforço nesse grupo etário foram, em geral, semelhantes às observadas depois da dose de reforço em bebês com menos de 6 meses de idade sensibilizados com três doses.
- Em crianças com idade entre 12-23 meses, as respostas imunológicas geradas depois de 2 doses foram comparáveis às

respostas geradas depois de 3 doses em bebês, com exceção dos sorotipos da vacina 18C e 19F, assim como o sorotipo 19A (proteção cruzada), para os quais as respostas foram maiores nas crianças de 12 a 23 meses.

- Em crianças de 2 a 5 anos de idade que receberam 1 dose, as GMCs de anticorpos por ELISA para 6 sorotipos da vacina, assim como para o sorotipo 19A (proteção cruzada), foram similares às atingidas depois de esquema de vacinação de três doses em bebês, embora se revelassem inferiores para 4 sorotipos da vacina (sorotipos 1, 5, 14 e 23F) e para a antiproteína D. Os GMTs por OPA foram semelhantes ou maiores depois da dose única do que após o curso primário de três doses em bebês, exceto para o sorotipo 5.

No segundo estudo clínico, uma única dose administrada durante o segundo ano de vida após 2 doses de catch-up entre 12-20 meses de idade provocou um aumento acentuado do GMC de anticorpos e GMTs por OPA, indicativo de uma memória imunológica.

No terceiro estudo clínico, a administração de duas doses com intervalo de dois meses, com início entre 36 e 46 meses de idade, resultou em maiores GMCs de anticorpos e GMTs por OPA pelo método ELISA do que o verificado um mês depois da vacinação primária com

três doses para cada sorotipo de vacina e o sorotipo 19A (proteção cruzada). Uma resposta imunológica similar pode ser observada para a proteína D.

3.4 - Imunogenicidade em prematuros

A imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em bebês muito prematuros (nascidos após um período de gestação de 27-30 semanas) (N = 42), bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 31-36 semanas) (N = 82) e bebês nascidos à termo (nascidos após um período de gestação superior a 36 semanas) (N = 132) foi avaliada seguindo-se um esquema de três doses de vacinação primária, aos 2, 4 e 6 meses de idade. Realizou-se a avaliação da imunogenicidade em 44 bebês muito

prematuros, 69 bebês prematuros e 127 bebês nascidos à termo após uma dose de reforço aos 15-18 meses de idade.

Independentemente da maturidade, um mês após a vacinação primária, para cada sorotipo da vacina, pelo menos 92,7% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ e pelo menos 81,7% atingiram títulos OPA ≥ 8 , com exceção do sorotipo 1 (pelo menos 58,8% atingiram títulos OPA ≥ 8). Observaram-se GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA semelhantes em todos os bebês, exceto pelo fato de que as GMCs de anticorpos foram mais baixas para os sorotipos 4, 5 e 9V e sorotipo 19A (proteção cruzada) nos bebês muito prematuros e para o sorotipo 9V em bebês prematuros e o GMT de OPA foi mais baixo para o sorotipo 5 nos bebês muito prematuros.

Aumentos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA foram observados para cada sorotipo de vacina e para o sorotipo 19A (proteção cruzada) um mês após a dose de reforço, o que indica memória imunológica. Os GMCs de anticorpos ELISA e os GMTs de OPA foram semelhantes entre todos os bebês, exceto pelo fato de que em bebês muito prematuros verificou-se GMT de OPA menor para o sorotipo 5. De modo geral, para cada sorotipo de vacina, pelo menos 97,6% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ e, pelo menos 91,9% atingiram títulos OPA ≥ 8 .

As respostas imunológicas à proteína D após a vacinação primária e a de reforço foram semelhantes entre os bebês muito prematuros, os bebês prematuros e bebês nascidos à termo.

Dados de segurança pré-clínicos

A formulação da vacina 11-valente, representativa de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), não apresenta riscos especiais para o ser humano, de acordo com o revelado por estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é uma vacina conjugada de polissacarídeos pneumocócicos que utiliza a proteína D como principal proteína transportadora. A proteína D é de superfície e está presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi). A vacina contém dez sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F).

Dados epidemiológicos

Os dez sorotipos incluídos nessa vacina representam os principais sorotipos causadores de doenças em todo o mundo e abrangem aproximadamente de 50% a 96% das DPIs ocorridas em crianças menores de 5 anos de idade.

A pneumonia de diferentes etiologias é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância em âmbito global. Em estudos prospectivos, estimou-se que *Streptococcus pneumoniae* foi responsável por 30-50% dos casos de pneumonia bacterêmica.

A OMA é uma doença infantil comum, com diferentes etiologias. Acredita-se que as bactérias sejam responsáveis por pelo menos de

60% a 70% dos episódios clínicos dessa doença. O *Streptococcus pneumoniae* e o NTHi são as causas mais comuns de OMA bacteriana em todo o mundo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes (ver o item Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É uma norma das boas práticas clínicas que a vacinação seja precedida de avaliação de histórico médico (principalmente quan-

to à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e de exame clínico.

Da mesma forma que ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis caso haja um evento anafilático, que é raro, após a administração da vacina.

Como com outras vacinas, deve-se adiar a administração de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) a indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de infecção de menor gravidade, como resfriado, não constitui impedimento à vacinação.

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não há nenhum dado disponível sobre a administração subcutânea de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à agulha da injeção. É importante que o material para os procedimentos necessários esteja disponível de modo a evitar lesões causadas pelos desmaiados.

Assim como outras vacinas aplicadas por via intramuscular, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser usada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, já que pode ocorrer sangramento após a aplicação intramuscular nesses pacientes.

Embora ocorra resposta de anticorpos ao toxoide diftérico, ao toxoide tetânico e à proteína D (presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive NTHi), o uso de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não substitui a imunização de rotina com vacinas contra a difteria, o tétano ou o *Haemophilus influenzae* tipo b. Também se devem seguir as recomendações oficiais relativas às imunizações contra a difteria, o tétano e o *Haemophilus influenzae* tipo b.

Tal como com qualquer vacina, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra doença pneumocócica invasiva ou otite média causadas pelos sorotipos dessa vacina. Espera-se que a prote-

ção contra a otite média causada por sorotipos pneumocócicos da vacina seja substancialmente inferior à proteção contra a doença pneumocócica invasiva. Além disso, como a otite média é provocada por muitos microrganismos além dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina, é de esperar que a proteção global contra a otite média aguda seja limitada.

Em ensaios clínicos, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) conferiu resposta imune a todos os dez sorotipos nela incluídos, mas a magnitude de resposta variou entre eles. A resposta imune funcional aos sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à oferecida contra todos os outros sorotipos da vacina. Não se sabe se essa resposta imune funcional inferior contra os sorotipos 1 e 5 resultará em eficácia protetora inferior contra doença invasiva ou otite média causadas por esses sorotipos.

O esquema de doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser adequado à idade das crianças, na época que iniciam a série de vacinação.

A resposta imune após duas doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em crianças de 12-23 meses de idade é comparável à obtida depois da administração de três doses a bebês.

Contudo, um esquema de duas doses em crianças de 12-23 meses de idade com risco elevado de doença pneumocócica (como aquelas com doença falciforme, asplenia, infecção por HIV, doenças crônicas ou que estejam imunocomprometidas) pode não ser suficiente para conferir proteção ótima. Essas crianças devem receber uma vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente a partir dos 2 anos de idade, quando recomendado. O intervalo entre Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente não deve ser inferior a oito semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacarídica a crianças após a imunização primária com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) origina resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacarídicos ou de vacina pneumocócica conjugada.

Não estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade em crianças que correm maior risco de contrair infecções pneu-

mocócicas (doença falciforme, disfunção esplênica congênita e adquirida, infecção por HIV, malignidades, síndrome nefrótica).

Crianças com resposta imune prejudicada devido a tratamento com imunossuppressores, a anomalia genética, a infecção por HIV ou a outras causas podem apresentar resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa.

Sobre a administração profilática de antipiréticos, ver a seção Interações medicamentosas.

Devem-se considerar o risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72 horas ao administrar o esquema de imunização primária a bebês muito prematuros (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação), particularmente àqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é alto nesse grupo de bebês, ela não deve ser suspensa nem adiada.

Gravidez e lactação

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não se destina ao uso em adultos. Assim, não há dados disponíveis sobre a utilização na gravidez ou durante a lactação em seres humanos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não se destina ao uso em adultos ou idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode ser administrada com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas (incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib): vacina difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina hepatite B (HBV), vacina inativada poliomielite (IPV), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina sarampo-caxumba-rubéola (SCR), vacina varicela, vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C (conjugada com CRM197 e toxoide tetânico [TT]),

sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y da vacina meningocócica ACWY (conjugada ao TT), vacina oral poliomielite (OPV) e vacina rotavírus. Vacinas injetáveis diferentes sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados, com exceção da resposta à vacina de poliovírus inativado tipo 2, sobre a qual se observaram resultados inconsistentes entre os estudos (soroproteção com variação de 78% a 100%). Além disso, quando os sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y da vacina meningocócica ACWY (conjugada ao TT) foram coadministrados com a dose de reforço de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) durante o segundo ano de vida em crianças vacinadas com três doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), concentrações médias geométricas (GMT) baixas e GMT por OPA foram observados para um sorotipo pneumocócico (18C). Não houve impacto na coadministração com os outros nove sorotipos pneumocócicos. Observou-se aumento da resposta de anticorpos ao conjugado HibTT e aos antígenos diftérico e tetânico. A relevância clínica dessa observação continua desconhecida.

A administração profilática de antipiréticos antes ou imediatamente após a aplicação de vacinas pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. Entretanto, há dados que sugerem que o uso profilático de paracetamol é capaz de diminuir a resposta imune a vacinas pneumocócicas. A relevância clínica dessa observação continua desconhecida.

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- a todas as crianças que receberem Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) simultaneamente com vacinas que contêm pertussis de célula inteira, devido à taxa superior de reações febris;
- a crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.

Deve-se iniciar o tratamento antipirético de acordo com as recomendações de tratamento locais.

Uso com medicações imunossupressoras sistêmicas

Assim como ocorre com outras vacinas, é possível que não haja resposta adequada em pacientes que utilizam imunossupressores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

A vacina deve ser conservada sob refrigeração, a uma temperatura entre +2 °C e +8 °C.

Não a congele. Conserve o produto na embalagem original, a fim de protegê-lo da luz.

O prazo de validade do produto é de 48 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) apresenta-se como suspensão branca turva. Após o armazenamento, pode-se observar um depósito branco fino com sobrenadante incolor transparente. Isso não é sinal de deterioração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular. Os locais de preferência são a área ântero-lateral da coxa de bebês e o músculo deltoide do braço de crianças.

Previamente à administração do medicamento deve-se inspecionar o conteúdo do frasco-ampola visualmente, tanto antes como depois de agitar o recipiente, para detecção de quaisquer partículas ou de aparência física anormal. Caso se observe um desses eventos, a vacina deve ser descartada.

A vacina deve ser bem agitada antes de usar.

Qualquer produto não utilizado ou material residual devem ser descartados de acordo com as normas locais.

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser administrada o mais rápido possível após a retirada da refrigeração.

Incompatibilidades

Não estão disponíveis estudos de compatibilidade, portanto Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve ser misturada com outros medicamentos.

Posologia

Bebês de 6 semanas até 6 meses de idade

Série primária de três doses

A série de imunização recomendada para garantir proteção ideal consiste de quatro doses, cada uma de 0,5 mL. A série primária para o bebê consiste de três doses, sendo a primeira administrada, em geral, aos 2 meses de idade, com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada já às 6 semanas de idade. Recomenda-se uma dose de reforço pelo menos seis meses depois da última dose primária (ver a seção Efeitos Farmacodinâmicos).

Prematuros nascidos após pelo menos 27 semanas de idade gestacional

A série de imunização recomendada consiste em quatro doses, cada uma com 0,5 mL. A série de imunização primária consiste em três doses, administradas com intervalo de 2 meses entre as doses, a primeira delas aos 2 meses de idade. Recomenda-se uma dose de reforço no segundo ano de vida (ver o item Resultados de Eficácia).

Bebês e crianças mais velhos não vacinados anteriormente:

Bebês de 7-11 meses de idade: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. Recomenda-se uma dose de reforço no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos dois meses.

Crianças de 12 meses a 5 anos de idade: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos dois meses entre as doses.

Esquemas de vacinação

Deve-se levar em consideração as recomendações oficiais na imunização com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Recomenda-se que os pacientes que receberam a primeira dose de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) completem todo o ciclo vacinal com a mesma vacina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação da segurança de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi baseada em estudos clínicos envolvendo a administração de aproximadamente 64.000 doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) a aproximadamente 22.500 bebês saudáveis e 137 prematuros como vacinação primária. Aproximadamente 19.500 bebês e 116 prematuros receberam uma dose de reforço de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no segundo ano de vida. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) também foi avaliada em aproximadamente 400 crianças de 2 a 5 anos de idade. Em todos os estudos, a vacina foi administrada simultaneamente com as vacinas infantis recomendadas.

Não se observou nenhum aumento na incidência ou na gravidade das reações adversas com doses subsequentes do ciclo de vacinação primária.

A reatogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas que contêm pertussis de célula inteira. Num ensaio clínico, as crianças receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (n=603) ou a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (n=203) junto com a que contém DTPw. Após o esquema de vacinação primária, relatou-se febre $\geq 38^\circ\text{C}$ e 39°C respectivamente em 86,1% e 14,7% das que receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e em 82,9% e 11,6% das que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência das reações adversas locais e gerais relatadas nas quatro semanas após cada dose de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) apresentou níveis semelhantes aos observados no mesmo período após a vacinação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

As reações adversas mais comuns depois da vacinação primária foram vermelhidão no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente após 41% e 55% de todas as doses, respectivamente. Depois da vacinação de reforço, as reações adversas mais comuns foram dor no local da injeção e irritabilidade verificadas em 51% e 53% dos vacinados, respectivamente. A maioria das reações relacionadas foi de intensidade leve ou moderada e não teve longa duração.

As reações adversas relatadas (para todos os grupos etários) são listadas de acordo com a seguinte frequência:

De acordo com a frequência, essas reações podem ser:

Muito comuns	> 1/10
Comuns	> 1/100 e < 1/10
Incomuns	> 1/1.000 e < 1/100
Raras	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reações muito comuns (> 1/10): sonolência, perda de apetite, dor, rubor, edema no local da injeção e febre retal $\geq 38^\circ\text{C}$ (idade < 2 anos), irritabilidade

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): reações no local como enduração no local da injeção, febre retal $> 39^\circ\text{C}$ (idade < 2 anos)

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): apneia em bebês muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação), diarreia, vômito, reações no local como hematoma no local da injeção, hemorragia, nódulo no local da injeção, choro anormal, rash

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): convulsões febris e não febris, urticária, reações alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica e eczema)

Reações muito raras (< 1/10.000): angioedema, doença de Kawasaki

As seguintes reações adversas foram adicionalmente relatadas após a vacinação de reforço de séries primárias ou vacinação catch-up:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): febre retal ($\geq 38^\circ\text{C}$) (de 2 a 5 anos de idade).

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade), náusea (de 2 a 5 anos de idade), reações no local de injeção como prurido, febre retal $> 40^\circ\text{C}$ (< 2 anos de idade), febre retal $> 39^\circ\text{C}$ (de 2 a 5 anos de idade), inchaço difuso no membro que recebeu a injeção às vezes envolvendo a articulação adjacente.

Após a vacinação de reforço, crianças acima de 12 meses de idade são mais propensas a reações locais comparados às taxas observadas em recém-nascidos durante a série primária com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Após a vacinação catch-up em crianças entre 12 e 23 meses de idade, urticária foi reportada com maior frequência (incomum) comparada às taxas observadas em recém-nascidos durante a série primária e a vacinação de reforço.

Dados pós-comercialização

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): episódios hipotônicos-hiporresponsivos.

Reações muito raras (< 1/10.000): anafilaxia

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 imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

São insuficientes os dados disponíveis de superdosagem da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0130
Farm. Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ N° 3726

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 – Saint Amand Les Eaux – França.

Embalado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 – Saint Amand Les Eaux – França.

ou

GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine - Rue Fleming 20, 1300 – Wavre-Belgica

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil
(Embalagem secundária)

Registrado e Importado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
Cep: 21040-900
CNPJ: 33.781.055/0001-35
Indústria Brasileira
SAC.: (21) 3882-7101

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO PROFISSIONAL

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

07/12/2017

vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) 25 doses

BUL-PRF-BOPV-003



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

o Cruz

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina poliomielite 1, 3 (atenuada)

APRESENTAÇÃO

Solução Gotas

- Cartucho com 50 bisnagas de plástico transparente contendo 25 doses por 2,5 mL

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,1 mL, equivale a 2 gotas) da vacina contém não menos que $10^{6,0}$ CCID₅₀ do poliovírus tipo 1 e $10^{5,8}$ CCID₅₀ do poliovírus tipo 3. Excipientes: água destilada, cloreto de magnésio, eritromicina, estreptomicina, L-arginina, polissorbato 80. Cada dose de equivale a 2 gotas.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à profilaxia da poliomielite aguda causada pelos poliovírus tipos 1 e 3.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Um estudo clínico aberto, controlado, de não inferioridade e randomizado, com 1.000 crianças de 6 semanas de idade alocadas em 5 grupos foi publicado conforme citação a seguir¹. O primeiro grupo recebeu 3 doses da vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) em esquema curto (intervalo de 2 semanas entre as doses); o segundo recebeu 3 doses da vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) em esquema longo (intervalo de 4 semanas entre as doses); o terceiro

grupo recebeu 3 doses da vacina poliomielite 1 (atenuada) em esquema curto; o quarto grupo recebeu 3 doses da vacina poliomielite 1 (atenuada) em esquema longo; e o quinto grupo recebeu 3 doses de vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) em esquema longo. Das crianças randomizadas, 927 completaram todas as visitas do estudo e foram incluídas na primeira análise. Os grupos que utilizaram a vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) apresentaram taxa de soroconversão maior que o grupo que utilizou a vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) ($p < 0,5$). Vide tabela 1.

Tabela 1: Soroconversão por grupo analisado

Poliovírus/Vacina	Vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) [esquema curto]	Vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) [esquema longo]	Vacina poliomielite 1 (atenuada) [esquema curto]	Vacina poliomielite 1 (atenuada) [esquema longo]	Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) [esquema longo]
Tipo 1	98% [95-100%]	97% [94-99%]	96% [92-98%]	99% (97-100%)	92% (87-96%)
Tipo 3	94% [90-97%]	96% [92-98%]	NA	NA	88% (82-92%)

1 - *Immunogenicity of three doses of bivalent, trivalent, or type 1 monovalent oral poliovirus vaccines with a 2 week interval between doses in Bangladesh: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial.* Estivariz CF, Anand A, Gary HE Jr, Rahman M, Islam J, Bari TI, Wassilak SG, Chu SY, Weldon WC, Pallansch MA, Heffelfinger JD, Luby SP, Zaman K. Lancet Infect Dis. 2015 Aug;15(8):898-904. doi: 10.1016/S1473-3099*00094-8. Epub 2015 Jun 17.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A administração da vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) estimula mecanismos imunitários de forma quase que imediata culminando na produção de anticorpos locais (mucosas) e sistêmicos. Anticorpos séricos de classe IgM podem ser detectados 1 a 3 dias após a vacinação, e os de classe IgG podem ser detectados em torno de 14 dias. Observa-se uma elevação no nível de anticorpos séricos na semana da administração em primovacinados e ao fim de 48 horas nos revacinados. Uma vez estabelecida, a imunidade é permanente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por usuários que apresentam imunodeficiência adquirida ou congênita, e imunodeficiência devido a tratamento com imunossupressores.

Este medicamento é contraindicado para uso por quem esteja em contato domiciliar com portadores de imunodeficiência adquirida ou congênita, e imunodeficiência devido a tratamento com imunossupressores.

Este medicamento é contraindicado para uso por usuários que apresentaram história de evento adverso grave, como paralisia flácida aguda, associada à vacina.

Este medicamento é contraindicado para uso por menores de 6 semanas de idade, uma vez que os anticorpos transmitidos por via transplacentária podem interferir na resposta imunológica à vacina.

Este medicamento é contraindicado para uso por usuários que apresentam hipersensibilidade sistêmica conhecida a eritromicina, estreptomicina ou a qualquer outro componente da vacina. No entanto, um histórico de dermatite de contato a eritromicina ou estreptomicina não é uma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração da vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) deve ser adiada em indivíduos com doença febril grave aguda com comprometimento do estado geral, com diarreia e/ou vômito persistentes. A presença de uma infecção leve, no entanto, não é uma contraindicação para a imunização.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados em indivíduos com imunodeficiência deve ser condicionada a análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave.

A vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) deve ser administrada em ambiente hospitalar em indivíduos com história de hipersensibilidade tipo I (anafilática ou imediata) à eritromicina ou estreptomicina.

Não se recomenda o uso deste medicamento em adultos e idosos, uma vez que não foram realizados estudos específicos. Mas o benefício do produto pode justificar o seu uso.

Categoria C de risco na gravidez.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Não se recomenda o uso deste medicamento em adultos e idosos, uma vez que não foram realizados estudos específicos. Mas o benefício do produto pode justificar o seu uso.

Observe as recomendações do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) não deve ser usada em pacientes submetidos a tratamento com antimitóticos, corticosteróides, radiação ou a qualquer terapia imunossupressora.

A vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) pode ser administrada simultaneamente às vacinas adsorvida difteria, tétano e per-

tussis, BCG, *Haemophilus influenzae* B (conjugada), sarampo, caxumba e rubéola (atenuada), e hepatite B (recombinante).

Caso a vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) não possa ser aplicada no mesmo dia de outras vacinas vivas atenuadas, um intervalo de pelo menos um mês deve ser dado entre as vacinas.

Tratamentos imunossupressores podem reduzir a resposta imunológica, favorecer a multiplicação do vírus vacinal e aumentar a duração da excreção de vírus vacinal nas fezes.

Em qualquer situação seguir a orientação da Autoridade Sanitária Nacional.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

A vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) deve ser armazenada sob congelamento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, por até 24 meses a contar da data da sua fabricação.

Após descongelamento, a vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) deve ser armazenada sob refrigeração entre $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$, por até 03 (três) meses. Não recongelar o produto.

Após aberto, válido por 5 dias. Após preparo, manter sob refrigeração entre $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$. No caso de vacinação extra-muro, sobras devem ser desprezadas.

Proteger da luz.

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

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

A vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) é uma solução límpida, isenta de partículas visíveis, de coloração amarela a rósea e com pH entre 6,0 e 7,0 à $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mudanças na coloração, dentro dessa faixa, não significa a degradação da vacina.



Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada dose de 0,1 mL corresponde a 2 gotas.

O esquema básico da vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) corresponde a 3 doses, com intervalo de 60 dias entre as mesmas.

O intervalo mínimo é de 30 dias.

É recomendável a administração de no mínimo 1 dose de reforço 1 ano após a 3ª dose.

Para utilização desta vacina deve-se remover a tampa protetora da parte superior da bisnaga. Inverter a bisnaga e liberar duas gotas (uma dose) na boca do usuário.

A VACINA POLIOMIELITE 1 E 3 (ATENUADA) NÃO DEVE SER INJETADA.

A vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) contém poliovírus vivos atenuados, portanto, deve-se ter cautela para evitar derramamentos.

A bisnaga, a tampa e a sobra de vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) devem ser descartadas com segurança, preferencialmente por inativação por calor ou incineração.

Observe as recomendações do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde.

9. REAÇÕES ADVERSAS

No estudo clínico aberto, controlado, de não inferioridade e randomizado, com 1.000 crianças de 6 semanas de idade alocadas em 5 grupos, no qual 399 receberam a vacina poliomielite 1, 3 (atenuada), não foram reportadas reações adversas relacionadas à vacina.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenha, 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_usu.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem registros de casos de superdosagem com a vacina poliomielite 1, 3 (atenuada).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS Nº 1.1063.0146.001-1
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ Nº 3726

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ
Cep: 21045-900
Industria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Wavre /Bélgica

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil
CEP: 21045-900

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMERCIO



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

04/01/2017

vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)

1 dose

BUL-PRF-VRT-016



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)

Cepa RIX4414 (vírus vivos atenuados)

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** é apresentada:

- Embalagem com 10 seringas preenchidas com 1,5mL cada uma, para administração oral.
- Embalagem com 10 bisnagas de plástico transparente contendo 1,5 mL cada uma, para administração oral.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 SEMANAS DE VIDA

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1,5 mL da vacina contém rotavírus humano vivo atenuado, cepa RIX4414, na concentração mínima de 10^{6,0} CCID50.

Excipientes: sacarose, adipato dissódico, meio de Eagle modificado por Dulbecco, água estéril.

Resíduos: foram detectados materiais de circovírus suíno tipo 1 (PCV-1) na **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)**. O PCV-1 não é conhecido por causar doença em animais e não é conhecido por infectar ou causar doença em seres humanos. Não há evidências de que a presença de PCV-1 represente um risco de segurança.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** é indicada para a prevenção de gastroenterites causadas por rotavírus (ver os itens Resultados de Eficácia e Precauções e Advertências).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia protetora da formulação da vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) liofilizada.

Em estudos clínicos, foi demonstrada a eficácia contra gastroenterites causadas por genótipos de rotavírus mais comuns G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8] e contra genótipos de rotavírus incomuns G8P[4] (gastroenterites graves) e G12P[6] (quaisquer gastroenterites). Todas essas cepas estão em circulação no mundo todo.

Realizaram-se estudos clínicos controlados com placebo na Europa, na América Latina, na África e na Ásia para avaliar a eficácia protetora da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** contra gastroenterite causada por rotavírus.

A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com dois critérios distintos:

- escala de Vesikari de 20 pontos, que avalia todo o quadro clínico da gastroenterite por rotavírus, considerando a gravidade e a duração de diarreia e vômitos e a gravidade da febre e da desidratação, assim como a necessidade de tratamento; ou
- definição do caso clínico baseada nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Eficácia protetora na Europa

Um estudo clínico realizado na Europa com 4.000 indivíduos avaliou a administração de **Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em diferentes esquemas europeus (2-3 meses; 2-4 meses; 3-4 meses; e 3-5 meses).

Depois de duas doses da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, a eficácia protetora da vacina observada durante o primeiro e o segundo anos de vida e nos dois anos combinados é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Estudo realizado na Europa

	1o ano de vida vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.572) § Placebo (N=1.302)§		2o ano de vida vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.554) § Placebo (N=1.294)§		1o e 2o anos de vida combinados vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.572) § Placebo (N=1.302)§	
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade e grave [IC de 95%]						
Cepa	Qualquer gravidade	Grave	Qualquer gravidade	Grave	Qualquer gravidade	Grave
G1P [8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7;99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]	89,5 [82,5; 94,1]	96,4 [90,4; 99,1]
G2P [4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0;99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]	58,3 [10,1; 81,0]	85,5 [24,0; 98,5]
G3P [8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]	84,8 [41,0; 97,3]	93,7 [52,8; 99,9]
G4P [8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]	83,1 [55,6; 94,5]	95,4 [68,3; 99,9]
G9P [8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9;99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]	72,5 [58,6; 82,0]	84,7 [71,0; 92,4]
Cepas com genótipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]	81,8 [75,8; 86,5]	91,9 [86,8; 95,3]
Cepas de rotavírus circulantes	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]	78,9 [72,7; 83,8]	90,4 [85,1; 94,1]
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus que precisou de atendimento médico [IC de 95%]						
Cepas de rotavírus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]		83,8 [76,8;88,9]	
Eficácia da vacina (%) contra a hospitalização por gastroenterite causada por rotavírus [IC de 95%]						
Cepas de rotavírus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]		96,0 [83,8;99,5]	

† Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

* Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Quando a gravidade da gastroenterite por rotavírus foi calculada pela escala de Vesikari de 20 pontos, a eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida se elevou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100% (IC de 95%: 84,7-100) quando as pontuações dessa escala eram ≥ 17 .

Eficácia protetora na América Latina

Um estudo clínico realizado na América Latina com mais de 20.000 indivíduos avaliou a administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** aproximadamente aos 2 e aos 4 meses de idade. A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com os critérios da OMS.

Depois de duas doses da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, a eficácia protetora da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus que requer hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas foi de 84,7% (IC de 95%: 71,7; 92,4) durante o primeiro ano de vida. A eficácia protetora da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** contra a gastroenterite grave se manteve durante o segundo ano de vida com o percentual de 79,0% (IC de 95%: 66,4; 87,4).

Quando se usou a escala de Vesikari de 20 pontos para calcular a gravidade da gastroenterite por rotavírus, a eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida se elevou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100% (IC de 95%: 74,5; 100) quando as pontuações dessa escala eram ≥ 19 . Observaram-se casos de gastroenterite causada pelas cepas G1P[8] e G9P[8] suficientes para demonstrar que a vacina atingiu eficácia de 100% (IC de 95%: >72,2; 100) quando as pontuações da escala de Vesikari eram ≥ 18 .

A eficácia protetora da vacina observada contra a gastroenterite grave por rotavírus é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo realizado na América Latina

Cepas	Gastroenterite grave por rotavírus (1º ano de vida) Vacina rotavírus humano G1P[8] (N=9.009) Placebo (N=8.858)	Gastroenterite grave por rotavírus (2º ano de vida) Vacina rotavírus humano G1P[8] (N=7,175) Placebo (N=7,062)
	Eficácia (%) [IC de 95%]	Eficácia (%) [IC de 95%]
G1P[8]	91,8 [74,1; 98,4]	72,4 [34,5; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Cepas com genótipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† Definiu-se a gastroenterite grave por rotavírus como um episódio de diarreia, com ou sem vômitos, que exigiu hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas (critérios da OMS).

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

* Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Uma análise combinada de quatro estudos de eficácia* mostrou 71,4% (IC de 95%: 20,1; 91,1) de eficácia contra a gastroenterite grave (pontuação da escala de Vesikari ≥ 11) causada pela cepa G2P[4] do rotavírus.

* Nesses estudos, as estimativas pontuais e os intervalos de confiança foram respectivamente de: 100% (IC de 95%: -1.858,0; 100), 100% (IC de 95%: 21,1; 100), 45,4% (IC de 95%: -81,5; 86,6) e 74,7% (IC de 95%: -386,2; 99,6).

Embora a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** seja uma vacina de duas doses, observou-se que é eficaz desde a primeira dose. Na Europa, a eficácia da vacina contra a gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade foi, da dose 1 à dose 2, de 89,8% (IC de 95%: 8,9; 99,8).

Uma análise combinada de dois estudos realizados na América Latina mostrou eficácia contra a gastroenterite grave por rotavírus, da dose 1 a 2, de 64,4% (IC de 95%: 11,9-86,9).

Eficácia protetora na África

Um estudo clínico realizado na África com mais de 4.900 indivíduos avaliou a **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**,

que foi administrado às 10 e 14 semanas de idade (2 doses) ou às 6, 10 e 14 semanas de idade (3 doses). A eficácia da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus durante o primeiro ano de vida foi de 61,2% (IC de 95%: 44,0; 73,2). O estudo não teve poder para avaliar a diferença entre os esquemas de duas e três doses quanto à eficácia da vacina.

A eficácia protetora da vacina observada em qualquer tipo de gastroenterite ou na forma grave da doença por rotavírus é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Estudo realizado na África

Cepas	Qualquer gastroenterite por rotavírus (1º ano de vida, resultados combinados) Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.974) Placebo (n=1.443)	Gastroenterite grave por rotavírus (1º ano de vida, resultados combinados) Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.974) Placebo (n=1.443)
	Eficácia (%) [IC de 95%]	Eficácia (%) [IC de 95%]
G1P[8]	68,3 [53,6; 78,5]	56,6 [11,8; 78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6; 73,0]	83,8 [9,6; 98,4]
G3P[8]	43,4* [<0; 83,7]	51,5* [<0; 96,5]
G8P[4]	38,7* [<0; 67,8]	63,6 [5,9; 86,5]
G9P[8]	41,8* [<0; 72,3]	56,9* [<0; 85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7; 70,0]	55,5* [<0; 82,2]
Cepas com genótipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Cepas com genótipo P[6]	46,6 [9,4-68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Cepas com genótipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Isso inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

* Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Eficácia sustentada até 3 anos de idade na Ásia

Um estudo clínico conduzido na Ásia (Hong Kong, Singapura e Taiwan) com mais de 10.000 indivíduos avaliou a administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** de acordo com

diferentes esquemas (2 e 4 meses de idade; 3 e 4 meses de idade).

Depois de duas doses da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, a eficácia protetora da vacina observada até os 3 anos de idade é apresentada na Tabela 4.

105

vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)

Tabela 4. Estudo realizado na Ásia

	Eficácia até 2 anos de idade Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=5.263) Placebo (N=5.256)	Eficácia até 3 anos de idade Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=5.263) Placebo (N=5.256)
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus [IC de 95%]		
Cepa	Grave	Grave
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)	100,0 (84,8;100,0)
G2P[4]	100,0 (<0;100,0)	100,0 (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)	95,2 (70,4;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)	91,7 (43,8;99,8)
Cepas com genótipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)	96,6 (87,0;99,6)
Cepas de rotavírus circulantes	96,1 (85,1;99,5)	96,9 (88,3;99,6)
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus que requer hospitalização e/ ou terapia de hidratação em instalações clínicas [IC de 95%]		
Cepas de rotavírus circulantes	94,2 (82,2;98,8)	95,5 (86,4;99,1)

† Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação >11 na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

* Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Eficácia protetora da formulação líquida da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)

Desde que a resposta imunológica observada depois de 2 doses de formulação líquida da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** tenha sido comparável à resposta imunológica constatada depois de 2 doses de formulação liofilizada da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, os níveis de eficácia da vacina registrados com a formulação liofilizada podem ser extrapolados para a formulação líquida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)**– Bio Manguinhos é uma vacina monovalente de vírus vivo atenuado, cepa RIX4414, do sorotipo G1P[8].
Grupo farmacoterapêutico: vacina viral, código ATC J07BH01.

Propriedades farmacodinâmicas

Resposta imune

O mecanismo imunológico pelo qual a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** protege contra a gastroenterite causada por rotavírus não é inteiramente compreendido. Não se estabeleceu relação entre as respostas de anticorpos à vacinação com rotavírus e a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus.

A Tabela 5 a seguir mostra a porcentagem de indivíduos inicialmente soronegativos para rotavírus (títulos de anticorpos IgA < 20 UI/mL (por ELISA)) com títulos séricos de anticorpos IgA anti-rotavírus ≥ 20 UI/mL um a dois meses após a segunda dose de vacina ou placebo, conforme observado em diversos estudos conduzidos com a vacina liofilizada.

Tabela 5. Soroconversão para anticorpos anti-rotavírus IgA após a vacinação com a vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)

Esquema	Estudos conduzidos na Europa	Vacina (n=794)	Placebo (n=422)
2,3 meses	França Alemanha	84,3% 82,1%	14,0% 6,0%
2,4 meses	Espanha	85,5%	12,4%
3,5 meses	Finlândia Itália	94,6% 92,3%	2,9% 11,1%
3,4 meses	República Checa	84,6%	2,2%
Esquema	Estudos conduzidos na América Latina	Vacina (n=1.023)	Placebo (n=448)
2,3 e 4 meses	11 países	77,9%	15,1%
2,4 meses	3 países	85,5%	17,1%
Esquema	Estudos conduzidos na Ásia	Vacina (n=140)	Placebo (n=136)
2,4 meses	Taiwan	100%	4,5%
3,4 meses	Hong Kong Cingapura	95,2% 97,8%	0,0% 2,1%
Esquema	Estudos conduzidos na Africa	Vacina (n=221)	Placebo (n=111)
10, 14 semanas e 6, 10 e 14 semanas (agrupados)	Africa do Sul Malásia	58,4%	22,5%

Em 3 estudos comparativos controlados, a resposta imune pela **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** formulação líquida foi similar à da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** na forma farmacêutica de pó liofilizado.

Resposta imune em crianças prematuras

Em um estudo clínico conduzido em crianças prematuras com a forma farmacêutica pó liofilizado, a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foi imunogênica; 85,7% das crianças atingiram títulos de anticorpos IgA séricos antirrotavírus ≥ 20 UI/ml (por ELISA) um mês após a segunda dose.

Segurança em crianças com HIV

Em um estudo clínico, 100 crianças portadoras de HIV receberam a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** liofilizada ou placebo. O perfil de segurança foi similar entre esses 2 grupos.

Excreção da vacina

A excreção do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e tem a duração média de 10 dias, com excreção máxima por volta do sétimo dia. Partículas do antígeno viral detectadas por ELISA foram encontradas em 50% das amostras de fezes após a primeira dose da formulação da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pó liofilizado e em 4% após a segunda. Quando essas amostras de fezes foram testadas para detecção da presença da cepa viva da vacina, 17% foram positivas.

Em 2 estudos clínicos controlados comparativos, a excreção da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** formulação líquida foi similar à da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** na forma farmacêutica de pó liofilizado.

Eficácia

A efetividade da vacina contra gastroenterite grave levando à hospitalização devido aos genótipos G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8] e também pelos genótipos menos comum G9P[4] e G9P[6] foi demonstrada em estudos observacionais. Todas essas cepas estão em circulação pelo mundo.

A tabela 6 mostra os resultados de vários estudos de caso-controle combinados para avaliar a efetividade da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** contra diversos tipos de rotavírus causadores da gastroenterite grave levando à hospitalização.

Tabela 6. Efetividade contra diversos tipos de rotavírus causadores da gastroenterite grave levando à hospitalização:

Países	Idade	N (Casos / Controles)	Eficácia após 2 Doses Hospitalização por rotavírus	
			Cepas	Eficácia (%) [95% CI]
Países de Alta Renda				
BELGICA	< 4 anos	160/198	TODAS G1P[8] G2P[4]	90 [81;95] 95 [78;99] 85 [64;94]
	3 a 11 meses		Todas G2P4	91 [75;97] 83 [11;96]
Cingapura	< 5 anos	136/272	Todos G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]
Taiwan	< 3 anos	275/1623	Todos G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EUA	< 2 anos	85/1062	Todos G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 meses		Todos	89 [48;98]
EUA	< 5 anos	74/255	G3P[8]	68 [34;85]
Países de Renda Intermediária				
Bolívia	< 3 anos	300/974	Todos G9P[8] G3P[8] G2P[4] G9P[6]	77 [65;84] 85 [69;93] 93 [70;98] 69 [14;89] 87 [19;98]
	6 a 11 meses		Todos G9P[8]	77 [51;89] 90 [65;97]
Brasil	< 2 anos	115/1481	Todos G1P[8] G2P[4]	72 [44;85] 89 [78;95] 76 [64;84]
Brasil	< 3 anos	249/249	Todos G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]
	3 – 11 meses		Todos G2P[4]	96 [68;99] 95 [66;99]
El Salvador	< 2 anos	251/770	Todos	76 [64;84]*
	6 – 11 meses			83 [68;91]
México	< 2 anos	9/17	G9P[4]	94 [16;100]
Países de Baixa Renda				
Malawi	< 2 anos	81/234	Todos	63 [23;83]

*Em indivíduos que não receberam o curso completo da vacinação, a eficácia após uma dose variou de 51% (95% CI: 26;67, El Salvador) a 60% (CI: 37;75, Brasil).

Impacto na mortalidade

Estudos de impacto da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foram conduzidos no Panamá, Brasil e México e demonstraram uma redução da mortalidade por diarreia de qualquer causa entre 22% a 56% em crianças com menos de 5 anos de idade, dentro de 2 a 3 anos após a introdução da vacina.

Impacto na hospitalização

Em um estudo de banco de dados retrospectivo na Bélgica, realizado em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, o impacto direto e indireto da vacinação da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em hospitalizações relacionadas à rotavírus variavam entre 64% (95% IC: 49;76) e 80% (95% IC: 77;83), dois anos após a introdução da vacina. Estudos similares no Brasil, Austrália e El Salvador mostraram uma redução de 45 a 88%.

Adicionalmente, 2 estudos de impacto em hospitalizações geradas por diarreias de todas as causas conduzidos na América Latina mostraram uma redução de 38% a 40% quatro anos após a introdução da vacina.

Nota: Estudos de impacto tem objetivo de estabelecer uma relação temporal, mas não uma relação causal entre a doença e a vacinação.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) não deve ser administrada a indivíduos que já apresentaram hipersensibilidade a esta vacina ou a qualquer componente da sua fórmula (ver o item Composição).

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a indivíduos com história de intussuscepção.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a crianças com malformação congênita não corrigida (como divertículo de Meckel) do trato gastrointestinal que predisponha à intussuscepção.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser

administrada a indivíduos com transtorno de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) (ver o item Reações Adversas).

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a crianças com conhecida imunodeficiência primária ou secundária, incluindo crianças HIV positivo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de **Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** deve ser exclusivamente oral.

A VACINA ROTAVÍRUS HUMANO G1 P[8] (ATENUADA) NÃO DEVE, SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER INJETADA.

É um princípio das Boas Práticas Clínicas que a vacinação seja precedida por uma avaliação do histórico médico (principalmente com relação à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e por um exame clínico.

Assim como com outras vacinas, deve-se adiar a administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em crianças com doença febril grave aguda. No entanto, a presença de infecção branda, como um resfriado, não deve ocasionar o adiamento da vacinação.

A administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** a lactentes com diarreia ou vômito deve ser adiada.

Não há dados sobre a segurança e a eficácia da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em lactentes com doenças gastrointestinais. O uso desta vacina pode ser considerado com cautela nesses lactentes quando, na opinião do médico, a não administração acarretaria risco maior.

O risco de intussuscepção foi avaliado em um grande estudo de segurança (que incluiu 63.225 crianças) conduzido na América Latina e na Finlândia. Nesse estudo clínico não foi observado risco de intussuscepção maior em comparação com o placebo após a administração de vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada).

Entretanto, estudos de segurança pós-comercialização indicam uma incidência aumentada transitória de intussuscepção após a

vacinação, principalmente dentro de 7 dias após a primeira dose, e em menor extensão, após a segunda dose. A incidência global de intussuscepção permanece rara. Não foi estabelecido se vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) afeta o risco global de intussuscepção.

Portanto, como precaução, os profissionais de saúde devem fazer o acompanhamento de quaisquer sintomas indicativos de intussuscepção (forte dor abdominal, vômito persistente, fezes com sangue, inchaço abdominal e/ou febre alta). Os pais devem ser aconselhados a relatar imediatamente esses sintomas.

Para indivíduos com predisposição à intussuscepção, ver o item Contraindicações.

A administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em crianças imunodeprimidas, inclusive nas que recebem terapia imunossupressora, deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos (ver o item Efeitos farmacodinâmicos, em Características farmacológicas).

Sabe-se que a eliminação do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e dura 10 dias, em média, com pico de excreção em torno do sétimo dia (ver o item Efeitos farmacodinâmicos, em Características farmacológicas). Em estudos clínicos, foram observados casos de transmissão do vírus da vacina excretado para contatos soronegativos de vacinados sem causar sintomas clínicos. A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** deve ser administrada com cuidado quando o paciente tem contatos próximos imunodeficientes, por exemplo, devido a malignidades ou que estejam de outra forma imunocomprometidos ou recebendo terapia imunossupressora. As pessoas que têm contato com crianças recentemente vacinadas devem ser aconselhadas a observar cuidadosamente a higiene (o que incluiu a lavagem das mãos) quando trocarem as fraldas dessas crianças.

Como com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser induzida em todos os vacinados (ver o item Propriedades farmacodinâmicas).

Não se conhece a extensão de proteção que a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pode fornecer contra cepas de

rotavírus que não estavam circulando nos estudos clínicos (ver o item Resultados de Eficácia).

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não protege contra gastroenterite causada por outros patógenos diferentes do rotavírus.

Uso em adultos e idosos

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não se destina ao uso em adultos ou idosos.

Assim, os dados de humanos sobre o uso durante a gravidez ou a lactação não estão disponíveis e não se realizaram estudos de reprodução em animais.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo-se as hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacina difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina pólio inativada (IPV), vacina hepatite B (VHB), vacina pneumocócica conjugada e vacina meningocócica de sorogrupo C conjugada.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

A administração concomitante da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** com a vacina pólio oral (OPV) não afeta a resposta imune aos antígenos da poliomielite.

Embora a administração concomitante de OPV possa reduzir ligeiramente a resposta imune à vacina de rotavírus, a proteção clínica contra gastroenterite grave causada por rotavírus é mantida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

A vacina deve ser conservada sob refrigeração a uma temperatura entre +2 °C e +8 °C. Não congele. Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Instruções para uso e manuseio

A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis, para administração **oral**.

A vacina está pronta para o uso (não é necessário reconstituir ou diluir).

A vacina deve ser administrada por **via oral** sem misturar com outras vacinas ou soluções.

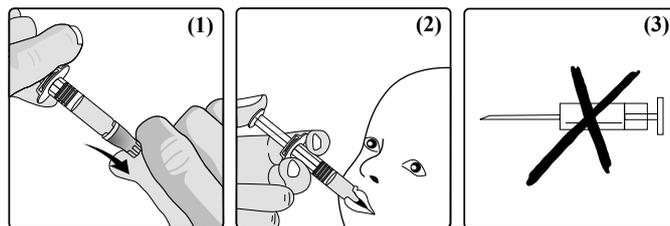
Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou de apa-

rência física anormal. Caso sejam observadas, inutilizar a vacina.

A vacina destina-se **apenas a administração oral**. Ao receber a vacina, a criança deve estar sentada em posição reclinada. Administre todo o conteúdo da seringa **POR VIA ORAL**, na parte interna da bochecha.

NÃO INJETE. As vacinas não utilizadas ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções para uso e manuseio em seringa preenchida



1. Remover a tampa protetora do **aplicador oral**.
2. Esta vacina destina-se apenas à **administração oral**. A criança deve estar sentada em posição reclinada. Administrar **por via oral** (isto é, na boca da criança, na parte interna da bochecha) todo o conteúdo do **aplicador oral**.
3. **Não injetar.**

Incompatibilidade

Este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

Instruções de uso e manuseio da vacina em bisnaga

Leia as instruções antes de começar o procedimento de administração da vacina.

A. Antes da administração da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)

Checar a data de validade;

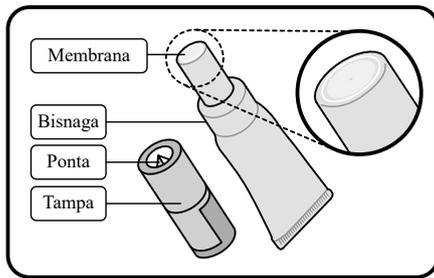
Checar se a bisnaga não sofreu danos ou não foi aberta antes;

Checar se o líquido é límpido e incolor, com ausência de partículas.

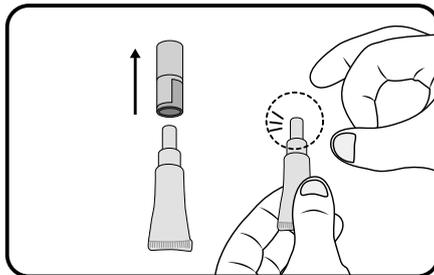
Caso seja notado algo anormal, não utilize a vacina.

Esta vacina deve ser administrada oralmente – diretamente da bisnaga;

A vacina está pronta para uso – não é necessário misturar nem adicionar.



B. Prepare a bisnaga

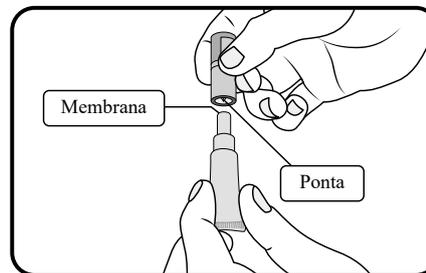


1. Retire a tampa

Guarde a tampa, pois ela será necessária para perfurar a membrana;
Segure o tubo na posição vertical.

2. Repetidamente, dê pequenos toques no topo do tubo até que esteja livre de qualquer líquido.

Retirar qualquer líquido da porção mais fina do tubo através pequenos toques logo abaixo da membrana.



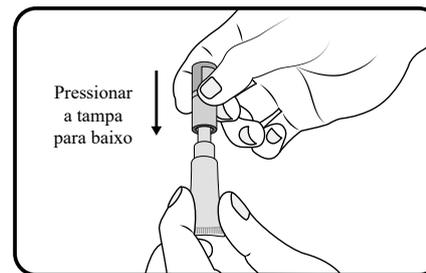
3. Posicione a tampa para abrir a bisnaga

Mantenha a bisnaga na vertical;

Segure o lado da bisnaga;

Há uma pequena ponta no interior da parte superior da tampa – no centro;

Vire a tampa de cabeça para baixo.



4. Para abrir a bisnaga

Não é necessário agitar. Pressione a tampa para baixo para perfurar a membrana.

Em seguida, retire a tampa.

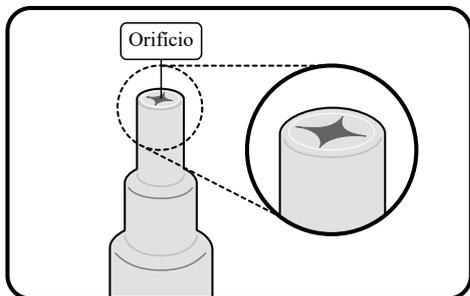
C. Checar se a bisnaga foi aberta corretamente

1. Cheque se a membrana foi perfurada.

Deve haver um orifício no topo da bisnaga.

2. O que fazer se a membrana não estiver perfurada.

Se a membrana não tiver sido perfurada, retorne para o item B e repita os passos 2, 3 e 4.



D. Administre a vacina

Uma vez que a bisnaga encontra-se aberta, cheque se o líquido encontra-se límpido, livre de quaisquer partículas. Administrar a vacina imediatamente.

Caso seja notada qualquer anormalidade, não utilizar a vacina.

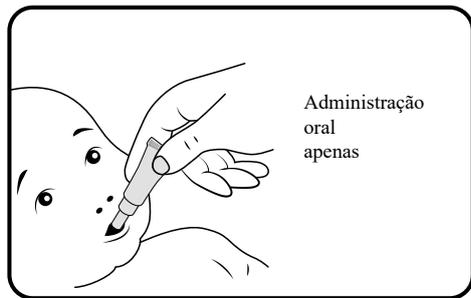
1. Posicionar a criança para receber a vacina.

Sente a criança e incline-a ligeiramente para trás.

2. Administre a vacina.

Pressione o líquido da bisnaga suavemente para a lateral da boca da criança – interior de sua bochecha.

Pode ser necessário apertar a bisnaga algumas vezes até que todo o conteúdo da vacina seja administrado – poderá sobrar uma gota na ponta da bisnaga.



Posologia

A vacinação consiste de duas doses. A primeira dose deve ser administrada a partir de 6 semanas de idade.

Deve haver um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. O esquema de vacinação deve ser administrado preferencialmente antes de 16 semanas mas pode ser completada até 24 semanas de idade.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pode ser administrada a crianças prematuras nascidas pelo menos com 27 semanas de gestação (ver o item Reações Adversas e Características Farmacológicas).

Em estudos clínicos, raramente se observou um lactente cuspir ou regurgitar a vacina, e quando essas circunstâncias ocorreram não foi administrada dose de reposição. No entanto, no evento improvável de um lactente cuspir ou regurgitar a maior parte da dose da vacina, uma única dose de reposição pode ser administrada na mesma consulta de vacinação.

É fortemente recomendado que lactentes que receberem uma dose da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** completem o esquema com a segunda dose da mesma vacina.

Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) destina-se apenas ao uso **oral**.

VACINA ROTAVÍRUS HUMANO G1 P[8] (ATENUADA) NÃO DEVE, SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER INJETADA.

Não há nenhuma restrição ao consumo de alimentos ou líquidos pelo lactente, entre eles o leite materno, antes ou após a vacinação.

Com base nas evidências geradas nos estudos clínicos disponíveis, verificou-se que a amamentação não reduz a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus conferida pela **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**. Portanto, a amamentação pode ser mantida durante o esquema de vacinação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se nos dados de estudos clínicos conduzidos tanto com a formulação liofilizada como com a líquida da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**.

Em um total de 4 estudos clínicos, aproximadamente 3.800 doses da formulação líquida da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foram administradas em cerca de 1.900 crianças. Esses estudos têm mostrado que o perfil de segurança da formulação líquida é comparável ao da formulação liofilizada.

Em um total de 23 estudos clínicos, foram administradas aproximadamente 106.000 doses da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em pó liofilizado ou líquida a cerca de 51.000 lactentes.

Em 3 estudos clínicos controlados com placebo nos quais a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foi administrada isoladamente (a administração de vacinas de rotina foi escalonada), a incidência e a gravidade dos sintomas solicitados (coletados após 8 dias da vacinação), diarreia, vômito, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/coriza não foram significativamente diferentes no grupo que recebeu a **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, em comparação com o que recebeu placebo. Nenhum aumento da incidência ou da gravidade desses eventos foi observado com a segunda dose.

Em uma análise agrupada de 17 estudos clínicos controlados com placebo, entre eles estudos nos quais a **Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foi coadministrada com vacinas pediátricas de rotina (ver o item Interações medicamentosas), as reações adversas relacionadas adiante (coletadas após 31 dias da vacinação) foram consideradas como possivelmente relacionadas à vacinação.

- Reação comum (>1/100 e <1/10): diarreia, irritabilidade.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): flatulência, dor abdominal, dermatite.

Avaliou-se o risco de intussuscepção em um estudo clínico de grande porte conduzido na América Latina e na Finlândia com

63.225 indivíduos recrutados. Esse estudo forneceu evidências de que não houve aumento do risco de intussuscepção no grupo que recebeu a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em comparação com o de placebo, conforme demonstrado na tabela abaixo.

	rotavírus humano G1P[8] (atenuada)	Placebo	Risco relativo (IC de 95%)
Intussuscepção no período de 31 dias após a administração de:	n= 31.673	n=31.552	
Primeira dose	1	2	0,50 (0,07; 3,80)
Segunda dose	5	5	0,99 (0,31; 3,21)
Intussuscepção até 1 ano de idade	n=10.159	n=10.010	
Primeira dose até 1 ano de idade	4	14	0,28 (0,10; 0,81)

IC: intervalo de confiança.

Segurança em lactentes prematuros

Em um estudo clínico, 1.009 lactentes prematuros receberam a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em pó liofilizado ou placebo (198 estavam com idade gestacional de 27-30 semanas e 801 com idade gestacional de 31-36 semanas). A primeira dose foi administrada a partir de 6 semanas após o nascimento. Eventos adversos graves foram observados em 5,1% dos que tomaram a **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, em comparação a 6,8% dos que receberam placebo. Os dois grupos apresentaram taxas similares dos sintomas solicitados e

não solicitados que foram observados no estudo. Não foi relatado nenhum caso de intussuscepção.

Deve ser considerado um risco potencial de apnéia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48 a 72hs quando se administra a primeira dose em lactentes muito prematuros (nascidos \leq 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória.

Dados pós-comercialização

Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): hematoquezia, gastroenterite com eliminação do vírus vacinal em crianças com transtorno da Imunodeficiência Combinada Grave.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): intussuscepção (ver Precauções e Advertências).

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Alguns casos de sobredosagem têm sido reportados. Em geral, o perfil de reações adversas nestes casos foi similar ao observado após administração da dose recomendada de **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0128

Farm. Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ N° 3726

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Envasado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Embalado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

e/ou

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Registrado e Importado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos -

BIO-MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Cep: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Indústria Brasileira

SAC.: (21) 3882-7101

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

USO PROFISSIONAL

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA

ANVISA EM:

06/12/2019

vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) 10 doses

BUL-PRF-VVA-A-000



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)

Pó líofilo injetável

APRESENTAÇÕES

- Cartucho contendo 10 frascos-ampola da vacina com 10 doses cada.
Cartucho contendo 10 ampolas de vidro incolor com 5 mL de diluente.
- Cartucho contendo 20 frascos-ampola da vacina com 10 doses cada.
Cartucho contendo 20 ampolas de vidro incolor com 5 mL de diluente.

USO SUBCUTÂNEO

(também pode ser administrada por via intramuscular).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

- não menos do que $10^{3,0}$ CCID₅₀ do vírus de sarampo de cepa Schwarz;

- não menos do que $10^{3,7}$ CCID₅₀ do vírus da caxumba de cepa RIT 4385;

- não menos do que $10^{3,0}$ CCID₅₀ do vírus da rubéola de cepa Wistar RA 27/3.

Excipientes: albumina humana, lactose, sorbitol, manitol e aminoácidos.

Resíduo: sulfato de neomicina.

Diluyente: água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esta vacina é indicada para a imunização ativa contra o sarampo, a caxumba e a rubéola.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** demonstrou ser altamente imunogênica. As proporções de anticorpos detectados nos indivíduos vacinados, anteriormente soronegativos, foram de 98% contra sarampo, de 96,1% contra caxumba e de 99,3% contra rubéola¹.

Estudos comparativos identificaram anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola em 98,7%; 95,5% e 99,5% dos vacinados anteriormente soronegativos que receberam a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)**, em comparação a 96,9%; 96,9% e 99,5% dos que receberam outra vacina tomada como referência¹.

Indivíduos acompanhados por até 12 meses após a vacinação permaneceram todos soropositivos para rubéola e sarampo e 88,4% persistiram soropositivos para caxumba. Esta porcentagem está de acordo com o que foi observado com a vacina de referência contra sarampo, rubéola e caxumba¹.

1 - Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K, Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. Pediatric Infect Dis J 18:42-8, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (Schwarz), caxumba (RIT 4385 - derivada da cepa Jeryl Lynn) e rubéola (Wistar RA 27/3), e, separadamente obti-

das por propagação em culturas de tecido de ovos embrionados de galinha (sarampo e caxumba) ou células diplóides humanas MRC-5 (rubéola).

Propriedades farmacocinéticas

Não é necessária avaliação farmacocinética para vacinas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade sistêmica conhecida à neomicina ou a qualquer outro componente da fórmula (em caso de alergia ao ovo, ver o item Advertências e Precauções).

Histórico de dermatite de contato à neomicina não é considerado contraindicação.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é contraindicada para indivíduos que tenham mostrado sinais de hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra sarampo, caxumba e/ou rubéola.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é contraindicada para indivíduos com grave imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida), por exemplo: infecção sintomática pelo HIV (ver também “Advertências e Precauções”).

Gestantes não devem ser vacinadas com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)**. Em vários estudos de acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola não foram demonstrados casos de Síndrome de Rubéola Congênita (SRC) associados à vacinação. Entretanto, como existe um risco teórico estimado de 1,3%, recomenda-se que a gravidez seja evitada por um mês após a vacinação.

Categoria de Risco na Gravidez: C. Os estudos em animais revelaram risco e não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outras vacinas, deve-se adiar a administração da **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** em

indivíduos que apresentam doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, no entanto, não é contraindicação para a vacinação.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio.

O álcool e outros agentes desinfetantes devem evaporar da pele antes da administração da vacina, já que podem inativar os vírus atenuados que a compõem.

A proteção contra o sarampo pode ser limitada se a vacinação for realizada até 72 horas após a exposição natural ao sarampo.

Bebês com menos de 12 meses de idade podem não responder suficientemente ao componente de sarampo da vacina, devido à possível persistência de anticorpos maternos a essa doença. Isso não deve impedir o uso da vacina em crianças menores de 12 meses, já que a imunização pode ser indicada em algumas situações, como em áreas de alto risco. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a administração de uma nova dose aos 12 meses de idade ou mais.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Os componentes de sarampo e caxumba da vacina são produzidos em cultura de células de embriões de galinha e, portanto, podem conter resíduos de proteína do ovo. Pessoas com histórico de reações anafiláticas, anafilactoides ou outras (por exemplo, urticária generalizada, edema labial e de orofaringe, dispneia, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos podem correr maior risco de apresentar reações de hipersensibilidade subsequentes à vacinação, embora essas reações sejam muito raras. Indivíduos que já sofreram anafilaxia após a ingestão de ovos devem ser vacinados com extrema cautela, e o tratamento adequado para esse quadro deve estar prontamente disponível caso tal reação ocorra.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** deve ser administrada com cautela a indivíduos com histórico pessoal ou familiar de doenças alérgicas ou convulsões.

A transmissão dos vírus do sarampo e da caxumba dos vacinados para contatos suscetíveis nunca foi documentada. Sabe-se que a excreção faríngea do vírus da rubéola ocorre cerca de 7 a 28 dias após a vacinação, com pico de excreção em torno do 11º dia. Entretanto, não existem evidências de transmissão desse vírus excretado da vacina para contatos suscetíveis.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** não deve ser administrada por via intravascular.

Tal como acontece com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** não deve ser usada em pacientes que apresentam problemas raros de intolerância hereditária à frutose.

Há relatos de casos de agravamento e recorrência de trombocitopenia em indivíduos que apresentaram esse problema após a primeira dose de vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola de vírus vivo. Nesses casos, deve-se avaliar cuidadosamente o risco-benefício da imunização.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças e idosos: não existem recomendações especiais para essas populações. É necessário tomar as mesmas precauções indicadas para pacientes adultos.

Grupos de risco: a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é contraindicada para indivíduos com grave imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida), por exemplo: infecção sintomática pelo HIV. Há dados limitados sobre o uso da **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** em indivíduos imunocomprometidos, portanto, a vacinação deve ser considerada com cautela e somente quando, na opinião do médico, os benefícios superarem os riscos (por exemplo, pacientes HIV assintomáticos). Indivíduos imunocomprometidos que não possuem contraindicação para esta vacinação (ver “Contraindicações”)

podem não responder tão bem quanto os indivíduos imunocompetentes, portanto alguns desses indivíduos podem adquirir sarampo, caxumba ou rubéola apesar da administração apropriada da vacina. Indivíduos imunocomprometidos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de sarampo, caxumba e rubéola.

Gravidez e lactação

Gravidez

Gestantes não devem ser vacinadas com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)**.

No entanto, não foi documentado dano fetal quando vacinas contra sarampo, caxumba ou rubéola foram dadas a gestantes.

Mesmo que um risco teórico não possa ser excluído, nenhum caso de síndrome da rubéola congênita foi relatado em mais de 3.500 mulheres suscetíveis que estavam, sem saber, nos estágios iniciais da gravidez quando foram vacinadas com vacinas contendo rubéola. Portanto, a vacinação inadvertida de mulheres grávidas sem saber, com vacinas contendo sarampo, caxumba e rubéola não deve ser um motivo para a interrupção da gravidez.

A gravidez deve ser evitada por um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser orientadas a adiar a gravidez.

Lactação

Não existem dados referentes ao uso da vacina em mulheres que estejam amamentando. Lactantes podem ser vacinadas quando o benefício superar o risco.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso se tornem necessários, testes tuberculínicos devem ser feitos antes ou simultaneamente à vacinação, já que há relatos

de que vacinas contra o sarampo (e possivelmente contra a caxumba) de vírus vivo podem causar depressão temporária da sensibilidade cutânea à tuberculina. A diminuição da sensibilidade pode durar de quatro a seis semanas. Portanto, para evitar resultados falso-negativos, os testes tuberculinicos não devem ser realizados dentro desse período após a vacinação.

Estudos demonstram que a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** pode ser administrada simultaneamente à vacina contra varicela de vírus vivo atenuado, se aplicadas em locais diferentes.

Embora ainda não estejam disponíveis dados sobre a administração concomitante da **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** com outras vacinas, geralmente se aceita que a vacina combinada contra essas 3 doenças seja administrada simultaneamente à vacina oral contra a pólio (OPV), à vacina inativada contra a pólio (IPV), às vacinas injetáveis trivalentes contra difteria, tétano e pertussis (DTPw/DTPa) e à vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), cada uma aplicada em um local de injeção diferente.

Se a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** não puder ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas de vírus vivo atenuado, dever haver intervalo de pelo menos 1 mês entre as duas vacinações.

Em indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou transfusão de sangue, a vacinação deve ser adiada por pelo menos 3 meses, já que existe a probabilidade de falha vacinal devido a anticorpos passivamente adquiridos contra caxumba, sarampo e rubéola.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** pode ser administrada como dose de reforço a indivíduos previamente vacinados com outra vacina combinada contra essas doenças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vacina

Conserva o produto em refrigerador (de 2 °C a 8 °C). Não congele. Conserva o produto na embalagem original, a fim de protegê-lo da luz.

Diluyente

Conserva o produto em temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C). Não congele.

Observação: Antes da reconstituição da vacina o diluyente deve ser armazenado em refrigerador (de 2 °C a 8 °C) por 24 horas.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto. Após a reconstituição, recomenda-se o uso imediato. No entanto, foi demonstrada a estabilidade, quando armazenado entre 2 °C a 8 °C, por até 8 horas após a reconstituição.

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.

Após o preparo, manter por até 8 horas.

Aspectos físicos/características organolépticas

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é apresentada como um pó esbranquiçado a ligeiramente rosa. O líquido estéril é límpido e incolor. A coloração da vacina reconstituída pode variar de pêssego-claro a rosa-escuro, devido à pequena variação de seu pH, sem perda da potência da vacina.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** é administrada por via subcutânea, embora possa ser aplicada também por via intramuscular (ver o item Advertências e Precauções).

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** deve ser administrada por via subcutânea em pacientes com distúrbio hemorrágico (por exemplo, trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação).

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** não deve ser administrada por via intravascular.

O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes do uso. Caso se observe alguma partícula estranha e/ou variação de aspecto físico, descarte o diluente ou a vacina reconstituída.

Para reconstituir a vacina, adicione todo o conteúdo da ampola do diluente dentro do frasco-ampola que contém o pó liofilizado. Após a adição do diluente, agite bem a mistura, até que o pó liofilizado esteja completamente dissolvido.

A coloração da vacina reconstituída pode variar de pêssego-claro a rosa-escuro, devido à pequena variação de seu pH, sem perda da potência da vacina.

Após reconstituída, a vacina deve ser injetada o mais breve possível, nunca além de 8 horas depois da reconstituição.

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Posologia

Recomenda-se a administração de dose única de 0,5 mL da vacina reconstituída.

Os esquemas de vacinação variam de um país para outro, por isso deve-se seguir as recomendações de cada país.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Quanto à frequência, e de acordo com os relatos, as reações adversas podem ser classificadas como:

- muito comuns ($> 1/10$);
- comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$);
- incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$);
- raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$);
- muito raras ($< 1/10.000$).

Em estudos clínicos controlados, os sinais e sintomas foram ativamente monitorados no período de acompanhamento de 42 dias. Solicitou-se também aos vacinados que relatassem todos os eventos clínicos ocorridos no período de estudo.

O perfil de segurança apresentado a seguir tem como base um total de aproximadamente 12.000 indivíduos que receberam a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)** em estudos clínicos.

Reações muito comuns ($> 1/10$): vermelhidão no local da injeção, febre ≥ 38 °C (retal) ou $\geq 37,5$ °C (axilar/oral).

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): infecção do trato respiratório superior, *rash* cutâneo, dor e edema no local da injeção, febre $> 39,5$ °C (retal) ou > 39 °C (axilar/oral).

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): otite média, linfadenopatia, anorexia, nervosismo, choro anormal, insônia, conjuntivite, bronquite, tosse, aumento da glândula parótida, diarreia, vômito.

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): reações alérgicas, convulsões febris.

Em geral, a frequência das reações adversas da primeira dose da vacina foi similar à da segunda dose. A exceção foi dor no local da injeção, comum após a primeira dose e muito comum após a segunda.

Vigilância pós-comercialização

Durante a vigilância pós-comercialização, as seguintes reações foram adicionalmente relatadas em associação temporal com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)**:

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): meningite síndrome similar ao sarampo, síndrome similar à caxumba (incluindo

orquite, epididimite e parotidite); trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, reações anafiláticas, encefalite, cerebelite, sintomas semelhantes à cerebelite (incluindo distúrbios da marcha transitória e ataxia transitória), síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa, neurite periférica, vasculite (incluindo púrpura de Henoch Schonlein e síndrome de Kawasaki), eritema multiforme, artralgia, artrite.

A administração intravascular acidental pode dar origem a reações graves, ou mesmo a choque. Medidas imediatas dependem da gravidade da reação (ver Advertências e Precauções).

Em estudos comparativos, relatou-se incidência significativamente mais baixa, do ponto de vista estatístico, de casos de dor local, vermelhidão e edema com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)**, em contraposição ao comparador. A incidência de outras reações adversas, relacionadas acima, foi similar para as duas vacinas.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Relataram-se casos de superdosagem (até duas vezes a dose recomendada) durante a vigilância pós-comercialização. Nenhum evento adverso foi associado à superdosagem.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0106

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

Fabricado por:

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil
CEP: 21045-900
Indústria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMERCIO



ESTA BULA FOI APROVADA PELA
ANVISA EM:

01/12/2017



124

Anotações





126

Anotações



Fundação Oswaldo Cruz
Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 - Rio de Janeiro, RJ.
CEP: 21040-360
Tel: (21) 3882.7101
email: sac.vacinas@bio.fiocruz.br

Todos os direitos reservados.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – BIO-MANGUINHOS.
Fundação Oswaldo Cruz.
Av. Brasil, 4365 – RJ. CNPJ 33.781.055/0001-35
SAC: (21) 3882-7101. Indústria Brasileira

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

