

MEMENTO TERAPÊUTICO 2026





Ficha catalográfica elaborada pela
SESCO – Seção de Gestão do Conhecimento
Bio-Manguinhos / FIOCRUZ - RJ

I59 Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.

Memento terapêutico 2026 / Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos,
Fundação Oswaldo Cruz. – Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2026.

144 f. : il.

Conteúdo: Inclui bula.

1. Vacina. 2. Vacinação – Basil. 3. Vacinação – Normas. 4. Programa de
Imunização. I. Título.

CDD 614.47

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz | Mario Moreira

Vice-Presidência de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde | Valcler Rangel

Vice-Presidência de Educação, Informação e Comunicação | Marly Cruz

Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas | Alda Maria da Cruz

Vice-presidência de Produção e Inovação em Saúde | Priscila Ferraz Soares

Chefe de gabinete | Rivaldo Venâncio

Diretor de Bio-Manguinhos | Rosane Cuber

Vice-Diretoria de Gestão e Desenvolvimento Institucional | Cintia Nunes

Vice-Diretoria de Inovação | Hugo Defendi

Vice-Diretoria de Operações | Flávio Isidoro

Vice-Diretoria de Produção de Biológicos | Debora Morone

Vice-Diretoria de Qualidade | Monique Collaço

Vice-Diretoria de Reativos para Diagnósticos | Antonio Gomes

Chefe de Gabinete | Ana Paula Cosenza

Coordenadora da Assessoria de Comunicação - ASCOM | Pamela Lang

Texto institucional | Assessoria de Comunicação - ASCOM | Thais Christ

Projeto gráfico e diagramação | Assessoria de Excelência Operacional - ASEOP | Carlos André Accacio Lemos, Ricardo Creton Altino e Wallace Monteiro de Araujo

Ilustrações | Wallace Monteiro de Araujo, Ricardo Creton e Carlos André Accacio Lemos

Fotos | Acervo Bio-Manguinhos e FIOCRUZ

Gerente da Assessoria de Assuntos Regulatórios - ASREG | Sheila Barros Matsuoka

Edição e revisão das bulas | Assessoria de Assuntos Regulatórios - ASREG | Celina Vieira da Cunha Guedes Alvarenga, Cintia Scarpa Rezende, Ivonete Carneiro de Lemos, Monique de Oliveira Cruz e Patrícia Soares Pereira da Silva



vacina febre amarela
(atenuada) | 5 doses

10

vacina febre amarela
(atenuada) | 10 doses

20

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

30

vacina pneumocócica 10-valente
(conjugada) | 1 e 4 doses

40

vacina rotavírus humano G1
P[8] (atenuada) | 1 dose

62

vacina sarampo, caxumba, rubéola
(atenuada) | 10 doses

80

vacina poliomielite 1, 2 e 3
(inativada) | 10 doses

88

vacina meningocócica
ACWY (conjugada) | 1 dose

94

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

130

APRESENTAÇÃO

A Constituição Federal de 1988 afirma que “a saúde é um direito de todos”. Sendo assim, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) atua na garantia desse direito – ampliando o acesso à saúde a todos os cidadãos, além de promover o desenvolvimento social e gerar conhecimento científico e tecnológico voltados para a saúde pública brasileira.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é a unidade da Fiocruz que contribui para a missão da Fundação por meio do desenvolvimento e produção de vacinas, kits para diagnósticos e biofármacos, focando prioritariamente no Sistema Único de Saúde.

Bio-Manguinhos reforça este compromisso ao elaborar um documento de consulta que reúne todas as informações necessárias a respeito de suas vacinas, o Memento Terapêutico. O objetivo deste documento é oferecer ao profissional de saúde orientação e segurança na aplicação dos produtos, possibilitando o uso racional dos imunizantes.

O Memento Terapêutico contempla todas as bulas das vacinas fornecidas por Bio-Manguinhos ao Programa Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde. 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

Criada em 1900, pelo médico sanitarista Oswaldo Cruz, 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).

Por toda a sua atuação, a Fiocruz é reconhecida internacionalmente como referência em ciência e tecnologia na área de saúde pública. Sua sede fica localizada no bairro de Manguinhos, na Zona Norte do Rio de Janeiro, onde estão os prédios históricos do antigo Instituto Soroterápico Federal, além de outras unidades focadas em ensino e pesquisa.

A Fiocruz possui ainda outras unidades regionais e escritórios de representação em 11 estados brasileiros, além de um escritório internacional em Moçambique, na África, a fim de articular, acompanhar e avaliar os programas de cooperação em saúde nos países africanos.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS (BIO-MANGUINHOS)

As competências de Bio-Manguinhos vão além da produção de imunizantes. Na década de 2000, o Instituto 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.

Quando solicitado por agências internacionais das Nações Unidas (OMS, Unicef ou Opas), Bio-Manguinhos também contribui no controle e prevenção de doenças em outros países, principalmente africanos e latinos, enviando doses das vacinas febre amarela e meningocócica ACW, que contribuem com programas de imunização internacionais.

vacina febre amarela (atenuada) | 5 doses

TME0381_002MAN



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

- Cartucho contendo 10 frascos-ampola da vacina com 5 doses cada.
Cartucho contendo 10 ampolas com 2,5 mL de diluente.
- Cartucho contendo 50 frascos-ampola da vacina com 5 doses cada.
Cartucho contendo 50 ampolas com 2,5 mL de diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 mL 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 e gelatina bovina hidrolisada.

Diluente:

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 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 (infiximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustekinumabe, canaquimumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timectomia).
- 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 ou gelatina) 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⁾.

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

Categoria C de risco na gravidez

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

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

Contém sorbitol.

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.

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

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 (de 2 °C a 8 °C) ou em freezer (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 °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 em geladeira ou à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), 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 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

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

As agulhas devem ser adquiridas em conformidade com as diretrizes do Manual de normas e procedimentos para vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

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.

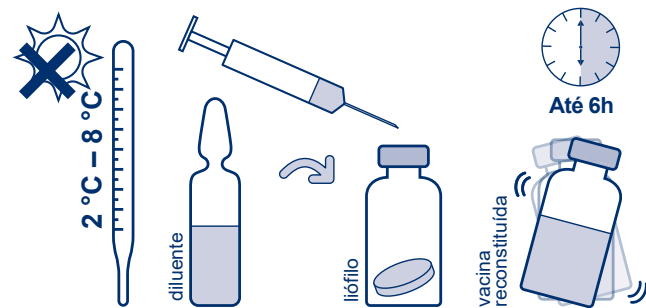
- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 °C e 8 °C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, 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 (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 neutrólicas, 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.

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 respiratórios, 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 gastrointestinais, 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: 1.1063.0002

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

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUI-
NHOS | Fundação Oswaldo Cruz

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

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

Produzido por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes - SP

e/ou

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUI-
NHOS | Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro - RJ

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

31/10/2025

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, 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. 3ª 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. 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/notams-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

TME0380_002MAN



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

- Cartucho contendo 10 frascos-ampola da vacina com 10 doses cada.
Cartucho contendo 10 ampolas com 5,0 mL de diluente.

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 e gelatina bovina hidrolisada.

Diluente:

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 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 (infiximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustekinumabe, canaquimumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timectomia).
- 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 ou gelatina) 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⁾.

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

Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Contém sorbitol.

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.

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

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 (de 2 °C a 8 °C ou em freezer (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 °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 em geladeira ou à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), 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 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

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

As agulhas devem ser adquiridas em conformidade com as diretrizes do Manual de normas e procedimentos para vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

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.

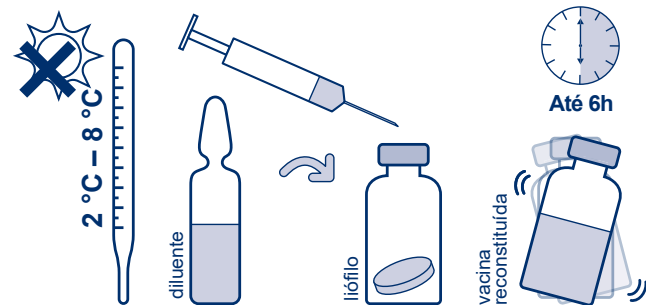
Recomenda-se a revacinação a cada 10 anos. A revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose não é necessária e, por isso, não é recomendada.

- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 °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, 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 (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 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.

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: 1.1063.0002

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

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUI-
NHOS | Fundação Oswaldo Cruz

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

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

Produzido por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes – SP

e/ou

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUI-
NHOS | Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro – RJ

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:	31/10/2025
--	------------

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, 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. 2ª 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. Roperio, 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. *Re-*

vista 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 sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) | 1 dose

TME0101_002MAN



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para reconstituição com diluente

Embalagem com:

Cartucho contendo 12 frascos-ampola da vacina.

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

Cartucho contendo 10 frascos-ampola da vacina.

Cartucho contendo 10 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. 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 de cor esbranquiçada a levemente rosada, sendo parte dele podendo ser amarelada.

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	2º ano	94,9% (97,5%, IC: 92,4; 96,6)	99,5% (97,5%, IC: 97,5; 99,9)
	6º ano (1)	95,0% (95%, IC: 93,6; 96,2)	99,0% (95%, IC: 97,7; 99,6)
	10º 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	2º ano	65,4% (97,5%, IC: 57,2; 72,1)	90,7% (97,5%, IC: 85,9; 93,9)
	6º ano (1)	67,0% (95%, IC: 61,8; 71,4)	90,3% (95%, IC: 86,9; 92,8)
	10º 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	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)
ELISA (150 mUI/mL)				
Caxumba	91,3% (IC: 90,0-92,5)	976,7 (IC: 934,8-1.020,5)	98,8% (IC: 98,2-99,2)	1.564,4 (IC: 1.514,6-1.615,8)
ELISA (231 UI/mL)	95,4% (IC: 94,3-96,3)	147,0 (IC: 138,6-155,8)	99,4% (IC: 98,9-99,7)	478,4 (IC: 455,1-503,0)
Neutralização (1:28)				
Rubéola	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)
ELISA (4 UI/mL)				
Varicela	97,2% (IC: 96,3-99,5)	97,5 (IC: 92,2-103,1)	99,8% (IC: 99,5-100)	2.587,8 (IC: 2.454,0-2.728,9)
IFA* (1:4)	89,4% (IC: 87,8-90,8)	112,0 (93,5-134,0)	99,2% (98,5-99,6)	2403,9 (1962,4-2944,6)
ELISA (50mLU/mL)				

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 anticorpos 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 indivíduos com grave imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida) (ver também Advertências e Precauções).

A **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** é contraindicada em pacientes em uso de terapia imunossupressora atual ou recente uso (incluindo altas doses de corticosteroides, mas não corticosteroides tópicos ou parenterais em baixas doses) (ver o item “Advertências e Precauções”)

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).

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, hipo-

tensão 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.

Devido ao risco potencial de diminuição de resposta vacinal e/ou doenças disseminadas, deve-se considerar o intervalo de tempo entre a vacinação com a **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)** e uso de terapia imunossupressora (ver o item “Contraindicações”).

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.

Encefalite foi relatada durante o uso pós-comercialização de vacinas vivas atenuadas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela, incluindo com vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada). Resultados fatais foram observados, especialmente em pacientes imunocomprometidos (ver seção Contraindicações). Os vacinados ou seus pais devem ser orientados a procurar atendimento médico imediato caso eles ou seus filhos apresentem, após a vacinação, sintomas sugestivos de encefalite, como perda ou redução do nível de consciência, convulsões ou ataxia acompanhados de febre e dor de cabeça.

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.

Em uma revisão de literatura em mais de 3.500 mulheres suscetíveis que estavam, sem saber, nos estágios iniciais da gravidez quando foram vacinadas com uma vacina contendo rubéola, nenhum caso de síndrome da rubéola congênita foi relatado. A vigilância pós-comercialização identificou uma síndrome da rubéola congênita associada a uma cepa da vacina contra rubéola (Wistar RA 27/3) após vacinação inadvertida de uma mulher grávida com a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola.

Danos fetais não foram documentados quando vacinas contra sarampo, caxumba ou varicela foram administradas a mulheres grávidas.

Lactação

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

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

Categoria C de risco na gravidez.

Esta vacina não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Contém sorbitol.

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.

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

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Vacina

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz. Manter nesta embalagem até o final do uso.

Diluyente

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C). Não congelar.

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. A presença de partículas translúcidas relacionadas ao produto pode ser observada após a reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

As agulhas devem ser adquiridas em conformidade com as diretrizes do Manual de normas e procedimentos para vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

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 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. A presença de partículas translúcidas relacionadas ao produto pode ser observada após a reconstituição. Isso é normal e não compromete o desempenho da vacina. A vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto a qualquer material particulado estranho e/ou aparência física anormal antes da administração. No caso de qualquer um ser observado, a vacina não deve ser administrada.

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 (incluindo orquite, epididimite e parotidite), trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, reações alérgicas (incluindo-se as anafiláticas e anafilactoides), encefalite (ver seção Advertências e Precauções), 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)**.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.1063.0143

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal - CRF-RJ nº 3726

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS
| Fundação Oswaldo Cruz

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

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

Produzido por:

GlaxoSmithKline Biologicals

Wavre – Bélgica.

Embalado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos -
BIO-MANGUINHOS | Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro – RJ

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

19/11/2025

vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) | 1 e 4 doses

TME0378_000MAN



I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável para administração intramuscular.

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo:

10 e 12 frascos- ampola x 0,5mL ou

10 e 12 frascos-ampola contendo 4 doses com 0,5mL cada dose

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:

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 1** conjugado com 1,6 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 4** conjugado com 5,1 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 5** conjugado com 1 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 6B** conjugado com 0,8 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 7F** conjugado com 1,1 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 9V** conjugado com 1,4 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 14** conjugado com 1,4 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 18C** conjugado com 8 mcg de toxoide tetânico

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 19F** conjugado com 5 mcg de toxoide diftérico

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 23F** conjugado com 0,6 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*

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

Excipientes apresentação 1 dose: cloreto de sódio, fosfato de alumínio e água para injeção.

Excipientes apresentação 4 doses: cloreto de sódio, 2-fenoxietanol, fosfato de alumínio e água para injetáveis.

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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

1. - Eficácia e efetividade em ensaios clínicos

Em um estudo clínico controlado de fases III/IV, duplo-cego, randomizado por grupos, conduzido na Finlândia Finnish Invasive Pneumococcal trial (FinIP), as crianças foram randomizadas em 4 grupos, de acordo com os dois esquemas de vacinação em bebês [esquema primário de 2 doses (3,e 5 meses de idade) ou 3 doses (3, 4,e 5 meses de idade), seguindo de uma dose de reforço aos 11 meses de idade] com vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (2/3 da coorte) ou com a vacinas a hepatite B ou hepatite A, como controle (1/3 da coorte) . 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 controle (vacina hepatite B) seguidas 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 controle (vacina hepatite A) O acompanhamento médio, da primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva, pneumonia com diagnóstico 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

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

A efetividade 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 efetividade (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 vacinado 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 de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), 18C, 19F e 23F (1 caso em cada um dos agrupamentos de controle). No COMPAS, os sorotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) e 23F (1 caso) foram detectados no grupo controle, além dos sorotipos 6B e 14.

(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 para o esquema 3+1, foi de 100% (IC 95%: 85,6-100,0%, 0 vs. 14 casos) Para o esquema 2+1 foi de 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8%; 2 vs. 14 casos) e a EV independentemente do esquema de vacinação primária foi de 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9%; 2 vs. 14 casos). 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 abaixo:

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	Duas 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 numero 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 d 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) ≥ 40 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 de 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 efetividade vacinal na redução de casos 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 vacinal 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 em estudos clínicos

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 11-valente investigacional (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 11-valente investigacional (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 de vacinação 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.

Em um estudo clínico avaliando portador nasofaríngeo em bebês soropositivos (N = 83) e bebês soronegativos nascidos de mãe soropositivo (N = 101), a exposição ao HIV ou infecção não parece alterar o efeito de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada em relação ao estado de portador de pneumococo quando comparado com o efeito em bebês soronegativos nascidos de mãe soronegativo (N = 100).

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)
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia invasiva ou bacteriemia • Meningite 	81,3% (46,9; 93,4) 87,7% (61,4; 96,1)
DPI devido aos sorotipos individuais ⁽⁴⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • 6B • 14 • 19A 	82,8% (23,8; 96,1) 87,7% (60,8; 96,1) 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 na 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 dados de vigilância 1,5 anos após a introdução de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), com cobertura vacinal acima de 90% para a faixa etária elegível à vacinação foi observada uma diminuição na incidência de DOI por sorotipos vacinais (em grande parte devido à redução do sorotipo 7F) aumento concomitante na incidência de DPI por sorotipos não vacinais levando a uma diminuição global na incidência de DPI na faixa etária alvo em comparação à incidência do 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 mês 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, 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 6A e 19A (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, 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 (incluindo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 meses ou 2-4-6 meses de idade) e após a quarta dose (de reforço) dada pelo menos 6 meses após a última dose primária e a partir de 9 meses de idade em diante. 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.

Esquema primário de duas doses

Nos ensaios clínicos, a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) foi avaliada após a série de vacinação primária de 2 doses de acordo com diferentes esquemas (incluindo 6-14 semanas, 2-4 meses ou 3-5 meses de idade) seguida de uma terceira dose (reforço) administrada pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário e a partir de 9 meses de idade.

No estudo clínico que avaliou a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) em indivíduos primovacinados com 2 doses ou 3 doses em quatro países europeus, não houve diferença significativa entre os dois grupos nas porcentagens de indivíduos com concentração de anticorpos $\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ (ELISA). Observou-se uma porcentagem inferior de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 para os sorotipos 6B, 18C e 23F, bem como o sorotipo 19A (proteção cruzada) nos indivíduos primovacinados com 2 doses. Em ambos os esquemas, a resposta às doses de reforço (booster) foi indicativa da imunização prévia para todos os sorotipos vacinais e para o sorotipo 19A. Após a dose de reforço (aos 11 meses de idade para ambos os esquemas), foram observadas porcentagens inferiores de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 no esquema 2+1 para os sorotipos 5 e 19A.

Embora a relevância clínica dessas observações permaneça desconhecida; A persistência da resposta imunológica foi avaliada no seguimento deste estudo (consulte o subitem ‘Memória imunológica’).

Um esquema primário de 3 doses mostrou maior resposta de anticorpos contra a proteína D em comparação com um esquema primário de 2 doses. No entanto, a relevância clínica desta observação permanece desconhecida.

As consequências clínicas das respostas imunes pós-primárias e pós-reforço mais baixas observadas após o esquema primário de 2 doses não são conhecidas.

Um estudo conduzido na África do Sul, avaliou a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) administrada como uma dose de reforço aos 9 a 10 meses de idade após

a dose primária de 3 doses (às 6, 10 e 14 semanas de idade) ou 2 doses (às 6 e 14 semanas de idade). A dose de reforço induziu aumentos significativos da resposta imune (GMCs e OPA) para todos os sorotipos vacinais e para o sorotipo 19AA (proteção cruzada), indicando imunização com ambos os esquemas primários com de 2 ou 3 doses

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 anamnéticas a proteína D também foram apresentados com os dois esquemas.

3.3 - Imunogenicidade em bebês e crianças não vacinadas ≥ 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.

3.5 - Imunogenicidade em populações especiais

Bebês soropositivos (HIV +/+) e bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-positiva (HIV +/-)

Em um estudo clínico realizado na África do Sul, a imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada adminis-

trada com um esquema de vacinação primária de 3 doses (com 6, 10 e 14 semanas de idade), seguida de uma dose de reforço (entre 9 e 10 meses de idade) foi avaliada em 70 bebês soro-positivos (HIV +/+) (doença assintomática ou leve), 91 bebês soronegativos nascidos de mãe soropositivo (HIV +/-) e 93 bebês soronegativos nascidos de mãe soronegativo (HIV -/-).

Para a maioria dos sorotipos da vacina, comparações entre os grupos não sugeriram qualquer diferença nas respostas imunes pós-primárias entre grupos HIV +/+ e HIV -/- ou grupos HIV +/- e HIV -/-, com exceção da tendência para uma porcentagem menor de indivíduos que atingem títulos OPA ≥ 8 e GMTs de OPA menor para o grupo HIV +/+. A relevância clínica desta resposta pós-primária de OPA menor não é conhecida. Para o sorotipo 19A (proteção cruzada), os resultados não sugeriram qualquer diferença na GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre os grupos.

A dose de reforço de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada em bebês HIV +/+ e HIV +/- induziu aumentos robustos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre cada sorotipo da vacina e o sorotipo 19A indicativo de imunização primária. Para a maioria dos sorotipos da vacina e o sorotipo 19A, comparações entre os grupos não sugeriram qualquer diferença na dose pós-reforço em GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre grupos HIV +/+ e HIV -/- ou grupos HIV +/- e HIV -/-.

Os resultados para a proteína D sugeriram respostas imunes pós-primária e pós-reforço comparáveis entre os grupos.

Crianças com doença falciforme

Um estudo clínico realizado em Burkina Faso avaliou a imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada administrada em 146 crianças com doença falciforme (48 crianças <6 meses de idade receberam a vacinação primária com 8, 12 e 16 semanas de idade, seguida de uma dose de reforço entre 9 e 10 meses de idade, 50 crianças com idade entre 7 e 11 meses e 48 com idade entre 12 e 23 meses iniciaram a vacinação catch-up de acordo com a idade) em comparação com 143 crianças da

mesma idade sem doença falciforme. A resposta imune de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada para cada sorotipo da vacina e para o sorotipo 19A, bem como para a proteína D, parecem não ser influenciada pela doença falciforme.

Crianças com disfunção esplênica

A imunogenicidade e a segurança de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada foram avaliadas em um número limitado de indivíduos com asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica ou deficiência de complemento: 6 indivíduos entre 2 e 5 anos de idade e 40 indivíduos entre 6 a 17 anos de idade (Vacina pneumocócica 10-valente conjugada é indicado até 5 anos de idade). Vacina pneumocócica 10-valente conjugada demonstrou ser imunogênico e não foram observadas novas preocupações de segurança neste estudo.

3.6 - Imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada contendo conservante

Avaliou-se a imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada contendo conservante (2-fenoxietanol) em bebês saudáveis vacinados com 6, 10 e 18 semanas de idade e comparados com os que receberam Vacina pneumocócica 10-valente conjugada sem conservante. Foi demonstrada não inferioridade em termos de GMCs de anticorpos para cada um dos 10 sorotipos de vacina e para o sorotipo 19A. Além disso, as GMT de OPA estavam nas mesmas faixas para ambos os grupos.

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 DPLs 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 quanto 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).

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.

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 desmaios.

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 proteção 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.

Dados de segurança e imunogenicidade estão disponíveis para bebês infectados por HIV, crianças com doença falciforme e crianças com disfunção esplênica (ver item “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”). Não estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada para indivíduos de outros grupos de imunocomprometidos específicos e a vacinação deve ser considerada de maneira individual.

Para crianças com risco elevado de doença pneumocócica (como aquelas com doença falciforme, asplenia, infecção por

HIV, doenças crônicas ou aquelas que possuem outras condições imunocomprometedoras) a série de vacinação de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada deve ser administrada apropriada de acordo com a idade (ver item “Posologia e Modo de Usar”). O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso da vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente, que devem ser administradas de acordo com as recomendações locais nessas crianças. 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.

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.

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.

Frasco 4 doses

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

Após a primeira abertura do frasco com 4 doses, a vacina pode ser armazenada por no máximo 28 dias sob refrigeração (+2 °C e +8 °C).

Caso não seja utilizado dentro dos 28 dias, a vacina deve ser descartada.

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

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

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, e com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade. É recomendada uma dose de reforço (quarta dose) pelo menos seis meses após a última dose da primovacinação e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (ver a seção Efeitos Farmacodinâmicos).

Série primária de duas doses

Alternativamente, quando vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é administrada como parte de um programa de imunização de rotina, pode ser recomendada uma série de três doses, cada uma de 0,5 mL. A primeira dose pode ser administrada logo às seis semanas de idade, com uma segunda dose administrada dois meses depois. É recomendada uma dose de reforço (terceira dose) pelo menos 6 meses após a última dose primária e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (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.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em crianças saudáveis acima de 5 anos de idade não foram estabelecidas.

Populações especiais

Em indivíduos que têm condições subjacentes que predisponham para doença pneumocócica invasiva (como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença falciforme ou disfunção esplênica), Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode ser administrado de acordo com os esquemas acima mencionados (ver os itens “Advertências e Precauções” e “Resultados de Eficácia”).

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

Dados de ensaios clínicos

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 observadas 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 relatadas 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:

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

Muito comuns	$> 1/10$
Comuns	$> 1/100 \text{ e } < 1/10$
Incomuns	$> 1/1.000 \text{ e } < 1/100$
Raras	$> 1/10.000 \text{ e } < 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$

Classe de órgãos de sistema	Frequência	Reações Adversas
Ensaio Clínico		
Distúrbios do sistema imune	Rara	Reações alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica e eczema)
	Muito rara	Angiodema
Distúrbios de metabolismo e nutrição	Muito comum	Perda de apetite
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade
	Incomum	Choro anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
	Rara	Convulsões febris e não febris
Distúrbios vasculares	Muito rara	Doença de Kawasaki
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	Incomum	Apneia em bebês muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) gestação)
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Diarreia, vômito
Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Incomum	Rash
	Rara	Urticaria
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor, rubor, edema no local da injeção e febre retal ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (idade < 2 anos)
	Comum	Reações no local como endurecimento no local da injeção, febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ de 2 a 5 anos de idade).
	Incomum	Reações no local como hematoma no local da injeção, hemorragia, nódulo no local da injeção
As seguintes reações adversas foram adicionalmente relatadas após a vacinação de reforço de séries primárias ou vacinação catch-up:		
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum	Dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade)
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Náusea (de 2 a 5 anos de idade)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Febre retal ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (de 2 a 5 anos de idade)
	Incomum	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.
Dados pós-comercialização		
Distúrbios do sistema imune	Muito rara	Anafilaxia
Distúrbios do sistema nervoso	Rara	Episódios hipotônicos-hiporresponsivos

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.

Populações especiais

A segurança de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada foi avaliada em 83 bebês soropositivos (HIV+/+), 101 bebês soronegativos nascidos de mãe soropositivo (HIV+/-) e 50 bebês com doença falciforme, recebendo vacinação primária. Destes, 76, 96 e 49 bebês, respectivamente, receberam uma dose de reforço. A segurança de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada também foi avaliada em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 7-11 meses de idade, todos eles recebendo a vacinação de reforço, e em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 12-23 meses de idade. Os resultados sugerem reatogenicidade e perfil de segurança comparável entre Vacina pneumocócica 10-valente conjugada e esses grupos de alto risco e crianças saudáveis.

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

10. SUPERDOSE

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

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0130

Farm. 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 – RJ-Brasil
CEP:21.040-900 | CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC: 0800 021 0310 | Indústria Brasileira

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – Saint Amand Les Eaux – França.

Embalado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – Saint Amand Les Eaux – França.
Ou
GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Wavre-Belgica

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/
Fundação Oswaldo Cruz
Rio de Janeiro – RJ- Brasil (Embalagem secundária)

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO PROFISSIONAL

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

17/08/2022

vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) | 1 dose

TME0373_001MAN



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 1,5 mL 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 atingia 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.

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 África	Vacina (n=221)	Placebo (n=111)
10, 14 semanas e 6, 10 e 14 semanas (agrupados)	África 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 assintomáticas ou com sintomas moderados (de acordo com a classificação da OMS) infectadas pelo HIV na África do Sul receberam três doses de Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) ® na forma farmacêutica de pó liofilizado ou placebo às 6, 10 e 14 semanas de idade. Embora a vacinação de Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) seja em duas doses, foram administradas três doses neste estudo porque o número de doses na população africana ainda estava em discussão quando o estudo iniciou. A taxa de soroconversão anti-rotavírus, concentração média geométrica (GMC) e de vacinação foram de 57,1% [IC 95%: 34,0%; 78,2%], 75,5 U/ml [IC 95%: 29,1; 195,7] e 65,2% [IC 95%: 42,7%; 83,6%], respectivamente, no grupo Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) ® (coorte de imunogenicidade de ATP). Não foi observada interferência na resposta imune a nenhum dos antígenos coadministrados (Poliovírus tipos 1, 2 e 3, HBs, tétano, PRP, difteria e Bordetella pertussis) em crianças infectadas pelo HIV. Na Coorte Total Vacinada, o perfil de reatogenicidade e segurança foi semelhante entre os pacientes que receberam Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) ® e os que receberam placebo. Não foram relatados eventos de intussuscepção durante o estudo. A carga viral e o grau de imunossupressão aferido através da contagem absoluta de células CD4+ e do percentual de células CD4+

se mostraram comparáveis entre os dois grupos tanto na triagem quanto quatro meses após a primeira dose da vacina.

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 [22;96]
Cingapura	< 5 anos	136/272	Todas G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]
Taiwan	< 3 anos	184/1623	Todas G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EUA	< 2 anos	85/1062	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 meses		Todas	89 [48;98]
EUA	< 5 anos	74/255	Todas	68 [34;85]
Países de Renda Intermediária				
Bolívia	< 3 anos	300/974	Todas 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		Todas G9P[8]	77 [51;89] 90 [65;97]
Brasil	< 2 anos	115/1481	Todas G1P[8] G2P[4]	72 [44;85] 89 [78;95] 76 [64;84]
Brasil	< 3 anos	249/249	Todas G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]
	3 – 11 meses		Todas G2P[4]	96 [68;99] 95 [66;99]
El Salvador	< 2 anos	251/770	Todas	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	81/286	Todas	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).

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.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72h devem ser considerados ao administrar a série de imunização primária para bebês muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória.

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).

Não se espera que as infecções por HIV assintomáticas ou oligossintomáticas afetem a segurança ou eficácia de vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada).

Um estudo clínico em um número limitado de bebês HIV positivos assintomáticos ou oligossintomáticos não mostrou problemas de segurança aparentes.

A administração de vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) em lactentes com imunodeficiência conhecida ou suspeita deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

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.

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

Atenção: contém 1,073g de sacarose/dose de 1,5mL. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e/ou insuficiência de sacarose-isomaltase.

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.

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

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).

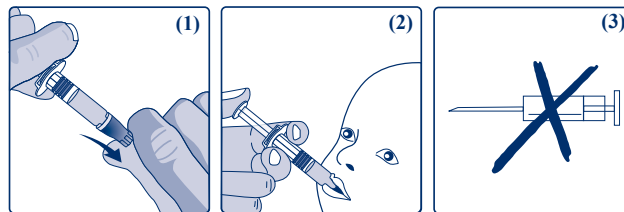
A vacina deve ser administrada por **via oral** sem misturar com outras vacinas ou soluções.

Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou de aparência 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;

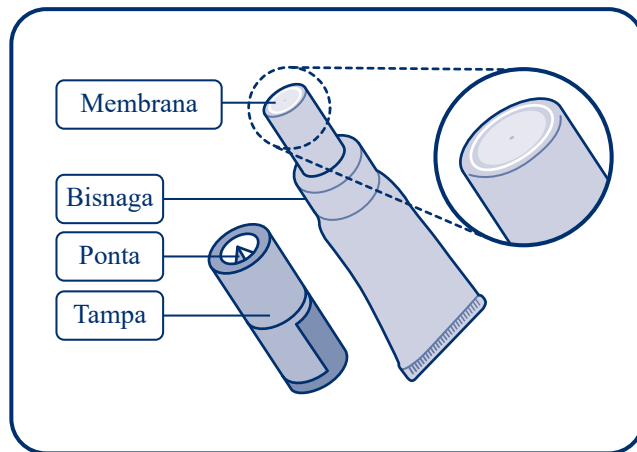
Checar se a bisnaga não sofreu danos ou não foi aberta antes;

Checar se o líquido é límpido e incolor, com ausência de partículas.

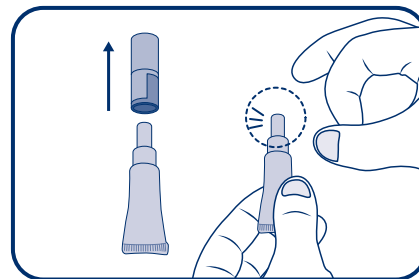
Caso seja notado algo anormal, não utilize a vacina.

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



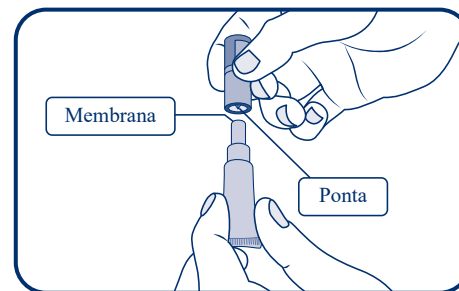
1. Retire a tampa

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;

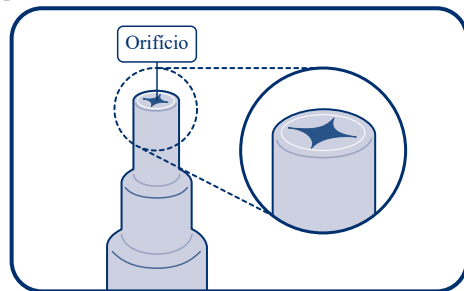
Há uma pequena ponta no interior da parte superior da tampa – no centro;
Vire a tampa de cabeça para baixo.



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 G1 P[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 G1 P[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 G1 P[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 apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48 a 72hs quando se administra a primeira dose em lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.1063.0128

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ nº 3726

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUI-

NHOS/ Fundação Oswaldo Cruz

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

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

Produzido e embalado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO- MANGUI-

NHOS/ Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro – RJ

e/ou

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Wavre – Bélgica

PROIBIDA A VENDA

USO SOB PRESCRIÇÃO



USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

18/11/2025

vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) | 10 doses

TME0372_001MAN



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 0,5mL 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.

Embora não existam dados disponíveis relacionados a eficácia protetora da vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada), a imunogenicidade é aceitável como indicativa de eficácia protetora. No entanto, alguns estudos de campo relatam que a eficácia contra a caxumba pode ser menor que a taxa de soroconversão observada para a caxumba.

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 propagação 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 obtidas 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 mé-

dico, 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.

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

Categoria C de risco na gravidez.

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

Contém sorbitol

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 tuberculínicos não devem ser realizados dentro desse período após a vacinação.

Estudos clínicos demonstraram que a vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) pode ser administrada simultaneamente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: vacina hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib), vacina difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa), vacina antígeno reduzido contra difteria, tétano e pertussis (acelular) (dTpa), vacina *Haemophilus influenzae* B (Hib), vacina poliomielite 1, 2, 3 (inativada) (IPV), vacina hepatite B (HBV), vacina hepatite A (HAV), vacina meningocócica B (MenB), vacina meningocócica C (conjugada) (MenC), vacina meningocócica ACWY (conjugada), vacina varicela e vacina pneumocócica (conjugada) (PCV).

Adicionalmente, geralmente se aceita que a vacina combinada contra essas 3 doenças seja administrada simultaneamente à vacina oral contra a pólio (OPV), às vacinas de célula inteira contra difteria, tétano e pertussis (DTPw).

Se a vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) for administrada simultaneamente à outra vacina injetável, a aplicação deve sempre ser feita em local 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.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vacina

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

Diluyente

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C). Não congelar.

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

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

As agulhas devem ser adquiridas em conformidade com as diretrizes do Manual de normas e procedimentos para vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

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 $\geq 38^\circ\text{C}$ (retal) ou $\geq 37,5^\circ\text{C}$ (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 incidên-

cia de outras reações adversas, relacionadas acima, foi similar para as duas vacinas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigi-Med, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.1063.0106.001-1

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal - CRF-RJ nº 3726

Registrado e Produzido por:

Fundação Oswaldo Cruz - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – RJ

CNPJ 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

18/11/2025

vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) | 10 doses

(TME0379_001MAN)



vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável

Cartucho contendo 10 frascos-ampola com 10 doses de 0,5mL.

A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR** ou **VIA SUBCUTÂNEA**

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5mL da vacina contém:

Poliovírus inativados do tipo 1¹.....29 unidades de D-antígeno*

Poliovírus inativados do tipo 2¹.....7 unidades de D-antígeno*

Poliovírus inativados do tipo 3¹.....26 unidades de D-antígeno*

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

¹ Cultivados em células Vero

Excipientes: 2-fenoxietanol, formaldeído, meio Hanks 199, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

A vacina também pode conter traços indetectáveis de neomicina, estreptomicina e polimixina B, que são utilizados durante a sua produção.

Os três tipos de poliovírus são cultivados em células VERO.

Esta vacina está em conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia e Organização Mundial da Saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** é indicada para a imunização ativa contra a poliomielite em bebês, crianças e adultos como vacinação primária ou como dose de reforço.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um mês após a vacinação primária (3 doses), os níveis de soroproteção foram de 100% para os poliovírus vacinais tipos 1 e 3 e de 99% a 100% para o tipo 2.

Em crianças, uma dose de reforço (4ª dose) leva a um aumento que pode atingir níveis de soroproteção de aproximadamente 100% nos títulos de anticorpos. De quatro a cinco anos depois da dose de reforço, 94 a 99% dos pacientes possuíam títulos protetores para todos os tipos de poliovírus.

Em adultos, uma injeção de reforço é seguida de uma resposta anamnésica.

A imunidade permanece por pelo menos 5 anos após o primeiro reforço.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A poliomielite é uma doença que pode ser causada por 3 diferentes tipos de vírus RNA não encapsulados (poliovírus Tipo 1, 2 e 3) pertencente à família *Picornaviridae*, que não apresentam imunidade cruzada.

A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** consiste de uma solução contendo três tipos de poliovírus: Tipo 1 (Mahoney), Tipo 2 (MEF-1) e Tipo 3 (Saukett). Os vírus são cultivados em células VERO, uma linhagem contínua de células de rim de macaco verde africano, as quais foram adaptadas para cultivo em grande escala a partir da técnica de microcarreadores. Após o crescimento em cultura de células, os vírus são concentrados, purificados e inativados com formaldeído. A utilização da técnica de microcarreadores e os aperfeiçoamentos na purificação,

concentração e padronização dos poliovírus resultaram numa vacina mais potente e consistentemente mais imunogênica, a qual induz uma boa resposta de anticorpos com a administração de poucas doses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, inclusive à neomicina, à estreptomina e à polimixina B, uma vez que a vacina pode conter traços destes antibióticos, ou reações graves após a administração prévia desta vacina ou de outra vacina que contenha as mesmas substâncias.
- A vacinação deve ser postergada em caso de febre ou doença aguda, uma vez que os sintomas da doença podem ser confundidos com eventuais eventos adversos da vacina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 semanas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A resposta à **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** pode ser reduzida se a pessoa estiver fazendo o uso de algum tratamento imunossupressor ou se o paciente tiver alguma imunodeficiência. Nestes casos, recomenda-se o adiamento da vacinação até o final do tratamento ou da doença. Entretanto, em pacientes com imunodeficiências crônicas, como por exemplo, em pacientes com HIV, a vacinação é recomendada mesmo que a resposta a essa vacina seja limitada.

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

A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** não deve ser administrada intravenosamente. No momento da aplicação assegure que a agulha não penetrou nenhum vaso sanguíneo.

Como toda vacina injetável, a **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** deve ser administrada com cuidado em pacientes com trombocitopenia, ou problemas de coagulação, uma vez que pode haver sangramento nesses pacientes.

Antes da injeção da **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** o responsável pela administração precisa tomar todas as precauções conhecidas para prevenção de reações alérgicas e outras. O cuidado médico apropriado deve estar de prontidão na aplicação de todas as vacinas caso haja, apesar de raro, evento anafilático.

A síncope pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção da agulha. Procedimentos devem ser implementados para prevenir quedas e lesões e para controlar a síncope.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitoramento da respiração de 24 a 72 horas devem ser considerados após a administração da vacina para imunização primária de bebês prematuros (nascidos com 28 semanas ou menos) e principalmente para aqueles com histórico de imaturidade respiratória. Como os benefícios da vacina para esse grupo são altos a vacinação não deve ser adiada e nem evitada.

• Uso na gravidez e lactação:

Não existem informações suficientes para o uso da **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** em mulheres grávidas. Estudos em animais são insuficientes com relação aos efeitos em grávidas, desenvolvimento embrionário e fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. O risco potencial não é conhecido. A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** pode ser administrada em gestantes se realmente necessário.

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

A vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) pode ser utilizada durante a amamentação.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** pode ser administrada durante a mesma sessão de vacinação com outras vacinas. Em caso de administração concomitante, devem ser utilizados diferentes agulhas e locais de injeção separados.

Exceto em casos de terapias imunossupressivas, não foi documentada nenhuma interação clínica com outros tratamentos ou produtos biológicos.

Se a vacina for usada em uma pessoa com produção de anticorpos deficiente, seja por defeito genético, imunodeficiência ou terapias imunossupressoras a resposta imune pode não ser obtida.

Não foi estudada a interferência da **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** com exames laboratoriais e testes diagnósticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** deve ser armazenada e transportada entre +2 °C e +8 °C. Não deve ser colocada no congelador ou “freezer”; o congelamento é estritamente contraindicado.

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração e não aberta, o prazo de validade da **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** é de 36 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês.

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.

Depois de aberto, desde que mantida a temperatura de +2 °C a +8 °C entre as aplicações e as condições assépticas, pode ser utilizado em até 28 dias.

A vacina apresenta-se como uma suspensão injetável límpida e sem cor.

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 via de administração preferencial é a intramuscular, entretanto a via subcutânea também pode ser usada.

O local de aplicação preferencial para injeção intramuscular em bebês é o aspecto médio-lateral da coxa, e para crianças, adolescentes e adultos o músculo deltoide.

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS

Dosagem:

• Em bebês, lactentes e crianças:

- A partir dos 2 meses de idade, três injeções sucessivas de 0,5 mL da **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** devem ser administradas com um intervalo de um ou dois meses, de acordo com as recomendações em vigor.
- Crianças a partir de 6 semanas: a vacina deve ser administrada na sexta semana, décima semana e décima quarta semana de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde
- Crianças no segundo ano de vida: uma quarta dose (primeira dose de reforço) é administrada um ano após a terceira dose da vacinação primária.
- Um reforço de dose deve ser administrado a cada 5 anos para crianças e adolescentes.

• Em adultos:

- Adultos não imunizados: duas injeções sucessivas de 0,5 mL devem ser administradas com intervalo de um ou, preferencialmente, dois meses.
- Adultos: uma terceira dose (primeira dose de reforço) deve ser administrada de 8 a 12 meses após a segunda dose da vacinação primária.
- Um reforço de dose deve ser administrado a cada 10 anos para adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos apresentados nesta seção são listados usando a terminologia MedDRA (sistema de classes de órgãos e termos). Dentro de cada sistema de classe de órgãos, os eventos adversos são categorizados sob grupos de frequência (as reações mais frequentes são apresentadas primeiro), utilizando a convenção seguinte:

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Raro:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito raro	< 0,01%
Desconhecido	Não pode ser estimado a partir dados disponíveis

• Reações Adversas observadas durante os Estudos Clínicos

A reatogenicidade local foi avaliada por dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados envolvendo um total de 395 pacientes. Reações no local de injeção eram relatadas incomumente a muito comumente:

- Vermelhidão: em 0,7% a 2,4% dos pacientes de cada estudo;
- Dor: em 0,7% a 34% dos pacientes de cada estudo;
- Enduração: em 0,4% dos pacientes.

A incidência e gravidade das reações locais podem ser afetadas pelo local de aplicação, via e método de administração e pelo número de injeções prévias.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, fase III envolvendo 205 crianças, casos de febre maior que 38,1° C foram comumente ou muito comumente reportados (em 10% das crianças após a primeira dose, em 18% das crianças após a segunda dose e em 7% das crianças após a terceira dose).

Em um estudo multicêntrico, randomizado, fase III envolvendo 324 crianças foi concluído que a **vacina poliomielite 1, 2 e 3**

(**inativada**) combinada ou associada a vacinas DTP (Difteria, Tétano, Pertussis) foi tão bem tolerada quanto à administração de vacinas DTP (Difteria, Tétano, Pertussis) sozinhas.

• Reações adversas Pós-Comercialização:

Com base em notificação espontânea, os seguintes eventos adversos também foram reportados após o uso comercial. Estes eventos foram muito raramente notificados, contudo não podem ser calculadas com precisão as taxas de incidência exatas. A sua frequência é qualificada como “Desconhecida”.

O perfil de segurança da **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** não difere significativamente entre diferentes grupos etários, tendo em conta as taxas de notificação relativas e o fato de que alguns eventos adversos são específicos de um grupo etário (como convulsão em bebês e crianças ou mialgia/artralgia em adolescentes e adultos). Em adição, a **vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)** raramente é administrada isoladamente. As frequências não podem ser estimadas com certeza a partir dos dados disponíveis.

Os eventos adversos mais frequentemente reportados são reações locais e febre (respectivamente cerca de 20% e 10% dos eventos adversos reportados).

• Desordem de sistema circulatório e linfático:

- Linfadenopatia

• Desordens gerais e condições do local de administração:

- Reações no local de injeção tais como edema, dor, *rash*, ou enduração podem ocorrer nas 48 horas após a vacinação e persistir por um ou dois dias.
- Febre leve transitória entre 24 e 48 horas após a injeção.

• Desordens do Sistema imunológico:

- Reações de hipersensibilidade tipo I a um componente da vacina, como por exemplo, reações alérgicas, reação anafilática e choque anafilático.

• Desordens músculo-esqueléticas:

- Mialgia e artralgia leve e transitória alguns dias após a vacinação.

• Desordens do sistema neurológico:

- Convulsões de curta duração, convulsões febris alguns dias após a vacinação.
- Dores de cabeça.
- Parestesia leve e transitória (principalmente nos membros) em até duas semanas após a vacinação

• Desordens Psiquiátricas:

Dentro das primeiras horas ou dias após a vacinação e rapidamente resolvida:

- Agitação
- Sonolência
- Irritabilidade

• Desordens da pele

- *Rash*
- Urticária

Apneia em bebês muito prematuros (nascidas com 28 semanas ou menos de gestação).

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigi-Med, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há estudos específicos sobre este assunto. Entretanto, no caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o SAC para que o devido acompanhamento possa ser dado.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0144.001-9

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal - CRF-RJ nº 3726

Importado e Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUI-NHOS/ Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: 0800 021 0310

Produzido e Embalado por:

Sanofi Winthrop Industrie
Marcy l'Etoile – França
Ou
Sanofi Winthrop Industrie
Val de Reuil - França

USO SOB PRESCRIÇÃO**PROIBIDA A VENDA****USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

07/08/2025



vacina meningocócica ACWY (conjugada) | 1 dose

TME0466_002MAN



I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÃO

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é apresentada sob a forma de solução injetável e está disponível em embalagem com: - 1, 10 e 12 frascos-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo dos sorogrupos A, C, W-135 e Y, sob a forma de uma solução límpida e incolor.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....	10 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 a 33,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico C.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 a 12,5 mcg
Oligossacarídeo meningocócico W-135.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 a 8,3mcg
Oligossacarídeo meningocócico Y.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 a 10 mcg
Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.	

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é indicada para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva. A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNOGENICIDADE

A eficácia de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi inferida a partir da medida da produção de anticorpos anticapsulares sorogrupo específicos com base na atividade bactericida. O poder bactericida do soro (SBA) foi medido utilizando soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). O hSBA foi o correlato original de proteção contra doença meningocócica.

A imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados ativamente, que incluíram indivíduos com idades entre 2 meses e 65 anos de idade.

Resposta imunológica após uma série de 4 doses em lactentes (de 2 a 16 meses de idade)

O desfecho pré-especificado para a imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável em crianças que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade foi a proporção de indivíduos que alcançaram um título de hSBA $\geq 1:8$, com o limite inferior do IC de 95% bilateral para a estimativa de ponto ser $\geq 80\%$ dos vacinados para o sorogrupo A, e $\geq 85\%$ dos vacinados para os sorogrupos C, W-135 e Y, um mês após a última dose. A

imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável em lactentes foi avaliada em dois estudos pivotais, randomizados, controlados, multicêntricos, que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade e indivíduos que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 16 meses de idade.

Em dois ensaios pivotais principais foram cumpridos os critérios pré-especificados de imunogenicidade para todos os quatro sorogrupos A, C, W-135 e Y, 1 mês após completar a série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses (Tabela 1).

Tabela 1: Resposta de anticorpo bactericida após a administração de Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável na rotina de vacinação pediátrica aos 2, 4, 6 e 12 ou 16 meses de idade

Sorogrupo		2, 4, 6 e 12 meses de idade				2, 4, 6 e 16 meses de idade	
		Estudo V59P14 – indivíduos nos Estados Unidos		Estudo V59_33		Estudo V59P14 – indivíduos na América Latina	
		Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose
A		N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120
	% \geq 1:8	67	94	76	89	89	95
	IC de 95%	(61, 74)	(87*, 98)	(69, 81)	(83*, 93)	(85, 93)	(89, 98)
	GMT	13	77	21	54	43	146
C		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
	% \geq 1:8	97	98	94	95	97	98
	IC de 95%	(93, 99)	(92*, 100)	(90, 97)	(90*, 98)	(94, 99)	(94, 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283
W-135		N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112
	% \geq 1:8	96	100	98	97	98	100
	IC de 95%	(93, 99)	(96*, 100)	(95, 99)	(93*, 99)	(96,100)	(97, 100)
	GMT	100	416	79	215	182	727
Y		N = 182	N = 84	N=188	N=153	N=263	N=109
	% \geq 1:8	96	100	94	96	98	99
	IC de 95%	(92, 98)	(96*, 100)	(89, 97)	(92*, 99)	(96, 99)	(95, 100)
	GMT	73	95	51	185	125	590
	IC de 95%	(62, 86)	(269, 580)	(43, 61)	(148, 233)	(107, 146)	(463, 751)

* Os critérios pré-especificados para adequação da resposta imune encontrados foram (Estudo V59P14, coorte dos Estados Unidos: limite inferior (LI) do IC de 95%) \geq 80% para o sorogrupo A e, \geq 85% para os sorogrupos C, W-135, e Y; Estudo V59_33: LI do IC de 95% \geq 80% para o sorogrupo A e \geq 85% para os sorogrupos C, W e Y. Teste Soro Bactericida utilizando complemento humano como fonte exógena (hSBA).

% \geq 1:8 = proporção de indivíduos com hSBA \geq 1:8 contra um determinado sorogrupo; IC = intervalo de confiança; GMT = título geométrico médio de anticorpos; N = número de lactentes elegíveis para inclusão na análise por protocolo de imunogenicidade, os quais obtiveram resultados sorológicos avaliados e disponíveis após a 3ª e 4ª doses.

Em um estudo separado conduzido no Canadá com 90 crianças que receberam a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável concomitantemente com o toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, pólio inativado tipos 1, 2 e 3, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), e vacina pneumocócica heptavalente (conjugada), a porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foi de 49% para o sorogrupo A, 89% para o sorogrupo C, 92% para o sorogrupo W-135 e 86% para o sorogrupo Y, 1 mês após a segunda dose da série de imunização em lactentes (doses administradas aos 2 e 4 meses de idade).

Resposta imunológica seguindo o esquema de 3 doses em crianças (2 a 12 meses de idade)

No estudo V59_36, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade ou 3 doses aos 2, 4 e 12 meses de idade. Um mês após a segunda dose (5 meses de idade), foram vistos aumentos substanciais nas respostas imunes a todos os 4 sorogrupos. A série de 3 doses mostrou ser não inferior à série de 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y no 1º mês após a dose aos 12 meses de idade.

Os GMT de hSBA aos 13 meses também foram similares entre os grupos de 3 doses e 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y (Tabela 2). A não inferioridade do sorogrupo A não foi avaliada.

Tabela 2: Respostas de anticorpos bactericidas seguindo esquema de 3 doses (2, 4 e 12 meses) e 4 doses de Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em crianças com vacinas pediátricas de rotina

Sorogrupo	Porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$				hSBA GMTs			
	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) 3 doses		Vacina meningocócica ACWY (conjugada) 4 doses		Vacina meningocócica ACWY (conjugada) 3 doses		Vacina meningocócica ACWY (conjugada) 4 doses	
	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses
A	N=157	N=146	N=157	N=141	N=157	N=146	N=157	N=141
	43 (35, 51)	88 (82, 93)	84 (77, 89)	96 (91, 98)	7.09 (5,62, 8,94)	59 (45, 77)	28 (23, 35)	94 (76, 117)
C	N=170	N=160	N=176	N=152	N=170	N=160	N=176	N=152
	86 (80, 91)	95* (90, 98)	95 (91, 98)	99 (95, 100)	50 (39, 64)	124 (99, 156)	86 (70, 104)	160 (130, 198)
W-135	N=162	N=153	N=162	N=138	N=162	N=153	N=162	N=138
	86 (80, 91)	99* (96, 100)	99 (96, 100)	99 (96, 100)	55 (42, 71)	248 (202, 303)	90 (77, 104)	244 (195, 305)
Y	N=152	N=154	N=163	N=146	N=152	N=154	N=163	N=146
	67 (59, 75)	100* (98, 100)	94 (90, 97)	99 (96, 100)	20 (15, 26)	212 (175, 258)	52 (43, 64)	254 (203, 318)

* Critério de não-inferioridade alcançado (limite inferior do IC de 95% > - 10% para os diferentes grupos da vacina (série de 3 doses menos série de 4 doses).

No estudo V59P14, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 3 doses aos 2, 6 e 12 meses de idade ou 4 doses aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade e foram avaliadas para resposta imune aos 7 meses de idade. Entre os 284 lactentes que receberam doses aos 2 e 6 meses, 74%, 94%, 99%, 97% apresentaram hSBA $\geq 1:8$ contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, em comparação com 89%, 97%, 98% e 98% dos 277 lactentes que receberam doses aos 2, 4 e 6 meses. Os critérios de não inferioridade pré-especificados para os sorogrupos C, W-135 e Y foram alcançados.

Resposta imunológica seguindo esquema de 2 doses em crianças de 6 meses a 23 meses de idade

A imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi avaliada em crianças, que não receberam as 4 doses da série, mas receberam duas doses da série. Entre os 386 indivíduos incluídos na análise por protocolo, após administração da vacina **meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável aos 7-9 meses e aos 12 meses, as proporções de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram respectivamente: 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100) e 96% (93-99).

Uma segunda dose da série foi também examinada em um estudo com crianças latino-americanas que receberam a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável aos 12 e 16 meses de idade. Dentre os 106 indivíduos incluídos na análise por protocolo, as proporções de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram, respectivamente, de 97% (92-99), 100% (96-100), 100% (96-100) e 100% (96-100).

Em um estudo de fase 3, randomizado controlado, aproximadamente 600 lactentes saudáveis e crianças na Alemanha e na Austrália foram randomizados em três grupos: aqueles que receberam duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 6 e 12 meses de idade ou dose única da vacina meningo-

cócica ACWY (conjugada) aos 12 meses de idade, ou dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade. A não-inferioridade de 1 dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) *versus* uma dose da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), em termos de percentagem de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para o sorogrupo C, não foi alcançada; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta (83% *versus* 92%) após uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada). Uma análise *ad hoc*, levando em consideração os títulos de pré-vacinação também foi realizada, onde foi demonstrado que a resposta sérica, após dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi comparável à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) em crianças de 12 meses de idade. Além disso, o esquema recomendado de duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) induziu respostas imunes mais elevadas do que a dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade.

Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após série de vacinação primária de 4 doses ou 2 doses em lactentes e crianças (2 meses a 23 meses de idade)

A persistência de anticorpos aos 40 e 60 meses de idade após a vacinação primária quer com quatro doses no primeiro ano de vida ou duas doses no segundo ano de vida foi avaliada no estudo de extensão V59P14E1. Um nível substancial de persistência de anticorpos contra os sorogrupos W e Y foi observado, com as percentagens de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ depois de uma série primária de quatro doses para lactentes ou de duas doses no segundo ano de vida, maior do que o controle *naïve* (sem exposição prévia) em ambos os momentos. GMTs de hSBA também foram elevados em ambos os grupos de indivíduos vacinados, em comparação com controles *naïve* em ambos os momentos. Para os sorogrupos A e C, os níveis de anticorpos foram mais elevados do que os dos controles *naïve* para os indivíduos que tinham recebido duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada)

no segundo ano de vida no estudo principal tanto aos 40 quanto aos 60 meses de idade. Entre os indivíduos que receberam a série de imunização de 4 doses para lactentes no estudo principal, os títulos de anticorpos aos 40 meses de idade foram maiores do que os dos controles *naive*, mas mais baixos do que os de indivíduos que receberam duas doses no segundo ano de vida. No entanto, aos 60 meses de idade, os níveis de anticorpos contra os sorogrupos A

e C foram, em geral, ligeiramente maiores do que os dos controles *naive* para os que receberam quatro doses primárias da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (Tabela 3).
 Não há dados sobre persistência de anticorpos a longo prazo depois de uma série de três doses e há dados muito limitados após uma única dose administrada em crianças de 2 a 23 meses de idade.

Tabela 3: Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após a série de vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em lactentes e crianças (2 a 23 meses de idade)

Vacinação primária de 2 a 23 meses de idade								
Série de 4 doses (2, 4, 6 e 12/13 meses de idade)					Série de 2 doses (12/13 e 15)			
Tempo de persistência	40 meses		60 meses		40 meses		60 meses	
Sorogrupo	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=121	N=121	N=122	N=122	N=48	N=48	N=48	N=48
	9 (5, 16)	2,44 (1,95, 3,07)	6 (2, 11)	2,22 (1,82, 2,71)	31 (19, 46)	4,19 (3,04, 5,78)	25 (14, 40)	3,53 (3,65, 477)
C	N=121	N=121	N=122	N=122	N=47	N=47	N=48	N=48
	29 (31, 38)	5,55 (4,09, 7,55)	26 (19, 35)	5,23 (3,95, 6,93)	55 (40, 70)	12 (7,43, 20)	54 (39, 69)	13 (8,34, 21)
W-135	N=118	N=118	N=120	N=120	N=46	N=46	N=47	N=47
	74 (65, 81)	23 (17 - 31)	69 (59, 77)	17 (13, 22)	85 (71, 94)	40 (25, 63)	81 (67, 91)	24 (15, 37)
Y	N=119	N=119	N=121	N=121	N=47	N=47	N=48	N=48
	63 (54, 72)	15 (11, 21)	56 (47, 65)	11 (8,39, 15)	79 (64, 89)	28 (17, 45)	73 (58, 85)	16 (10, 25)

Imunogenicidade em crianças (2 a 10 anos de idade)

No estudo pivotal V59P20, a imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina meningocócica A, C, W-135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D); 1170 crianças foram vacinadas com a vacina **meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável e 1161 receberam a vacina comparadora nas populações por protocolo. Nos dois estudos de suporte, V59P8 e V59P10, a imunogenicidade da **vacina**

meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

No estudo pivotal, randomizado, observador cego, V59P20, onde os participantes foram divididos por idade (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a imunogenicidade de uma única dose da vacina **meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável um mês após a vacinação foi comparada à dose da vacina MenACWY-D. Em ambos os grupos etários, a não inferioridade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável em relação à vacina MenACWY-D, para a proporção de indivíduos com sororesposta e percentual de indivíduos com $\text{hSBA} \geq 1:8$, foi demonstrada para os sorogrupos C, W-135 e Y, mas não para o sorogrupo A. Para ambos os grupos etários (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a resposta imune conforme mensurada pelo hSBA GMTs foi não inferior para todos os sorogrupos (Tabela 4). Além disso, a porcentagem de indivíduos com uma resposta sorológica, a porcentagem de indivíduos com $\text{hSBA} \geq 1:8$ e os níveis de GMT foram estatisticamente maiores entre os receptores do Menveo para os serogrupos W-135 e Y. Os níveis de GMT também foram estatisticamente maiores entre os receptores do **Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável para o sorogrupo C.

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e para a vacina MenACWY-D um mês após a vacinação de indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogruppo	2-5 anos de idade			6-10 anos de idade			2-10 anos de idade		
	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) - MenACWY-D) ou razão de GMT (Vacina meningocócica ACWY (conjugada)/ MenACWY-D) (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) - MenACWY-D) ou razão de GMT (Vacina meningocócica ACWY (conjugada)/ MenACWY-D) (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) - MenACWY-D) ou razão de GMT (Vacina meningocócica ACWY (conjugada)/ MenACWY-D) (IC de 95%)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
% Sororesposta ‡	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10,0, -0.3)	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)	74 (71, 76)	80 (77, 82)	-6* (-9, -2)
% ≥ 1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)	75 (72, 77)	80 (78, 83)	-6* (-9, -3)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1,04* (0,86, 1,27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1,01* (0,83, 1,24)	30 (27, 34)	29 (26, 33)	1,03* (0,89 - 1,18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
% Sororesposta ‡	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 * (-2, 9)	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6* (0, 11)	61 (58, 64)	57 (54, 60)	5* § (1, 9)
% ≥ 1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4* (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3* (-2, 8)	72 (70, 75)	68 (66, 71)	4* (0, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1,33* § (1,11, 1,6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1,36* § (1,06, 1,73)	23 (21, 27)	17 (15, 20)	1,34* § (1,15, 1,56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
% Sororesposta ‡	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 * § (9, 19)	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13* § (7, 18)	65 (62, 67)	51 (48, 54)	13* § (9, 17)
% ≥ 1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15* § (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7* § (3, 11)	90 (88, 92)	79 (77, 81)	11* § (8, 14)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2,02* § (1,71, 2,39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1,72* § (1,44, 2,06)	49 (44, 54)	26 (23, 29)	1,87* § (1,65, 2,12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
% Sororesposta ‡	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 * § (16, 27)	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19* § (13, 24)	62 (60, 65)	42 (40, 45)	20* § (16, 24)
% ≥ 1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19* § (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16* § (11, 21)	77 (75, 80)	60 (57, 63)	18* § (14, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8,68, 12)	2,36* § (1,95, 2,85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2,41* § (1,95, 2,97)	29 (25, 32)	12 (11, 14)	2,37* § (2,06, 2,73)

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação para indivíduos com um hSBA $< 1:4$ pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [**Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D] e $> 0,5$ para razão de GMTs [**Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> 0\%$ para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

No mesmo estudo, grupos separados de crianças, com idade de 2 a 5 anos (N=297) na população por protocolo foram imunizadas com duas doses da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável, com intervalos de 2 meses. As taxas de sororesposta observadas (com IC de 95%) 1 mês após a segunda dose foram: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92) e 95% (91-97) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. As proporções de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%) foram de 91% (88-94), 99% (97-100), 99% (98-100) e 98% (95-99) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Os hSBA GMTs (IC de 95%) para este grupo foram de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157) e 102 (82-126) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

Em outro estudo randomizado, observador cego (V59P8), crianças norte-americanas foram imunizadas com uma única dose da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=284) ou da vacina MenACWY-PS (N=285). Em crianças com 2 - 10 anos de idade, bem como em cada grupo etário separado (2 - 5 e 6 - 10 anos de idade), a resposta imune medida através da porcentagem de indivíduos com sororesposta, hSBA $\geq 1:8$ e GMTs foi não inferior à vacina comparadora MenACWY-PS (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e para a vacina MenACWY-PS, 1 mês e 12 meses após a vacinação dos indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogruppo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) / MenACWY-PS) (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Vacina meningocócica ACWY (conjugada) / MenACWY-PS) (IC de 95%)
	1 mês após vacinação			12 meses após vacinação		
A	N=280	N=281		N=253	N=238	
Sororesposta ‡	79 (74, 84)	37 (31, 43)	43 *§ (35, 50)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	79 (74, 84)	37 (31, 43)	42 *§ (35, 49)	23 (18, 29)	13 (9, 18)	10 *§ (3, 17)
GMT	36 (30, 44)	6.31 (5,21, 7,64)	5.74 (4,38, 7,53)	3.88 (3,39, 4,44)	3 (2,61, 3,44)	1.29 *§ (1,07, 1,57)
C	N=281	N=283		N=252	N=240	
Sororesposta ‡	64 (59, 70)	43 (38, 49)	21*§ (13, 29)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	73 (68, 78)	54 (48, 60)	19 *§ (11, 27)	53 (47, 59)	44 (38, 51)	9 * (0, 18)
GMT	26 (21, 34)	15 (12, 20)	1,71*§ (1,22, 2,40)	11 (8,64, 13)	9,02 (7,23, 11)	1,19* (0,87, 1,62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Sororesposta ‡	67 (61, 72)	31 (26, 37)	35 *§ (28, 43)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	92 (88, 95)	66 (60, 71)	26 *§ (20, 33)	90 (86, 94)	45 (38, 51)	46 *§ (38, 53)
GMT	60 (50, 71)	14 (12, 17)	4,26*§ (3,35, 5,43)	42 (35, 50)	7,57 (6,33, 9,07)	5,56 *§ (4,32, 7,15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Sororesposta ‡	75 (70, 80)	38 (32, 44)	37 *§ (30, 45)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	88 (83, 91)	53 (47, 59)	34*§ (27, 41)	77 (71, 82)	32 (26, 38)	45 *§ (37, 53)
GMT	54 (44, 66)	11 (9,29, 14)	4,70 *§ (3,49, 6,31)	27 (22, 33)	5,29 (4,34, 6,45)	5,12 *§ (3,88, 6,76)

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA <1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável/MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs). | n/a = não aplicável

Em um estudo randomizado, observador cego (V59P10) conduzido na Argentina, crianças foram imunizadas com uma única dose da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=949) ou da vacina MenACWY-PS (N=551).

A imunogenicidade foi avaliada em um conjunto de 150 indivíduos em cada grupo da vacina. A resposta imune observada nas crianças de 2 - 10 anos de idade foi muito similar àquela observada no estudo V59P8 apresentado acima: a resposta imune da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação, conforme medida pelo percentual de indivíduos com sororesposta, hSBA \geq 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina MenACWY-PS.

Persistência da resposta imune e resposta de reforço em crianças (2-10 anos de idade)

A persistência da resposta imune um ano após a vacinação primária com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** foi avaliada no estudo V59P8. Um ano após a vacinação, a resposta imune de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** continuou a ser estatisticamente maior do que a ACWY-PS para os sorogrupos A, W-135 e Y, medido através da porcentagem de indivíduos com hSBA \geq 1:8 e GMTs. **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foi inferior nestes parâmetros para o sorogrupo C (Tabela 5).

A persistência de anticorpos 5 anos após a vacinação primária foi avaliada no estudo de extensão V59P20E1. Houve persistência substancial de anticorpos contra os sorogrupos C, W e Y, sendo que as porcentagens de indivíduos com hSBA \geq 1:8 foram 32% e 56% contra o sorogrupo C nos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente; 74 % e 80% contra o sorogrupo W e, 48% e 53% contra o sorogrupo Y. GMTs foram respectivamente 6,5 e 12 para o sorogrupo C, 19 e 26 para o sorogrupo W e 8,13 e 10 para o sorogrupo Y. Para o sorogrupo A, 14% e 22% dos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente, apresentaram hSBA \geq 1:8 (GMTs 2,95 e

3,73). Os níveis para todos os sorogrupos foram superiores aos observados em crianças não-vacinadas com vacina meningocócica de idade similar. As crianças também receberam uma dose de reforço de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**, 5 anos após a vacinação primária de dose única. Todos os indivíduos de ambos os grupos etários apresentaram hSBA \geq 1:8 em diferentes sorogrupos, com títulos de anticorpos muitas vezes superiores aos observados após a vacinação primária (Tabela 6).

Tabela 6: Persistência das respostas imunes 5 anos após a vacinação primária com vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e respostas imunes 1 mês após uma dose de reforço entre indivíduos entre 2 e 5 anos e 6-10 anos no momento da vacinação primária

Sorogrupo	2 - 5 anos de idade				6 - 10 anos de idade			
	Persistência 5 anos		1 mês após reforço		Persistência 5 anos		1 mês após reforço	
	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 (7, 22)	2,95 (2,42, 3,61)	100 (96, 100)	361 (299, 436)	22 (13, 34)	3,73 (2,74, 5,06)	100 (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 (23, 43)	6,5 (4,75, 8,9)	100 (96, 100)	498 (406, 610)	56 (43, 69)	12 (7,72, 19)	100 (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 (64, 82)	19 (14, 25)	100 (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80 (68, 89)	26 (18, 38)	100 (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 (38, 58)	8,13 (6,11, 11)	100 (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53 (40, 66)	10 (6,51, 16)	100 (94, 100)	1442 (1050, 1979)

Imunogenicidade em adolescentes

No estudo pivotal (V59P13), adolescentes ou adultos receberam uma dose da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=2649) ou uma vacina comparadora (MenACWY-D) (N=875). O soro foi coletado antes e 1 mês após a vacinação.

Em outro estudo (V59P6), conduzido em 524 adolescentes, a imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina MenACWY-PS.

Na população com 11-18 anos de idade do estudo pivotal, V59P13, foi demonstrada não inferioridade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável, em comparação à vacina MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos empregando todos os três desfechos (% de sororesposta [desfecho primário], % hSBA ≥ 1:8 e hSBA GMTs). Todos os desfechos foram avaliados um mês após a vacinação (Tabela 7).

Tabela 7: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação de indivíduos de 11 - 18 anos de idade

Sorogruppo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) / MenACWY-D (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=1075	N=359		
Sororesposta em %[‡]	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14)*§
% ≥ 1:8	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14) *§
GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1,63 (1,31, 2,02) *§	-
C	N=1396	N=460		
Sororesposta em %[‡]	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)*
% ≥ 1:8	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)*
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1,22 (0,97, 1,55)*	-
W-135	N=1024	N=288		
Sororesposta em %[‡]	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18) *§
% ≥ 1:8	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8% (4, 12) *§
GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2,00 (1,66, 2,42) *§	-
Y	N=1036	N=294		
Sororesposta em %[‡]	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33) *§
% ≥ 1:8	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25) *§
GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2,26, 3,52) *§	-

[‡] A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação, um hSBA ≥1:8 pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSB ≥ 1:4 pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade para o desfecho primário (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina, [Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D] e > 0,5 para a razão de GMTs [Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável /MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significante (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou > 1,0 para a razão de GMTs).

A persistência da resposta imune para a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável, 21 meses após a vacinação entre o grupo de indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8: Persistência da resposta imune aproximadamente 21 meses após a vacinação com vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação)

Desfecho do Sorogrupo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Naive‡ (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) vs MenACWY-D (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) vs Naive (IC de 95%)	MenACWY-D vs Naive (IC de 95%)
A	N=275	N=179	N=97	Valor de P§	Valor de P§	Valor de P§
% ≥ 1:8	36 (30, 42)	23 (17, 30)	5 (2, 12)	0,040*	0,012*	0,012*
GMT	5,29 (4,63, 6,05)	3,5 (2,97, 4,14)	2,36 (1,88, 2,96)	0,012*	0,012*	0,030*
C	N=275	N=179	N=97			
% ≥ 1:8	62 (56, 68)	59 (52, 66)	42 (32, 53)	0,360	0,012*	0,040*
GMT	10 (9,02, 12)	8,96 (7,51, 11)	5,95 (4,68, 7,56)	0,200	0,012*	0,028*
W-135	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	84 (79, 88)	74 (67, 80)	51 (40, 61)	0,036*	0,012*	0,012*
GMT	18 (15, 20)	14 (12, 17)	7,80 (6,11, 9,97)	0,154	0,012*	0,012*
Y	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	67 (61, 72)	54 (47, 62)	40 (30, 51)	0,040*	0,012*	0,046*
GMT	12 (10, 14)	7,85 (6,54, 9,43)	5,14 (4,01, 6,60)	0,012*	0,012*	0,028*

‡ Indivíduos com idades combinadas previamente não imunizados com a vacina meningocócica.
 § Ajustado para comparações múltiplas utilizando o método step-down Bonferroni (Holm). | * Valor de P < 0,05.

No estudo de não inferioridade, V59P6, a imunogenicidade foi avaliada entre adolescentes na faixa etária de 11-17 anos randomizados para receber a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável ou a vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável demonstrou ser não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (A, C, W e Y) de acordo com a sororesposta, as proporções atingindo hSBA \geq 1:8 e GMTs (Tabela 9).

Tabela 9: Imunogenicidade de uma dose de vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou da vacina MenACWY-PS em adolescentes, medidas 1 mês após a vacinação

Sorogrupo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) menos MenACWY-PS ⁺ (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) / MenACWY-PS [†] (IC de 95%)
A	N=148	N=179		
Sororesposta em % [‡]	80 (73, 86)	41 (34, 49)	39*§ (29, 48)	-
% \geq 1:8	81 (74, 87)	41 (34, 49)	40*§ (30, 49)	-
GMT	34 (26, 44)	6,97 (5,51, 8,82)	-	4,87*§ (3,41, 6,95)
C	N=148	N=177		
Sororesposta em % [‡]	76 (68, 82)	54 (47, 62)	21*§ (11, 31)	-
% \geq 1:8	83 (76, 89)	63 (56, 70)	20*§ (10, 29)	-
GMT	58 (39, 85)	30 (21, 43)	-	1,9*§ (1,13, 3,19)
W-135	N=146	N=173		
Sororesposta em % [‡]	84 (77, 90)	71 (63, 77)	14*§ (5, 23)	-
% \geq 1:8	90 (84, 95)	86 (80, 91)	49* (-3, 11)	-
GMT	49 (39, 62)	30 (24, 37)	-	1,65*§ (1,22, 2,24)
Y	N=147	N=177		
Sororesposta em % [‡]	86 (79, 91)	66 (59, 73)	20*§ (11, 28)	-
% \geq 1:8	95 (90, 98)	81 (74, 86)	14*§ (7, 21)	-
GMT	100 (74, 134)	34 (26, 45)	-	2,91*§ (1,99, 4,27)

[‡] A sororesposta foi definida como: a) hSBA \geq 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA \geq 1:4 pré-vacinação.

⁺ Diferenças nas proporções para **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS.

† Razão de GMTs entre **Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** e MenACWY-PS.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [**Vacina meningocócica ACWY (conjugada)**] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS], > 0.5 para proporções de GMTs [**Vacina meningocócica ACWY (conjugada)**] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou >1,0 para a razão de GMTs).

Persistência da resposta imune e da resposta ao reforço em adolescentes

No estudo V59P13E1, a persistência da resposta imune contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y foi avaliada aos 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação primária entre os indivíduos de 11 a 18 anos no momento da vacinação.

As porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ permaneceram constantes contra os sorogrupos C, W e Y de 21 meses a 5 anos após a vacinação no grupo **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável e diminuíram ligeiramente ao longo do tempo contra o sorogrupo A (Tabela 10). Cinco anos após a vacinação primária, houve porcentagens significativamente maiores de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ no grupo **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável do que nos indivíduos de controle não vacinados contra todos os quatro sorogrupos.

Tabela 10: Persistência de respostas imunes aproximadamente 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação com vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Porcentagens de indivíduos com hSBA \geq 1:8			hSBA GMTs		
		Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor Vacina meningocócica ACWY (conjugada) vs ACWY-D	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor Vacina meningocócica ACWY (conjugada) vs ACWY-D
A		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	45 (35, 55)	27 (16, 40)	0,021	6,57 (4,77, 9,05)	4,10 (2,82-5,97)	0,035
	3 anos	38 (28, 48)	18 (10, 30)	0,009	5,63 (3,97, 7,99)	3,67 (2,44, 5,53)	0,078
	5 anos	35 (26, 45)	37 (25, 50)	0,83	4,43 (3,13, 6,26)	4,89 (3,26, 7,33)	0,68
C		N=100	N=59		N=100	N=59	
	21 meses	61 (51, 71)	63 (49, 75)	0,83	11 (8,12, 15)	7,64 (5,4, 11)	0,085
	3 anos	68 (58, 77)	68 (54, 79)	0,98	16 (11, 25)	18 (11, 29)	0,81
	5 anos	64 (54, 73)	63 (49, 75)	0,87	14 (8,83, 24)	20 (11, 36)	0,34
W-135		N=99	N=57		N=99	N=57	
	21 meses	86 (77, 92)	60 (46, 72)	<0,001	18 (14, 25)	9,3 (6,57, 13)	<0,001
	3 anos	85 (76, 91)	65 (51, 77)	0,004	31 (21, 46)	17 (11, 28)	0,041
	5 anos	85 (76, 91)	70 (57, 82)	0,029	32 (21, 47)	19 (12, 31)	0,074
Y		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	71 (61, 80)	53 (40, 66)	0,024	14 (10, 19)	6,77 (4,73, 9,69)	<0,001
	3 anos	69 (59, 78)	55 (42, 68)	0,075	14 (9,68, 20)	7,11 (4,65, 11)	0,008
	5 anos	67 (57, 76)	55 (42, 68)	0,13	13 (8,8, 20)	8,02 (4,94, 13)	0,078

Uma dose de reforço de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi administrada 3 anos após a vacinação primária com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável ou ACWY-D. Ambos os grupos mostraram uma resposta robusta à dose de reforço de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável um mês após a vacinação (100% dos indivíduos apresentaram hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos) e esta resposta foi largamente persistente durante 2 anos após a dose de reforço para os sorogrupos C, W e Y (com 87% a 100% dos indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos). Observou-se um pequeno declínio nas porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ contra o sorogrupo A, embora as porcentagens tenham permanecido altas (77% a 79%).

As GMT diminuíram ao longo do tempo como esperado, mas permaneceram entre 2 e 8 vezes mais altas do que os valores pré-reforço (Tabela 10).

No estudo V59P6E1, um ano após a vacinação, a porcentagem de indivíduos imunizados com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação aos imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C, W-135 e Y, e similar entre os dois grupos de estudo para o sorogrupo A. hSBA GMTs para os sorogrupos W-135 e Y foi maior entre os imunizados com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável. Cinco anos após a vacinação, a porcentagem de indivíduos imunizados com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação com os imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C e Y. Foram observados maiores GMT hSBA para os sorogrupos W-135 e Y (Tabela 11).

Tabela 11: Persistência da resposta imune aproximadamente 12 meses e 5 anos após a vacinação com vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e ACWY-PS (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA \geq 1:8			hSBA GMTs		
		Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	ACWY-PS	P valor Vacina meningocócica ACWY (conjugada) vs ACWY-PS	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	ACWY-PS	P valor Vacina meningocócica ACWY (conjugada) vs ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0.54
	5 anos	30% (18, 45)	44% (30, 59)	0,15	5,38 (3,29, 8,78)	7,75 (4,83, 12)	0.24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	82% (68, 91)	52% (37, 68)	<0,001	29 (15, 57)	17 (8,55, 33)	0.22
	5 anos	76% (62, 87)	62% (47, 75)	0,042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0.92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	92% (80, 98)	52% (37, 68)	<0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 16)	<0.001
	5 anos	72% (58, 84)	56% (41, 70)	0,093	30 (18, 52)	13 (7,65, 22)	0.012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	<0.001
	5 anos	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	<0.001

Uma dose de reforço de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável foi administrada 5 anos após a vacinação primária com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável ou ACWY-PS. 7 dias após a dose de reforço 98% - 100% dos indivíduos que receberam previamente **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável e 73% - 84% dos indivíduos que receberam previamente ACWY-PS atingiram hSBA \geq 1:8 contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y. Um mês após a vacinação, as porcentagens de indivíduos com hSBA \geq 1:8 foram 98% - 100% e 84% - 96%, respectivamente.

Um aumento significativo nos hSBA GMTs contra os quatro sorogrupos também foi observado aos 7 e 28 dias após a dose de reforço (Tabela 12).

Tabela 12: Resposta ao reforço: respostas de anticorpos bactericidas ao reforço de vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável administrado aos 3 ou 5 anos após a vacinação primária com vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou ACWY-D ou ACWY-PS em indivíduos de 11 a 17 anos.

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA≥1:8				hSBA GMTs			
		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)	
		Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	ACWY-D	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	ACWY-PS	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	ACWY-D	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	ACWY-PS
A		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	21% (10, 37)	20% (8, 39)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2,69 (1,68, 4,31)	2,81 (1,68, 4,69)	5,16 (3,46, 7,7)	7,31 (4,94, 11)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	390 (248, 614)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 anos	79% (63, 90)	77% (58, 90)	-	-	22 (12, 41)	20 (10, 39)	-	-
C		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	55% (39, 70)	60% (41, 77)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8,66, 31)	15 (7,46, 30)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1014)	477 (268, 849)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 anos	95% (84, 99)	87% (69, 96)	-	-	124 (62-250)	61 (29-132)	-	-
W-135		N=41	N=29	N=49	N=49	N=41	N=29	N=49	N=49
	Pré-reforço	88% (74, 96)	83% (64, 94)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	21 (11, 38)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 dias	-	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 dias	100% (91, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1137)	1111 (631, 1956)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 anos	100% (91, 100)	97% (82, 100)	-	-	93 (58, 148)	110 (67, 183)	-	-
Y		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	74% (58, 86)	53% (34, 72)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15, 26)	8,9 (4,76, 17)	28 (18, 45)	7,8 (4,91, 12)
	7 dias	-	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 dias	100% (92, 100)	100% (88, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	454 (243, 846)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 anos	95% (84, 99)	93% (78, 99)	-	-	55 (30, 101)	46 (24, 89)	-	-

Imunogenicidade em adultos (19 a 55 anos de idade)

Na população com 19 a 55 anos de idade do estudo V59P13, foi demonstrada não inferioridade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução**

injetável em comparação com MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos usando todos os três desfechos (sororesposta [desfecho primário], hSBA $\geq 1:8$, e hSBA GMTs) (Tabela 13)

Tabela 13: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação de indivíduos com idade de 19-55 anos

Desfecho do Sorogrupo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	MenACWY-D	Comparação de Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e MenACWY-D	
	(IC de 95%)	(IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) / MenACWY-D (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=963	N=321		
Sororesposta em %‡	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5)*
% $\geq 1:8$	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)*
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1,06 (0,82, 1,37)*	-
C	N=902	N=300		
Sororesposta em %‡	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14) *§
% $\geq 1:8$	80 (77, 83)	74 (69, 79)	-	6 (1, 12) *§
GMT	50 (43, 59)	34 (26, 43)	1,50 (1,14, 1,97) *§	-
W-135	N=484	N=292		
Sororesposta em %‡	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17) *§
% $\geq 1:8$	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)*
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1,61 (1,24, 2,1) *§	-
Y	N=503	N=306		
Sororesposta em %‡	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23) *§
% $\geq 1:8$	79 (76, 83)	70 (65, 75)	-	9 (3, 15) *§
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2,10 (1,60, 2,75) *§	-

‡ A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA $<1:4$ pré-vacinação, um hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [**Vacina meningocócica ACWY (conjugada)**] pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACDW-D], e > 0.5 para a razão de GMTs [**Vacina meningocócica ACWY (conjugada)**] pó liofilizado e diluente para solução injetável /MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral $> 0\%$ para diferenças entre os grupos de vacina, ou $> 1,0$ para a razão de GMTs).

Imunogenicidade em adultos idosos (56 a 65 anos)

A imunogenicidade comparativa da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável *versus* a vacina MenACWY-PS foi avaliada em indivíduos com idade de 56-65 anos no estudo V59P17. A proporção de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foi não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (Tabela 14).

Tabela 14: Imunogenicidade de uma dose de vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou da vacina ACWY-PS em adultos com idade entre 56-65 anos, medido 1 mês após a vacinação

Desfecho do Sorogruppo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)/MenACWY-PS (IC de 95%)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) menos MenACWY-PS (IC de 95%)
A	N=83	N=41		
% Sororesposta‡	86% (76, 92)	61% (45, 76)	-	25 (9, 41)*§
% hSBA ≥ 1:8	87 (78, 93)	63 (47, 78)	-	23 (8, 40)*§
GMT	111 (70, 175)	21 (11, 39)	5.4 (2,47, 12)*§	-
C	N=84	N=41		
% Sororesposta ‡	83% (74, 91)	73% (57, 86)	-	10 (-4, 27)*
% hSBA ≥ 1:8	90 (82, 96)	83 (68, 93)	-	8 (-4, 23)*
GMT	196 (125, 306)	86 (45, 163)	2.27 (1,05, 4,95)*§	-
W-135	N=82	N=39		
% Sororesposta ‡	61% (50, 72)	54% (37, 70)	-	7 (-11, 26)
% hSBA ≥ 1:8	94 (86, 98)	95 (83, 99)	-	-1 (-9, 11)*
GMT	164 (112, 240)	132 (76, 229)	1.24 (0,64, 2,42)*	-
Y	N=84	N=41		
% Sororesposta ‡	77% (67, 86)	54% (37, 69)	-	24 (6, 41)*§
% hSBA ≥ 1:8	88 (79, 94)	68 (52, 82)	-	20 (5, 36)*§
GMT	121 (76, 193)	28 (15,55)	4.25 (1,89, 9,56)*§	-

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

A imunogenicidade da formulação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) solução injetável foi avaliada através de um ensaio clínico de fase 2b, cego para o observador, randomizado, multicêntrico e controlado realizado com indivíduos de 10 a 40 anos que avaliou a não inferioridade do oligossacarídeo conjugado do meningococo do sorogrupo A (MenA) da formulação solução injetável (utilizando o produto com idade de 24 e 30 meses) frente a formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável, sendo os resultados obtidos apresentados na Tabela 15.

A não inferioridade da formulação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) solução injetável em relação à formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável foi demonstrada para MenA de acordo com os 2 desfechos do estudo co-primário (proporção de GMTs entre os grupos em 1 mês após a vacinação).

Tabela 15: Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a vacinação em indivíduos com idade entre 10-40 anos recebendo as formulações solução injetável e pó liofilizado e diluente para solução injetável de Vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Estudo (Idade do produto da formulação solução injetável)	Desfecho por sorogrupo	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) solução injetável (95% IC)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)	Solução injetável / pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)	Diferença entre a formulação Solução injetável e Pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)
-V59_78 (24 meses)**	A	N=363	N=373		
	GMT	386.88 (319.47, 467.971)	318.34 (264.14, 383.67))	1.21 (0.94, 1.57)*	-
	% hSBA \geq 1:8	93.65 (90.70, 95.89) N=378	92.19 (89.03, 94.67) N=384	-	1.46 (-2.24, 5.22)
	% Sororesposta‡	92.29 (89.04, 94.81)	90.08 (86.59, 92.92)	-	2.21 (-1.94, 6.40)
	C	N=385	N=377		
	GMT	143.48 (110.49, 186.30)	171.74 (131.74, 223.87)	0.84 (0.58, 1.19)	-
	% hSBA \geq 1:8	77.58 (73.10, 81.63) N=388	78.01 (73.52, 82.06) N=382	-	0.43 (-6.32, 5.46)
	% Sororesposta‡	62.34 (57.29, 67.20)	64.46 (59.39, 69.29)	-	-2.12 (-8.94, 4.72)
	W-135	N=372	N=388		
	GMT	62.63 (50.99, 76.92)	66.37 (54.26, 81.18)	0.94 (0.72, 1.24)	-
	% hSBA \geq 1:8	79.43 (75.07, 83.34) N=389	80.87 (76.62, 84.64)	-	-1.43 (-7.05, 4.18)
	% Sororesposta‡	59.41 (54.23, 64.44)	60.57 (55.51, 65.46)	-	-1.16 (-8.11, 5.80)
	Y	N=379	N=390		
	GMT	115.66 (94.13, 142.13)	116.47 (86.93, 130.42)	1.09 (0.82, 1.44)	-
	% hSBA \geq 1:8	87.50 (83.77, 90.64) N=384	85.46 (81.57, 88.80)	-	2.04 (-2.81, 6.90)
	% Sororesposta‡	71.77 (66.95, 76.25)	73.33 (68.65, 77.66)	-	-1.57 (-7.88, 4.74)

V59_78 (30 meses)**	A	N=356	N=349		
	GMT	387.06 322.72, 464.24	348.89 (290.09, 419.61)	1.11 (0.87, 1.42)*	-
	% hSBA \geq 1:8	93.37 (90.37, 95.66) N=377	94.01 (91.06, 96.21) N=367	-	-0.64 (-4.24, 2.96)
	% Sororesposta‡	91.57 (88.19, 94.24)	91.69 (88.28, 94.36)	-	-0.12 (-4.29, 4.07)
	C	N=376	N=377		
	GMT	256.70 (195.29, 337.41)	226.09 (171.62, 297.85)	1.14 (0.79, 1.64)	-
	% hSBA \geq 1:8	84.17 (80.10, 87.70) N=379	82.85 (78.67, 86.51) N=379	-	1.32 (-3.99, 6.64)
	% Sororesposta‡	72.61 (67.80, 77.05)	69.76 (64.85, 74.36)	-	2.85 (-3.63, 9.30)
	W-135	N=374	N=366		
	GMT	83.23 (68.19, 101.60)	75.42 (61.56, 92.41)	1.10 (0.84, 1.45)	-
	% hSBA \geq 1:8	85.86 (82.00, 89.17) N=389	81.77 (77.54, 85.50) N=384	-	4.09 (-1.11, 9.33)
	% Sororesposta‡	66.58 (61.55, 71.34)	62.57 (57.39, 67.54)	-	4.01 (-2.89, 10.88)
	Y	N=386	N=377		
	GMT	112.38 (91.56, 137.92)	117.56 (95.39, 144.89)	0.96 (0.72, 1.26)	-
	% hSBA \geq 1:8	88.04 (84.42, 91.08) N=393	87.56 (83.85, 90.69) N=386	-	0.48 (-4.16, 5.13)
	% Sororesposta‡	74.35 (69.69, 78.64)	77.19 (72.62, 81.33)	-	-2.84 (-8.91, 3.26)

‡ Aumento de quatro vezes foi definido como: a) títulos pós-vacinação > 16 para indivíduos com títulos pré-vacinação <4; b) títulos pós-vacinais pelo menos 4 vezes o limite inferior de quantificação (LLOQ) para indivíduos com títulos pré-vacinais ≥ 4 e \leq LLOQ; e c) títulos pós-vacinação pelo menos 4 vezes maiores do que os títulos pré-vacinação para indivíduos com títulos pré-vacinação > LLOQ.

* Critério de não inferioridade atendido (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0,5 para a proporção entre grupos de GMTs no Dia 29 [Formulação solução injetável / pó liofilizado e diluente para solução injetável].

** refere-se à Parte 1 do estudo V59_78, no qual foi utilizada a formulação solução injetável envelhecida por 24 meses.

*** refere-se à Parte 2 do estudo V59_78, no qual foi utilizada a formulação solução injetável envelhecida por 30 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas código ATC: J07AH08

Mecanismo de Ação

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo Gram negativo que causa doença invasiva (como meningite e sepse) com risco de morte.

Globalmente, 5 sorogrupos, A, B, C, Y e W-135 causam quase todas as infecções meningocócicas invasivas. A presença de anticorpos bactericidas séricos protege contra a doença meningocócica invasiva. A vacinação com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** leva à produção de anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, Y e W-135.

Toxicologia não clínica

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi imunogênica em ratos e coelhos. Em três estudos de toxicidade de dose repetida em coelhos, não houve evidência de toxicidade sistêmica e a vacina foi localmente bem tolerada.

Farmacocinética

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**, pois estes estudos não são exigidos para vacinas.

Dados não clínicos de segurança

Dados não clínicos de segurança não mostram riscos especiais para humanos com base nos estudos em animais apropriados para a avaliação de segurança de vacinas.

Em estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, coelhas fêmeas receberam três doses intramusculares de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** antes do acasalamento e duas doses adicionais durante a gestação.

Cada dose administrada às coelhas era equivalente à dose humana e, com base nos pesos corporais, aproximadamente 10 vezes a dose hu-

mana. Não houve efeitos teratogênicos e nenhum achado de aumento de perda fetal, mortalidade ou reabsorção, redução no peso corporal de fetos ou outras anormalidades de desenvolvimento na prole.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da vacina, incluindo o toxoide diftérico (CRM197) ou reação com risco de vida após a administração de vacina contendo componentes semelhantes, são contraindicações à aplicação da vacina (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda. A presença de uma infecção não grave não é uma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Assim como em outras vacinas, a vacinação com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** deve ser postergada caso o indivíduo apresente febre aguda severa.

A presença de infecção não grave não é uma contraindicação. Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) não deve ser administrada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) não protege contra infecções causadas por outros sorogrupos da *Neisseria meningitidis* não presentes na vacina.

Assim como com qualquer vacina, a resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vaci-

nados (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**, Efeitos Farmacodinâmicos).

Não existem dados sobre a aplicabilidade da vacina para proteção pós-exposição.

Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. **Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foi especificamente estudada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo indivíduos infectados com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), deficiência de complemento e indivíduos com asplenia funcional ou anatômica. Estes indivíduos podem não apresentar uma resposta imune às vacinas meningocócicas conjugadas contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Os indivíduos que recebem tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) continuam a ter um risco aumentado de doença invasiva causada pelos grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, mesmo após a vacinação com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**.

Devido ao risco de hematoma, a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. A relação risco-benefício para indivíduos com risco de hematoma após injeção intramuscular deve ser avaliada por profissionais de saúde.

Os estudos realizados com a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** demonstraram um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A, quando usado complemento humano na avaliação (hSBA). A relevância clínica do declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (hSBA) contra o sorogrupo A não é conhecida. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre a segurança de uma dose de reforço. No entanto, se um indivíduo estiver sob risco particular de exposição ao meningococo do sorogrupo A e recebeu uma dose da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** há cerca de 1 ano antes, a administração de uma dose de reforço deve ser considerada.

No geral, as respostas imunes em crianças vacinados com apenas duas doses primárias, aos 2 e 4 meses de idade foram menores do que aquelas observadas em lactentes que receberam três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade. A relevância clínica de respostas imunológicas menores observadas se o cronograma recomendado não for concluído não é conhecido. O esquema de quatro doses deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade, habitantes de áreas endêmicas para o sorogrupo A ou que vão viajar para essas áreas. O esquema de quatro doses também deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva.

Em lactentes de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pó liofilizado e diluente para solução injetável em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA $\geq 1:8$). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis.

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

Gravidez e Amamentação

Gravidez: Categoria B

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

Os dados clínicos de exposição em gestantes disponíveis são insuficientes.

A segurança de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** quando administrada a mulheres grávidas não foi avaliada.

Estudos em animais com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não indicaram danos diretos ou indiretos relacionados à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser utilizada durante a gravidez somente quando é claramente necessário, e os possíveis benefícios são maiores que os potenciais riscos para o feto. Embora dados clínicos insuficientes sobre o uso de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** durante a amamentação estejam disponíveis, é pouco provável que os anticorpos secretados no leite sejam nocivos quando ingeridos pela criança amamentada.

Portanto, a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pode ser usada durante a amamentação.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê. Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** sobre a fertilidade feminina. Os efeitos na fertilidade masculina não foram avaliados em estudos com animais.

População Geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Impacto sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com a vacina meningocócica B (**Bexsero®**).

Crianças de 2 a 23 meses de idade

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, pertussis (acelular), tétano, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), pólio (inativada), hepatite B (HBV), hepatite A (inativada), vacinas pneumocócicas 7-valente e 13-valente conjugadas (PCV7 e PCV13), rotavírus pentavalente, e sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Não foi observado aumento na reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas de rotina em estudos clínicos.

Não foi observada interferência imunológica na administração concomitante com exceção da vacina pneumocócica (sorotipos 6B e 19A) em um estudo, após a 3ª dose, onde as taxas de soroconversão, quando a vacina pneumocócica foi administrada concomitantemente com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** ou isoladamente, foram respectivamente de 88% versus 96% (diferença entre os grupos, -8 [-14, -1]). Não foi observada nenhuma interferência imunológica com qualquer sorotipo da vacina pneumocócica após a 4ª dose.

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A segurança e imunogenicidade de outras vacinas infantis quando administradas concomitantemente com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foram avaliadas.

Adolescentes de 11 a 18 anos de idade

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: tétano, difteria reduzida e pertussis (acelular) (dTpa), e papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Não há evidências de aumento da reatogenicidade, mudança no perfil de segurança ou impacto na resposta dos anticorpos das vacinas seguindo a coadministração em estudos clínicos.

A administração sequencial de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** um mês após dTpa resultou em resposta imune menor para o sorogrupo W-135 como mensurado pela porcentagem de indivíduos com sororesposta. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Houve evidência de alguma supressão de resposta imunológica para dois dos três antígenos pertussis. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Após a vacinação, mais de 97% dos indivíduos apresentaram títulos de pertussis detectáveis para todos os três antígenos de pertussis.

Adultos

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer das vacinas monovalentes ou combinadas a seguir: hepatite A e B, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

Não foram observadas alterações no perfil de segurança das vacinas coadministradas com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** em estudos clínicos e nem demonstradas interferências clínicas relevantes na resposta de anticorpos.

A administração concomitante de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** e outras vacinas que não as listadas acima não foi até então estudada.

Se **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a vacina deve ser sempre administrada em diferentes locais de injeção.

Deve ser confirmado se reações adversas podem ser intensificadas por qualquer coadministração.

Se um indivíduo imunizado com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** está sob tratamento com imunossuppressores, a resposta imunológica pode ser diminuída.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento de congelamento. **NÃO CONGELAR.** Manter na embalagem original para proteger da luz. Não utilizar após a data de vencimento constante na embalagem externa.

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C).

Características físicas e organolépticas

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é uma solução injetável límpida e incolor, livre de partículas estranhas visíveis. Em caso de observação de partículas estranhas e / ou variação do aspecto físico, não administrar a vacina.

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.

Antes de usar, observe o aspecto da vacina.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação primária (ver Efeitos Farmacodinâmicos em Resultados de Eficácia)

Crianças de 2 a 23 meses de idade			Crianças de 2 a 10 anos de idade	Adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos
Crianças iniciando a vacinação dos 2 aos 6 meses de idade		Crianças não vacinadas com 7 a 23 meses de idade		
Esquema de 4 doses	Esquema de 3 doses*#	Esquema de 2 doses	Dose única	Dose única
- 3 Doses com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. - 4ª Dose durante o segundo ano de vida (12 – 16 meses de idade).	- 1ª Dose a partir de 2 meses de idade. - 2ª Dose 2 meses após a 1ª dose. 3ª Dose durante o segundo ano de idade, assim que possível.	- 2 Doses com intervalo mínimo de 2 meses. A segunda dose deve ser administrada durante o segundo ano de vida.		

*Se uma proteção ótima contra o sorogrupo A é necessária (i.e. viajantes para áreas onde o sorogrupo A é endêmico), o esquema de 4 (quatro) doses é recomendado (verificar seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O esquema de 4 (quatro) doses também é recomendado a crianças com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva (verificar seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reforço

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada como uma dose de reforço em indivíduos que receberam previamente a vacinação primária com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**, outra vacina meningocócica ou vacina meningocócica de polissacarídeos não conjugados. A necessidade e o momento de uma dose de reforço em indivíduos previamente vacinados com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** devem ser definidos com base nas recomendações nacionais.

População geriátrica:

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos.

Cuidados de administração

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo anterolateral da coxa de lactentes e no músculo deltoide (parte superior do braço) em crianças, adolescentes e adultos.

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

As agulhas devem ser adquiridas em conformidade com as diretrizes do Manual de normas e procedimentos para vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

Locais anatômicos distintos devem ser utilizados caso mais de uma vacina esteja sendo administrada simultaneamente.

Não misturar **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** com outras vacinas ou diluentes na mesma seringa ou frasco-ampola.

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser inspecionado visualmente antes da administração.

Usando uma seringa e uma agulha adequada, retire 0,5 mL da vacina. Antes da injeção, troque a agulha por uma adequada para a administração. Certifique-se de que não há bolhas de ar na seringa antes de injetar a vacina.

Todos os produtos não utilizados ou sobras de material devem ser descartados de acordo com a legislação local. Medicamentos não devem ser descartados pelo sistema de esgotos ou no lixo doméstico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em dados de ensaios clínicos conduzidos com formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Em uma análise conjunta de dois ensaios clínicos, 1.337 indivíduos com idades entre 10 e 44 anos receberam uma dose única da formulação solução injetável. Estes dados mostram que a tolerabilidade clínica e o perfil de segurança da formulação solução injetável é comparável à formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Dados de Estudos Clínicos

As reações adversas reportadas estão listadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito comum: (> 1/10)
Comum: (> 1/100 a < 1/10)
Incomuns: (> 1/1.000 a < 1/100)
Raro: (> 1/10.000 a < 1/1.000)
Muito raro: (< 1/10.000)

Crianças de 2 a 23 meses de idade

A segurança de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** com esquema vacinal de 4 doses foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, controlados, multicêntricos, em que 8735 crianças de 2 meses de idade no momento da inclusão receberam **Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Um total de 2864 crianças receberam vacinas pediátricas isoladas. Não houve aumento significativo na taxa de reações sistêmicas ou locais em quem recebeu as vacinas pediátricas de rotina quando administradas concomitantemente com **Vacina meningocócica ACWY (conjugada)**. A reação local mais comum foi sensibilidade no local da injeção, enquanto para as reações sistêmicas, irritabilidade e cansaço foram as reações

mais comuns. A taxa mais alta de reações esperadas ocorreu após a primeira dose nos dois grupos de tratamento.

Série primária de 3 doses

A segurança de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** foi observada em 476 crianças que completaram a série de 3 doses, incluindo 297 que receberam as doses aos 2, 6 e 12 meses e 179 que receberam as doses aos 2, 4 e 12 meses de idade.

Série primária de 2 doses

A segurança de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** com esquema de duas doses foi observada em 2180 crianças imunizadas entre 6 e 23 meses de idade em quatro estudos randomizados que avaliaram a segurança de **Vacina meningocócica ACWY (conjugada)** administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina.

Dose única

A segurança de 1 dose de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** quando administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina no segundo ano de vida foi avaliada em três estudos com 537 indivíduos. As taxas de eventos adversos solicitados relatados foram comparáveis entre **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** e vacina MenC conjugada.

As reações adversas mais comuns ocorreram nos primeiros dias após a vacinação e algumas poucas reações foram graves.

As reações adversas observadas foram:

Desordens do metabolismo e nutricional

Muito comum: desordem alimentar.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: choro persistente e sonolência.

Desordens gastrointestinais

Muito comum: diarreia, vômito.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos

Comum: *rash*.

Desordens gerais e condições do local de administração

Muito comum: irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), endureção no local da injeção (≤ 50 mm).

Comum: sensibilidade severa no local da injeção, febre.

Incomum: eritema no local da injeção (> 50 mm), endureção no local da injeção (> 50 mm).

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em 4 estudos clínicos, na qual 3181 indivíduos receberam **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**. As taxas de reatogenicidade local e sistêmica, assim como as taxas de outras reações adversas foram, em geral, semelhantes entre a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** e as vacinas comparadoras [vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D) ou a vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica (MenACWY-PS)].

A maioria das reações adversas comuns durante os estudos clínicos persistiram geralmente por um ou dois dias e não foram graves. Estas reações adversas foram:

Metabolismo e distúrbios nutricionais

Comum: alteração dos hábitos alimentares.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais

Comum: náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Comum: mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

Muito comum: irritabilidade, mal-estar, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), endureção no local da injeção (≤ 50 mm).

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), endureção no local da injeção (> 50 mm), calafrios, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Incomum: prurido no local de injeção.

Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** em adolescentes e adultos, é baseada em dados de cinco estudos clínicos randomizados, controlados com 6401 indivíduos (com idades de 11 anos a 65 anos). Entre os indivíduos que receberam a vacina **meningocócica ACWY (conjugada)**, 58,9%, 16,4%, 21,3% e 3,4% pertenciam aos grupos etários 11-18 anos, 19-34 anos, 35-55 anos e 56-65 anos, respectivamente. Os dois estudos primários de segurança foram estudos randomizados, ativo-controlados que incluíram indivíduos com idade de 11 a 55 anos (N=2663) e idade de 19 a 55 anos (N=1606), respectivamente.

A incidência e gravidade de quaisquer reações locais, sistêmicas ou outras reações foram geralmente semelhantes nos grupos de **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** em todos os estudos e nos grupos etários de adolescentes e adultos. O perfil de reatogenicidade e as taxas de eventos adversos entre os indivíduos com idade entre 56-65 anos que receberam a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** (N=216) foram semelhantes àquelas observadas nos indivíduos imunizados com **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** com idades entre 11-55.

As reações adversas sistêmicas e locais mais comuns observadas nos estudos clínicos foram dor no local da injeção e dor de cabeça.

As reações adversas relatadas em três estudos pivotais e em dois estudos de suporte estão listadas a seguir por classe de sistema orgânico. As reações adversas mais comuns relatadas durante os estudos clínicos duraram apenas um ou dois dias e geralmente não foram graves.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Incomum: tontura.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Muito comum: mialgia.

Comum: artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração

Muito comum: dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm), mal-estar.

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), febre ≥ 38 °C, calafrios.

Incomum: prurido no local da injeção.

No grupo etário de adolescentes, a segurança e tolerabilidade da vacina foram favoráveis em relação à vacina dTpa e não alterou substancialmente com a administração concomitante ou sequencial de outras vacinas.

Dados pós-comercialização

Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Doenças hematológicas e do sistema linfático

Linfadenopatia local.

Desordens do sistema imune

Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Desordens do sistema nervoso

Tonturas, síncope, convulsão tônica, convulsão febril, cefaleia, paresia facial, alterações do equilíbrio.

Desordens oculares

Ptose palpebral.

Desordens do ouvido e do labirinto

Alteração na audição, dor de ouvido, vertigem, distúrbio vestibular.

Desordens torácicas, do mediastino e do trato respiratório

Dor orofaríngea.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo

Condições bolhosas.

Desordens do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo

Artralgia, dor óssea.

Desordens gerais e no local de aplicação

Prurido no local da aplicação, dor, eritema, inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga, mal-estar, febre.

Investigações

Aumento da alanina aminotransferase.

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento

Queda, ferimento na cabeça.

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

10. SUPERDOSE

Dados disponíveis são insuficientes.

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

III – DIZERES LEGAIS**Registro:** 1.1063.0164**Responsável Técnico:** Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ nº 3726**Registrado por:**

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos /

Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

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

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310**Produzido por:**

GSK Vaccines S.r.L

Bellaria-Rosia, 53018

Sovicille, Itália

Embalado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos /

Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

ou

GSK Vaccines S.r.L

Bellaria-Rosia, 53018

Sovicille, Itália

PROIBIDA A VENDA**USO SOB PRESCRIÇÃO****USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE****ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:****20/10/2025**

**vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular),
hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e
Haemophilus influenzae B (conjugada) | 1 e 10 doses**

TME0525_001MAN



I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

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

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

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE.

Composição:

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

Toxoide diftérico.....≥ 20UI¹

Toxoide tetânico.....≥ 40UI^{1,2}

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide pertussis.....25 microgramas

Hemaglutinina filamentosa.....25 microgramas

Poliovírus (inativados)³

Tipo 1 (Mahoney).....40 Unidades de antígeno D⁴

Tipo 2 (MEF-1).....8 Unidades de antígeno D⁴

Tipo 3 (Saukett).....32 Unidades de antígenos D⁴

Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b

(polirribosil-ribitol-fosfato).....12 microgramas

conjugado com proteína tetânica.....22-36 microgramas

Antígeno de superfície da hepatite B.....10 microgramas⁵

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

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

² Ou atividade equivalente determinada pela avaliação de imunogenicidade

³ Produzidos em células Vero.

⁴ Ou quantidade de equivalente antigênico determinado por um método adequado.

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

Outros componentes:

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

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) é indicada para vacinação primária e de reforço em lactentes e crianças a partir de 6 semanas de

idade contra difteria, tétano, pertussis (coqueluche), hepatite B, poliomielite e infecções invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (tais como meningite, septicemia, celulite, artrite, epiglote, pneumonia, osteomielite).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

Títulos de anticorpos \geq taxas soroproteção/soroconversão		Vacinação de reforço durante o segundo ano de vida após vacinação primária de três doses	
		6-10-14 semanas	2-4-6 Meses
		%	%
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/mL)		100,0	97,2
Anti-tétano ($\geq 0,01$ UI/mL)		100,0	100,0
Anti-PT (Soroconversão**)		94,4	96,2
Anti-FHA (Soroconversão**)		99,4	98,4
Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL)	Com vacinação contra hepatite B ao nascer	100,0	99,7
	Sem vacinação contra hepatite B ao nascer	98,5	99,4
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0\mu$ g/mL)		98,5	98,3

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

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

Persistência da resposta imune

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

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

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

N = Número de indivíduos analisados (conjunto conforme protocolo)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

doses em um esquema de vacinação aos 2, 3 e 4 meses de idade e dose de reforço aos 13 meses de idade.

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

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

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

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

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

Um mês após a vacinação primária, todos os indivíduos foram soroprotegidos contra difteria ($\geq 0,01$ UI/mL), tétano

($\geq 0,01$ UI/mL) e poliovírus tipos 1 e 3 (≥ 8 (1/diluição)); 97,3% dos indivíduos foram soroprotetidos contra o poliovírus tipo 2 (≥ 8 (1/diluição)); 94,6% dos indivíduos foram soroprotetidos contra hepatite B (≥ 10 UI/mL) e 88,0% foram soroprotetidos contra doenças invasivas por Hib ($\geq 0,15$ µg/mL).

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

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

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

As respostas imunes aos antígenos de **da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada)** em 51 bebês expostos ao HIV (9 infectados e 42 não infectados) foram avaliadas após um esquema de vacinação primária de 3 doses às 6, 10 e 14 semanas de idade e uma dose de reforço aos 15 aos 18 meses de idade.

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

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram soroprotetidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI/mL), tétano ($\geq 0,1$ UI/mL),

poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1/diluição), hepatite B (≥ 10 UI/mL) e mais de 96,6% para doenças invasivas por Hib (≥ 1 µg/mL).

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

Eficácia e efetividade na proteção contra coqueluche

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

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

Efetividade na proteção contra doenças invasivas causadas pelo Hib

A efetividade da vacina contra doenças invasivas causadas pelo Hib quando em vacinas combinadas DTPa e Hib (pentavalente e hexavalente) foi demonstrada na Alemanha em um extenso estudo de vigilância pós-comercialização (mais de 5 anos de

acompanhamento). A efetividade da vacina foi de 96,7% para o esquema primário de vacinação completo e de 98,5% para a dose de reforço (independentemente da vacinação primária).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Uma vez que cada dose pode conter traços indetectáveis de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, deve haver cautela ao administrar a vacina em pacientes com qualquer hipersensibilidade a estas substâncias.
- Esta vacina não protege contra hepatites causadas por outros agentes como a hepatite A, hepatite C e hepatite E, ou por outros patógenos que afetam o fígado. Também não protege contra doenças infecciosas causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* ou contra meningite de outras origens.
- Uma vez que o período de incubação da hepatite B é muito longo, é possível que já esteja ocorrendo uma infecção não reconhecida por hepatite B no momento da vacinação. Neste caso, a vacina pode não prevenir uma infecção por hepatite B.
- A imunogenicidade da vacina pode ser reduzida por tratamentos imunossupressores ou imunodeficiência. É recomendável postergar a vacinação até o final do tratamento ou doença. Entretanto, a vacinação é recomendada em caso de pacientes com imunodeficiência crônica, como infecção por HIV, mesmo que a resposta de anticorpos seja limitada.
- Os dados de imunogenicidade disponíveis em bebês expostos ao HIV (infectados e não infectados), mostraram que a **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae B (conjugada)** é imunogênico na população potencialmente imunodeficiente de bebês expostos ao HIV, independentemente de seu status referente ao HIV no nascimento (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). Nenhuma preocupação específica de segurança foi observada nesta população.
- As respostas imunológicas à vacina não foram estudadas no contexto do polimorfismo.
- Em pacientes com insuficiência renal crônica, é observada uma resposta deficiente à hepatite B e a administração de doses adicionais de vacina hepatite B (recombinante) deve ser considerada de acordo com o nível de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBsAg).

- Se após o recebimento de uma vacina contendo toxoide tetânico ocorreu Síndrome de Guillain-Barré ou neurite braquial, a decisão de aplicar outra vacina contendo toxoide tetânico deve ser baseada em uma cuidadosa consideração entre os potenciais benefícios e possíveis riscos, como por exemplo, se a vacinação primária foi ou não concluída. A vacinação é normalmente justificável para crianças cujo esquema de vacinação está incompleto (isto é, apenas algumas das três doses foram administradas).
- Alguns casos de esclerose múltipla foram reportados após a administração de vacina hepatite B.
- Geralmente, a vacinação deve ser postergada em caso de febre moderada ou severa e/ou doença aguda e/ou infecção. Febres baixas não constituem uma contraindicação.
- Histórico de convulsões febris, convulsões e Síndrome de Morte Súbita Infantil na família não constituem contraindicação ao uso desta vacina. Crianças com histórico de convulsões febris devem ser acompanhadas de perto, uma vez que eventos adversos podem ocorrer entre 2 e 3 dias após a vacinação.
- Antes da aplicação de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para prevenir uma reação alérgica ou qualquer outra reação. Como para todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados devem estar prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático após a administração da vacina.
- Como qualquer vacina injetável, esta vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer coagulopatia, pois pode ocorrer sangramento após uma aplicação intramuscular nestes pacientes.
- A síncope pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção da agulha. Procedimentos devem ser implementados para prevenir quedas e lesões e para controlar a síncope.

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

de vacina contendo antígenos pertussis deve ser cuidadosamente considerada:

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

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

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

Uso em bebês prematuros:

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

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

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

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

Uso na gravidez e lactação:

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

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Atenção: Contém fenilalanina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

Interferência em testes laboratoriais:

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade:

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

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Vacinação primária:

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

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

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

Vacinação de reforço:

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

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

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

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

Modo de usar

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

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

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

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

Dados de estudos clínicos:

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

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

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

Dados pós-comercialização:**• Distúrbios do Sistema Imune**

Muito raro: reações anafiláticas

• Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito raro: convulsões, com ou sem febre

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

Potenciais eventos adversos:

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

Distúrbios do Sistema Imunológico

- Reação anafilática.

Distúrbios do Sistema Nervoso

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

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

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

Distúrbios Gerais e Condições do Local de Aplicação

- Reação edematosa afetando um ou dois membros inferiores pode ocorrer após a vacinação com vacinas contendo *Haemophilus influenzae* tipo b. Quando esta reação ocorre, é principalmente após as primeiras injeções e é observada em até poucas

horas após a vacinação. Os sintomas associados podem incluir cianose, rubor, púrpura transiente e choro persistente. Todos os eventos se resolvem espontaneamente sem sequelas em até 24 horas.

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

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

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi reportado.

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0167

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ Nº 3726

Registrado e embalado por:

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

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

CEP: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

Produzido por (seringa e frasco):

Sanofi Pasteur
Val de Reuil, França

PROIBIDA A VENDA

USO SOB PRESCRIÇÃO



USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:	06/11/2025
--	------------

Fundação Oswaldo Cruz
Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 - Rio de Janeiro, RJ.
CEP: 21040-360
Tel: 0800 021 0310
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: 0800 021 0310. Indústria Brasileira

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

