

vacina adsorvida hepatite A (inativada)



Suspensão Injetável

Frasco-ampola

0,5 mL

vacina adsorvida hepatite A (inativada)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

Cartucho contendo 10 frascos-ampola contendo dose de 25 U/0,5 mL para uso em pacientes pediátricos.

VIA INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 MESES

COMPOSIÇÃO

Formulação para pacientes pediátricos e adolescentes: cada dose de 0,5 mL contém aproximadamente 25 U do antígeno do vírus da hepatite A.

Excipientes: sulfato de hidroxifosfato alumínio amorfo, borato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) é indicada para a prevenção da infecção causada pelo vírus da hepatite A. Recomenda-se a vacinação de crianças acima de 12 meses de idade e adolescentes que corram risco de contrair, de disseminar a doença ou de apresentar infecção fatal, se infectados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um grau muito elevado de proteção tem sido demonstrado após dose única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em crianças e adolescentes. A eficácia protetora, a imunogenicidade e a segurança da vacina adsorvida hepatite A (inativada) foram avaliadas em um estudo duplo-cego, randômico e controlado com placebo que incluiu 1.037 crianças e adolescentes saudáveis suscetíveis, com 2 a 16 anos de idade, em uma comunidade dos EUA com surtos recorrentes de hepatite A (The Monroe Efficacy Study). Cada criança recebeu uma dose intramuscular única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) (aproximadamente 25 U) ou placebo. Entre os indivíduos inicialmente soronegativos (medidos por uma modificação do radioimunoensaio [RIA] HAVAB*), obteve-se soroconversão em >99% dos receptores da vacina em 4 semanas após a vacinação. Verificou-se que o início da soroconversão após dose única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) ocorre paralelamente ao início da proteção contra a doença clínica da hepatite A. Em virtude do longo período de incubação da doença (aproximadamente 20 a 50 dias, ou mais, em crianças), a análise da eficácia protetora baseou-se nos casos** de hepatite A clinicamente confirmados que ocorreram em um período ≥ 50 dias após a vacinação a fim de excluir qualquer criança que estivesse incubando a infecção antes da vacinação. Em indivíduos inicialmente soronegativos, observou-se que a eficácia protetora de dose única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi de 100% em 21 casos de hepatite A clinicamente confirmados que ocorreram no grupo placebo e nenhum no grupo que recebeu a vacina ($p < 0,001$). Ocorreram vinte e oito casos de hepatite clinicamente confirmada no grupo placebo e nenhum caso no grupo da vacina ≥ 30 dias após a

vacinação.

Além disso, observou-se nesse estudo que não ocorreu nenhum caso clinicamente confirmado de hepatite A no grupo da vacina após o dia 16.† Após a demonstração da proteção com dose única e o término do estudo, uma dose de reforço foi administrada 6, 12 ou 18 meses após a primeira dose à maioria dos indivíduos vacinados.

Persistência:

Até o momento, a duração total do efeito protetor da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em indivíduos saudáveis vacinados é desconhecida. No entanto, foi demonstrado que a soropositividade persiste por até 18 meses após dose única de aproximadamente 25 U em 90% de um grupo de crianças e adolescentes (n= 39) que participaram do estudo “The Monroe Efficacy Study”; 95% deste grupo‡ demonstraram resposta de anticorpo anamnésica após administração de dose de reforço após 18 meses. Até o momento, não ocorreu nenhum caso clinicamente confirmado de hepatite A em 50 dias ou mais após a vacinação dos indivíduos incluídos no estudo “The Monroe Efficacy Study”, monitorados por até 9 anos. A eficácia da vacina adsorvida hepatite A (inativada) para controlar o aparecimento de surtos na comunidade foi comprovada, uma vez que, embora tenham ocorrido casos de infecção importada, a comunidade do estudo ficou livre dos surtos. Em contrapartida, três comunidades vizinhas da cidade de Monroe continuaram apresentando surtos da doença.

* Marca Registrada do Abbott Laboratories.

** A definição de caso clínico incluiu todos os seguintes sintomas que ocorreram ao mesmo tempo: 1) um ou mais sinais ou sintomas clínicos de hepatite A (ex.: icterícia, mal-estar, febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$); 2) elevação do anticorpo IgM de hepatite A (HAVAB-M); 3) elevação da alanina transferase (ALT) ≥ 2 vezes o limite superior de normalidade.

† Um indivíduo vacinado não atendeu aos critérios pré-definidos para hepatite A clinicamente confirmada, porém apresentou IgM positiva para hepatite A e elevações dos limites de enzimas hepáticas (ALT) nos dias 34, 50, e 58 após a vacinação, apresentando sintomas clínicos leves nos dias 49 e 50.

‡ Duas crianças apresentaram títulos pós-dose de reforço de 6.724 mIU/mL e 105.281 mIU/mL (os títulos pré-dose de reforço eram de 4.959 mIU/mL e 43.029 mIU/mL, respectivamente). Esses títulos não atenderam aos critérios de uma resposta anamnésica de anticorpos, conforme definido pelo protocolo do estudo (≥ 10 vezes a elevação do título pós-dose de reforço em relação ao título pré-dose de reforço e título pós-dose de reforço ≥ 100 mIU/mL). Esses números sugerem uma resposta anamnésica após a exposição ao vírus selvagem em algum momento após a primeira dose, porém antes da dose de reforço.

Em estudos com crianças (≥ 2 anos de idade) e adolescentes saudáveis que receberam duas doses (aproximadamente 25 U) da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em 0 e 6 a 18 meses, tem se verificado que a resposta de anticorpos da hepatite A até o momento persiste por pelo menos 10 anos. Os GMTs declinaram durante os primeiros 5 a 6 anos, porém pareceram atingir um platô até 10 anos.

Nos estudos com indivíduos saudáveis que receberam duas doses (aproximadamente 50 U) da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em 0 e 6 meses, tem se verificado que a resposta de anticorpos da hepatite persiste por pelo menos 6 anos. Após um declínio inicial em 2 anos, os GMTs estabilizaram-se durante o período de 2 a 6 anos.

Dados disponíveis de estudos de persistência de longa duração de anticorpos HAV (vírus da hepatite A) após 2 doses da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em indivíduos saudáveis e imunocompetentes até 41 anos de idade permitem prever que pelo menos 99% dos indivíduos permanecerão soropositivos (> 10 mIU anti- HAV/mL) pelo menos 25 anos após a vacinação.

Imunogenicidade:

- Crianças de 12 a 23 meses de idade

No Protocolo 057, um estudo clínico multicêntrico, aberto, crianças de aproximadamente 12 meses de idade foram randomizadas para receber a primeira e a segunda dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) com ou sem outras vacinas. 96% de 471 crianças eram soropositivas (definida como tendo um

título de ≥ 10 mIU/mL) dentro de 6 semanas após uma dose primária intramuscular de aproximadamente 25 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada). A taxa de resposta sérica observada da hepatite A, 4 semanas após a administração da segunda dose, quando a vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi administrada com ou sem outras vacinas, foi de 100%. Após cada dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada), os títulos de anticorpos da hepatite A foram comparáveis entre crianças que eram inicialmente soropositivas para a hepatite A e crianças que eram inicialmente soronegativas para a hepatite A. Estes dados sugerem que anticorpos maternos para hepatite A em crianças de 12 meses de idade não afetam a resposta imunológica para a vacina adsorvida hepatite A (inativada).

No Protocolo 067, um estudo clínico aberto, 653 crianças de 12 a 23 meses de idade foram randomizadas para receber 2 (duas) doses intramuscular de aproximadamente 25 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada) 6 meses com ou sem outras vacinas, 100% (n= 182; 95% IC: 98,0%, 100%) eram soropositivas dentro de 4 semanas após a administração da segunda dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada com outras vacinas para ambas as doses, e 99,4% (n= 159,95% IC: 96,5%, 100%) eram soropositivas dentro de 4 semanas somente após uma segunda dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada).

No Protocolo 068, um estudo aberto, multicêntrico, comparativo, 617 crianças de 15 meses de idade foram randomizadas para receber a vacina adsorvida hepatite A (inativada) com ou sem outras vacinas. A taxa de resposta sérica observada da hepatite A (porcentagem com título ≥ 10 mIU/mL), tomadas 4 semanas após a administração da segunda dose, foi de 100% (n= 208, 95% IC: 98,2%, 100,0%) naquelas que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) concomitantemente, e 100% (n= 183, 95% IC: 98,0%, 100,0%) naquelas crianças que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) isoladamente.

Em 3 estudos clínicos combinados (Protocolos 057, 067 e 068), 1.022 crianças inicialmente soronegativas receberam 2 (duas) doses da vacina adsorvida hepatite A (inativada) isoladas ou concomitantemente com outras vacinas. Das crianças soronegativas, 99,9% atingiram um título ≥ 10 mIU/mL (95% IC: 99,5%, 100%).

- **Crianças/Adolescentes – 2 a 17 anos de idade**

Em estudos clínicos combinados, 97% de 1214 crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade soroconverteram dentro de 4 semanas após dose única intramuscular de aproximadamente 25 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada). Da mesma forma, 95% dos 1428 adultos com idade igual ou maior de 18 anos soroconverteram dentro de 4 semanas após dose única intramuscular de aproximadamente 50 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada). A memória imunológica foi demonstrada mais tarde pela resposta anamnésica de anticorpos em indivíduos que receberam uma dose de reforço (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA/Persistência**).

Embora não tendo sido conduzido um estudo de avaliação da vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isoladamente em um cenário de pós-exposição, o uso concomitante da vacina adsorvida hepatite A (inativada) (aproximadamente 50 U) com imunoglobulina (IG, 0,06 mL/kg) foi avaliada em um estudo clínico envolvendo adultos saudáveis de 18 a 39 anos de idade. A tabela a seguir fornece taxas de soroconversão a 4 e 24 semanas após a primeira dose em cada grupo de tratamento e após 1 mês após uma dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada) (administrada nas 24 semanas).

Taxas de soroconversão após vacinação com vacina adsorvida hepatite A (inativada) + IG, vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada e IG administrada isolada

	vacina adsorvida hepatite A (inativada) + IG	vacina adsorvida hepatite A (inativada)	IG
Semanas	Taxa de soroconversão		
4	100% (n= 129)	96% (n= 135)	87% (n= 30)
24	92% (n= 125)	*97% (n= 132)	0% (n= 28)
28	100% (n= 114)	100% (n= 128)	N/A

* Taxa de soroconversão no grupo que recebeu a vacina administrada isolada foi significativamente maior do que no grupo que recebeu a vacina + IG (p=0,05).

N/A = não aplicável

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O vírus da hepatite A é um dos vários vírus da hepatite que causam infecção sistêmica com patologia no fígado. O período de incubação varia de aproximadamente 20 a 50 dias. Embora o curso da doença seja geralmente benigno e não resulte em hepatite crônica, a infecção pelo vírus da hepatite A continua sendo uma importante causa de morbidade e ocasional hepatite fulminante e morte.

A hepatite A é transmitida mais frequentemente pela via fecal-oral, ocorrendo infecção em domicílios, centros ambulatoriais, unidades neonatais de tratamento intensivo e hospitais. Surto de fonte comum causados por alimentos contaminados e suprimentos de água ocorreram após o consumo de certos alimentos, como mariscos crus e alimentos não cozidos, preparados por pessoas contaminadas ou que foram contaminados de outra forma antes de serem ingeridos (saladas, sanduíches, framboesas congeladas, etc.). A transmissão pelo sangue, embora rara, é possível por meio de transfusão sanguínea, hemoderivados contaminados, ou por agulhas compartilhadas com indivíduo contaminado. Transmissão sexual também foi relatada.

Estima-se que ocorram aproximadamente 32.000 infecções por hepatite A ao ano a partir de 2006 nos EUA, das quais 3.579 resultam em manifestação clínica da hepatite A, 549 em hospitalizações, e 5 em mortes por hepatite fulminante. Estima-se que, em todo o mundo, ocorra 1,4 milhão de casos por ano. As manifestações clínicas da infecção por hepatite A frequentemente não são reconhecidas em crianças com idade <6 anos ao passo que a hepatite manifesta se desenvolve na maioria das crianças com mais idade e adultos. Os sinais e sintomas da infecção por hepatite A são semelhantes aos associados a outros tipos de hepatite viral e incluem anorexia, náuseas, febre/calafrios, icterícia, urina escura, fezes claras, dor abdominal, mal-estar e fadiga.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) é uma vacina de vírus inativado que demonstrou induzir a produção de anticorpos contra a proteína do vírus da hepatite A.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Indivíduos que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após a administração da vacina adsorvida hepatite A (inativada) não devem receber outras doses da vacina (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Deve-se ter cuidado ao vacinar indivíduos sensíveis ao látex, uma vez que a tampa do frasco contém borracha de látex natural seco que pode causar reações alérgicas.

A resposta imunológica esperada pode não ser obtida se a vacina adsorvida hepatite A (inativada) for

administrada a indivíduos com neoplasias, indivíduos sob tratamento imunossupressor ou com alguma forma de imunocomprometimento.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) não previne a hepatite causada por outros agentes infecciosos que não sejam o vírus da hepatite A. Em decorrência do longo período de incubação da hepatite A (aproximadamente 20 a 50 dias), é possível que exista uma infecção subclínica pelo vírus da hepatite A no momento da vacinação. Nesses indivíduos, a vacina pode não prevenir a hepatite A. Como com qualquer vacina, os recursos adequados devem estar disponíveis para uso imediato, incluindo adrenalina, caso ocorra reação anafilática ou anafilactoide.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada por via subcutânea quando clinicamente apropriado (por exemplo, pessoas com distúrbios da coagulação, que correm risco de hemorragia), apesar da cinética de soroconversão ser mais lenta para a primeira dose subcutânea da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em comparação com os dados históricos para a administração intramuscular.

Como com qualquer vacina, a administração com vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode não proteger todos os indivíduos suscetíveis vacinados.

Qualquer infecção aguda ou doença febril pode ser motivo para postergar o uso da vacina adsorvida hepatite A (inativada), exceto quando, na opinião do médico, essa atitude implicar maior risco.

Gravidez e amamentação:

Categoria de risco C. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com vacina adsorvida hepatite A (inativada), assim como também não se sabe se essa vacina pode afetar a capacidade de reprodução ou causar danos ao feto quando administrada a gestantes.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) só deve ser administrada a gestantes se estritamente necessário.

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

Não se sabe se a vacina adsorvida hepatite A (inativada) é excretada no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter cuidado ao se administrar a vacina adsorvida hepatite A (inativada) a nutrízes.

Crianças:

Demonstrou-se que vacina adsorvida hepatite A (inativada), em geral, é bem tolerada e altamente imunogênica em indivíduos de 12 meses a 17 anos de idade (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** para o esquema de dose recomendado). A segurança e eficácia em bebês com menos de 12 meses de idade não foram estabelecidas.

Dirigir e operar máquinas:

Não existem informações específicas sobre este assunto; no entanto, houve relatos de fraqueza/cansaço e dor de cabeça após a administração da vacina adsorvida hepatite A (inativada).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Uso com outras vacinas:

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com as vacinas febre amarela; febre tifoide; pneumocócica 7-valente (conjugada); sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B. Dados sobre o uso concomitante com outras vacinas são limitados (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR/Uso com outras vacinas**).

Devem ser utilizados locais de injeção e seringas diferentes para administração concomitante de vacinas injetáveis.

O ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices – Comitê Consultor sobre Práticas de

Imunização dos EUA) estabeleceu que informações limitadas provenientes de estudos conduzidos em adultos indicam que a administração simultânea da vacina hepatite A com vacinas difteria; poliomelite (oral e inativada); tétano; febre tifoide oral; cólera; encefalite japonesa; raiva ou febre amarela não diminui a resposta imunológica a nenhuma das vacinas nem aumenta a frequência de relato de eventos adversos. Estudos indicam que a vacina hepatite B pode ser administrada com vacina adsorvida hepatite A (inativada), sem afetar a imunogenicidade ou aumentar a frequência de eventos adversos.

Uso com Imunoglobulina (IG):

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com IG, desde que sejam utilizados locais e seringas diferentes, a indivíduos que necessitem de profilaxia pós-exposição ou proteção imediata e de longo prazo combinadas (por exemplo, viagens curtas para áreas endêmicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a vacina entre +2° e +8°C. **NÃO CONGELAR**, pois o congelamento destrói a potência da vacina.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aparência: após completa homogeneização, vacina adsorvida hepatite A (inativada) apresenta-se como uma suspensão branca, ligeiramente opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NÃO APLIQUE POR VIA INTRAVASCULAR, INTRADÉRMICA OU SUBCUTÂNEA.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) deve ser administrada somente por via intramuscular.

Para adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade, o músculo deltoide é o local preferencial para injeção intramuscular.

Para crianças com idade entre 12 e 23 meses, a área anterolateral da coxa é o local preferencial para injeção intramuscular.

A vacinação consiste na administração de uma primeira dose e de uma dose de reforço, administradas de acordo com o seguinte esquema:

Crianças/Adolescentes – 12 meses a 17 anos de idade:

Indivíduos de 12 meses a 17 anos de idade devem receber primeiramente a dose única de 0,5 mL (aproximadamente 25 U) da vacina e, 6 a 18 meses depois, dose de reforço de 0,5 mL (aproximadamente 25 U).

Intercambialidade da Dose de Reforço:

Pode-se administrar uma dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada), 6 a 12 meses após a primeira dose de outras vacinas hepatite A (inativada).

Um estudo clínico que envolveu 537 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 83 anos, avaliou a resposta imune a uma dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em comparação com a HAVRIX® [vacina adsorvida hepatite A (inativada) da GlaxoSmithKline], administradas 6 ou 12 meses após a dose

inicial da HAVRIX®. Quando vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi administrada como dose de reforço após a HAVRIX®, a vacina proporcionou resposta imune adequada (veja tabela abaixo) e foi, em geral, bem tolerada.

Taxa de soropositividade com vacina adsorvida hepatite A (inativada) e HAVRIX®, taxa de resposta após dose de reforço† e média geométrica dos títulos de anticorpos 4 semanas após a dose de reforço:

Primeira dose	Dose de reforço	Taxa de soropositividade	Taxa da resposta da dose de reforço†	Média geométrica dos títulos
HAVRIX® 1.440 U. EL.	vacina adsorvida hepatite A (inativada) 50 U	99,7% (n= 313)	86,1 % (n= 310)	3.272 (n= 313)
HAVRIX® 1.440 U. EL.	HAVRIX® 1.440 U. EL.	99,3 % (n= 151)	80,1% (n= 151)	2.423 (n= 151)

† A taxa de resposta da dose de reforço é definida como aumento dos títulos maior ou igual a 10 vezes após a dose de reforço em relação aos títulos antes da dose de reforço e títulos \geq a 100 mIU/mL após a dose de reforço.

Uso com outras vacinas:

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com vacinas febre amarela; febre tifoide; sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada); pneumocócica 7-valente (conjugada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B. As informações sobre o uso concomitante com outras vacinas são limitadas (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS/Uso com outras vacinas**).

Devem ser utilizados locais de injeção e seringas diferentes para administração concomitante de vacinas injetáveis.

Exposição Conhecida ou Presumida ao VHA/Viagem para Áreas Endêmicas:

Em indivíduos suscetíveis que viajam para áreas com taxas de endemicidade intermediária e alta de hepatite A, a primeira dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) deve ser administrada com no mínimo duas semanas de antecedência.

Uso com Imunoglobulina (IG):

Vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com IG, desde que utilizados locais e seringas diferentes e obedecido o esquema de vacinação para vacina adsorvida hepatite A (inativada) descrito anteriormente. Consulte a bula emitida pelo(s) fabricante(s) para certificar-se da posologia adequada de IG. Na época apropriada, deve-se administrar a dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada), conforme descrito anteriormente (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A vacina deve ser utilizada como fornecida; não há necessidade de reconstituição.

Agite bem antes de usar para manter a vacina em suspensão.

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados antes da administração, para detectar material particulado e alterações de coloração, sempre que a solução e o frasco permitirem. Após completa homogeneização, vacina adsorvida hepatite A (inativada) apresenta-se como uma suspensão branca, ligeiramente opaca.

É importante utilizar seringas e agulhas estéreis e descartáveis para cada paciente, a fim de evitar a

transmissão de agentes infecciosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS Estudos Clínicos:

- Crianças/Adolescentes – 12 a 23 meses de idade

Em 5 (cinco) estudos clínicos combinados (Protocolos 043, 057, 066, 067 e 068), 4.374 crianças com idade entre 12 e 23 meses receberam uma ou duas doses de aproximadamente 25 U de vacina adsorvida hepatite A (inativada). Das 4.374 crianças que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada), 3.885 (88,8%) crianças receberam duas doses da vacina, e 1.250 (32,2%) destas crianças receberam concomitantemente com outras vacinas. As crianças tiveram temperatura elevada e reações adversas no local da injeção durante um período de cinco dias após a vacinação e eventos adversos sistêmicos durante um período de 14 dias após a vacinação.

A reação adversa no local da injeção mais frequentemente relatada após qualquer dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi dor/sensibilidade/dolorimento. Os dados de três dos cinco Protocolos (066, 067 e 068) foram combinados, uma vez que esses três estudos induziram especificamente eritema, dor/sensibilidade/dolorimento e edema no local da injeção do dia 1 ao dia 5 após a vacinação, enquanto os Protocolos 043 e 057 não o fizeram.

Os eventos adversos sistêmicos mais comuns entre aqueles que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada ou concomitantemente com outras vacinas foram pirexia (febre $>37^{\circ}\text{C}$ ou maior) e irritabilidade. A incidência de todos os outros eventos adversos sistêmicos entre aqueles que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada ou concomitantemente com outras vacinas foi comparável. Os dados dos cinco protocolos foram combinados, uma vez que foram usados métodos semelhantes para a coleta de eventos adversos sistêmicos.

Os eventos adversos observados entre aqueles que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada ou concomitantemente com as vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada); pneumocócica 7-valente (conjugada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B em uma frequência de pelo menos 1,0% e independentemente da causalidade, estão listados em ordem decrescente de frequência na classificação por sistema de órgãos.

A classificação da frequência é a seguinte: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Eventos adversos em crianças com idade entre 12 e 23 meses que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) isolada (em ambas as doses).

Infecções e infestações:

Reação comum: infecção do trato respiratório superior; otite média; nasofaringite; rinite; infecção viral; tosse grave; gastroenterite.

Distúrbios oculares:

Reação comum: conjuntivite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Reação comum: rinorreia; tosse; congestão nasal.

Distúrbios gastrointestinais:

Reação comum: diarreia; vômito; dentição.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo:

Reação comum: dermatite de fralda; erupção cutânea.

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

Reação muito comum: dor/sensibilidade/dolorimento no local da injeção; eritema no local da injeção; pirexia (febre $>37^{\circ}\text{C}$ ou maior, nos dias 1-14); edema no local da injeção; irritabilidade.

Reação comum: febre $>39^{\circ}\text{C}$, oral (dias 1-5); contusão no local da injeção; hematoma no local da injeção.

Eventos adversos em crianças com idade entre 12 e 23 meses que receberam vacina adsorvida hepatite A (inativada) concomitantemente com as vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada); pneumocócica 7-valente (conjugada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) ou *Haemophilus influenzae* B (em pelo menos uma dose).

Infecções e infestações:

Reação comum: infecção do trato respiratório superior; otite média; nasofaringite; infecção viral; otite; rinite; laringotraqueobronquite.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

Reação comum: perda do apetite.

Distúrbios do sistema nervoso:

Reação comum: choro.

Distúrbios oculares:

Reação comum: conjuntivite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Reação comum: rinorreia; tosse; congestão nasal; congestão respiratória.

Distúrbios gastrointestinais:

Reação comum: diarreia; vômito.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo:

Reação comum: erupção cutânea; dermatite de fralda; erupção cutânea semelhante ao sarampo/rubéola.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:

Reação muito comum: dor/sensibilidade/dolorimento no local da injeção; pirexia (febre $>37^{\circ}\text{C}$ ou maior, nos dias 1-14); eritema no local da injeção; edema no local da injeção; irritabilidade.

Reação comum: febre $>39^{\circ}\text{C}$, oral (dias 1-5); contusão no local da injeção.

- Crianças/Adolescentes – 2 a 17 anos de idade

Em estudos clínicos combinados que envolveram 2.595 crianças (≥ 2 anos de idade) e adolescentes saudáveis (inclusive no estudo The Monroe Efficacy Study, controlado com placebo com 1.037 participantes) que receberam uma ou mais doses de aproximadamente 25 U da vacina hepatite A, indivíduos foram acompanhados quanto a febre e queixas no local da injeção por um período de 5 dias após a vacinação e queixas sistêmicas, por um período de 14 dias após a vacinação. Reações no local da injeção, geralmente leves e transitórias foram as queixas mais frequentemente relatadas.

As queixas relatadas com incidência $\geq 1\%$, independentemente da causalidade, em ordem decrescente de frequência, por cada sistema corpóreo, estão relacionadas a seguir:

Reações no local da injeção (em geral, leves e transitórias):

Dor (18,7%), sensibilidade (16,8%), calor (8,6%), eritema (7,5%), edema (7,3%) e equimose (1,3%).

Organismo em geral:

Febre ($\geq 38,8^{\circ}\text{C}$, oral) (3,1%), dor abdominal (1,6%).

Sistema digestivo:

Diarreia (1,0%) e vômitos (1,0%).

Sistema nervoso/psiquiátrico:

Cefaleia (2,3%).

Sistema respiratório:

Faringite (1,5%), infecção do trato respiratório superior (1,1%) e tosse (1,0%).

Achados laboratoriais:

Foram relatadas poucas anormalidades laboratoriais e incluíram relatos isolados de aumentos de enzimas hepáticas, eosinofilia e proteinúria.

Nos estudos clínicos, reações locais e/ou de hipersensibilidade sistêmica ocorreram em menos de 1% das crianças e adolescentes e incluíram os seguintes eventos adversos, independentemente da causalidade: prurido, urticária e erupção cutânea.

A exemplo de qualquer vacina, é possível que a utilização da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em populações muito grandes revele reações adversas não observadas em estudos clínicos.

Estudos de segurança após a comercialização:

Em um estudo de segurança realizado após o início da comercialização da vacina, um total de 42.110 indivíduos com idade maior ou igual a 2 anos recebeu 1 ou 2 doses da vacina adsorvida hepatite A (inativada), e não foi identificado nenhum evento adverso grave relacionado à vacina. Também não ocorreram eventos adversos não graves, relacionados à vacina, que tenham resultado em consulta ambulatorial.

Experiência pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da vacina comercializada:

Sistema nervoso:

Muito raramente, síndrome de Guillain–Barré, ataxia cerebelar.

Sistema hematológico e linfático:

Muito raramente, trombocitopenia.

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

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdose.

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

DIZERES LEGAIS:

MS.: 1.2234.0045

Farm. Resp.:

Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho
CRF/SP: 30.538

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme LLC.
770 Sunneytown Pike,
West Point, Pennsylvania (PA) 19846 EUA

Registrado, Importado e Embalado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã
CEP: 05503-900 São Paulo – SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850 e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica

Proibida venda ao comércio

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/11/2022.



Anexo B
Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/07/2017	1415265/17-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	05/05/2016	1712480/16-8	10566 PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)	22/08/2016 (Resolução – RE nº 2.238, de 18/08/16)	Dizeres legais: - Alteração da RT para Dra. Silvia Regina Q. Sperb CRF-SP: 32.679	VP / VPS	10 frascos-ampola
26/09/2018	0933291/18- 0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	0933291/18- 0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	Dizeres legais: - Alteração da RT para Dra. Alina Souza Gandufe CRF-SP nº 39.825	VP / VPS	10 frascos-ampola
30/08/2019	2082090199	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	2082090199	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	Substituição das informações relativas ao Notivisa por informações relativas ao Vigimed	VP / VPS	10 frascos-ampola
23/04/2021	1554231219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	1554231219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	Bula PS Reações adversas: - Atualização do Sistema de Notificação de Eventos Adversos: VigiMed. Dizeres Legais: - Alteração do RT para Dr. Lucas L. M. e Silva CRF-SP nº 61318	VP / VPS	10 frascos-ampola

vacina adsorvida hepatite A (inativada)

27/04/2022	2566222223	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/04/2022	2566222223	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/04/2022	Dizeres legais: - Alteração da RT Patricia Meneguello S. Carvalho CRF-SP nº 30538	VP / VPS	10 frascos-ampola
11/11/2022	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/11/2022	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/11/2022	Dizeres legais: - Alteração da razão social para Merck Sharp & Dohme LLC. 770 Summeytown Pike, West Point, Pennsylvania (PA) 19846 EUA	VP/VPS	10 frascos-ampola

vacina adsorvida hepatite A (inativada)