

# **vacina hepatipe B (recombinante)**

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

5 e 10 mcg

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****vacina hepatite B (recombinante)****APRESENTAÇÕES**

A vacina hepatite B (recombinante) é uma suspensão injetável estéril apresentada nas seguintes formulações:

- 5 mcg de antígeno de superfície da hepatite B: 1 frasco-ampola de dose única com 0,5 mL.
- 10 mcg de antígeno de superfície da hepatite B: 1 frasco-ampola de dose única com 1,0 mL.

**USO INTRAMUSCULAR****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

**Ingredientes ativos:** cada dose de 0,5 mL contém 5 mcg de antígeno de superfície da hepatite B e cada dose de 1,0 mL contém 10 mcg de antígeno de superfície da hepatite B.

**Excipientes:** sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo, cloreto de sódio, borato de sódio e água para injetáveis. A vacina pode conter traços de formaldeído.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Todas as formulações da vacina hepatite B (recombinante) são indicadas para a imunização contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B.

A vacina hepatite B (recombinante) deve também prevenir a hepatite D (causada pelo vírus delta), visto que a hepatite D não ocorre na ausência da infecção por hepatite B.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Numerosos estudos epidemiológicos demonstraram que as pessoas que desenvolvem anti-HBs após infecção ativa pelo vírus da hepatite B estão protegidas contra a doença na reexposição ao vírus.

Os estudos clínicos estabeleceram que, quando injetada no músculo deltóide, a vacina hepatite B (recombinante) induziu níveis de anticorpos em 96% dos 1.213 adultos saudáveis que receberam a dose recomendada no esquema de três doses. A resposta de anticorpos variou de acordo com a idade; um nível protetor de anticorpos foi induzido em 98% dos 787 adultos jovens entre 20-29 anos de idade, em 94% dos 249 adultos entre 30-39 anos de idade e em 89% dos 177 adultos com idade ≥ 40 anos. Estudos com a vacina de hepatite B derivada do plasma mostraram que uma taxa de resposta à vacina inferior (81%) pode ser obtida se a vacina é administrada com uma injeção na nádega. As taxas de soroconversão e a média geométrica dos títulos de anticorpos foram medidas 1 a 2 meses depois da terceira dose. Um nível protetor de anticorpos (anti-HBs) foi definido como 10 ou mais unidades de radioimunoensaio (SRU – Sample Ratio Unit) determinadas por radioimunoensaio ou positivo por imunensaio enzimático. Obs.: 10 SRU são comparáveis a 10 mIU/mL de anticorpos.

A vacina hepatite B (recombinante) é altamente imunogênica em indivíduos jovens. Em estudos clínicos, 99% das 94 crianças abaixo de 1 ano de idade nascidas de mães não portadoras, 96% das 46 crianças de 1 a 10 anos de idade e 99% dos 112 adolescentes de 11 a 19 anos de idade desenvolveram nível protetor de anticorpos após o esquema de três doses da vacina.

A eficácia protetora de três doses de 5 mcg da vacina hepatite B (recombinante) foi demonstrada em recém-nascidos de mães soropositivas para HBsAg e HBeAg (um complexo antigênico núcleo-associado que está correlacionado com alta infectividade). Em um estudo clínico de recém-nascidos que receberam uma dose de imunoglobulina humana anti-hepatite B ao nascerem seguido do esquema recomendado de três doses da vacina hepatite B (recombinante), não ocorreu infecção crônica em 96% dos 130 recém-nascidos após nove meses de acompanhamento. A eficácia estimada na prevenção da infecção crônica pelo vírus da hepatite B foi de 95% em comparação com a taxa de infecção em controles históricos não tratados. Um número significativamente menor de recém-nascidos tornou-se cronicamente infectado quando foi administrada uma dose de imunoglobulina humana anti-hepatite B logo após o nascimento, seguido do esquema recomendado de três doses da vacina hepatite B (recombinante), em comparação com controles históricos que receberam apenas uma única dose de imunoglobulina da hepatite B. O teste para HBsAg e anti-HBs é recomendado aos 12-15 meses de idade. Se o HBsAg não for detectável e o anti-HBs estiver presente, a criança estará protegida.

Conforme demonstrado no estudo acima, a imunoglobulina humana anti-hepatite B, quando administrada simultaneamente com a vacina hepatite B (recombinante) em locais diferentes do corpo, não interferiu na indução de anticorpos protetores contra o vírus da hepatite B estimulada pelo esquema de três doses da vacina.

Para adolescentes (11 a 15 anos de idade), a imunogenicidade de um esquema de duas doses (10 mcg nos meses 0 e 4-6) foi comparada à do esquema-padrão de três doses (5 mcg nos meses 0, 1 e 6) em um estudo multicêntrico, aberto e randomizado. A proporção de adolescentes tratados com o esquema de duas doses que desenvolveram nível protetor de anticorpos um mês após a última dose (99% de 255 indivíduos) parece ser semelhante à obtida entre adolescentes que receberam o esquema de três doses (98% de 121 indivíduos). Após os adolescentes (11 a 15 anos de idade) terem recebido a primeira dose de 10 mcg do esquema de duas doses, a proporção que desenvolveu nível protetor de anticorpos foi de aproximadamente 72%.

Até o momento, a duração do efeito protetor da vacina hepatite B (recombinante) em indivíduos saudáveis vacinados é desconhecida e a necessidade de doses de reforço ainda não foi definida. No entanto o acompanhamento de longo prazo (5 a 9 anos) de aproximadamente 3.000 vacinados de alto risco (recém-nascidos de mães portadoras, homossexuais do sexo masculino, nativos do Alasca) que desenvolveram título de anticorpos anti-HBs ≥ 10 mUI/mL após receberem uma vacina semelhante derivada de plasma em intervalos de 0, 1 e 6 meses demonstrou que nenhum indivíduo desenvolveu infecção clinicamente aparente pelo vírus da hepatite B e que 5 indivíduos desenvolveram antigenemia, muito embora até metade dos indivíduos não tenha conseguido manter o título nesse nível. A persistência da memória imunológica induzida pela vacina entre os indivíduos saudáveis vacinados que responderam a um curso primário de vacina de hepatite B, recombinante ou derivada de plasma, foi demonstrada pela resposta anamnésica de anticorpo a uma dose de reforço da vacina hepatite B (recombinante) administrada após 5 a 12 anos. Os dados de um estudo de acompanhamento mostraram que um grupo de adolescentes e adultos imunizados 13 anos antes com uma série primária da vacina hepatite B (recombinante), incluindo vários indivíduos cujo nível de anticorpos havia caído subsequentemente abaixo de 10 mUI/mL, retiveram a memória imunológica e foram capazes de apresentar resposta secundária de anticorpo vigorosa a uma dose de reforço da vacina hepatite B (recombinante).

Os relatos de literatura descreveram uma forma mais virulenta de hepatite B associada à superinfecções ou coinfeções pelo vírus delta, um vírus de RNA incompleto. O vírus delta pode infectar e causar doença apenas em pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B, uma vez que este vírus requer uma capa de HBsAg para se tornar infeccioso. Portanto as pessoas imunes à infecção pelo vírus da hepatite B também devem ser imunes à infecção pelo vírus delta.

### **Intercambialidade entre as vacinas de hepatite B derivadas do plasma e recombinantes**

Um estudo clínico demonstrou que, em recém-nascidos saudáveis, um esquema de vacina de hepatite B pode ser iniciado com outra vacina de hepatite B atualmente aprovada e completado com a vacina hepatite B (recombinante).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A vacina hepatite B (recombinante) é uma vacina não infecciosa de subunidade viral, que consiste no antígeno de superfície (AgHBs) do vírus da hepatite B produzido em células de levedura. Uma fração do gene do vírus da hepatite B, que codifica o AgHBs, é clonada no interior da levedura e a vacina hepatite B é produzida a partir de culturas dessa cepa de levedura recombinante, de acordo com os métodos desenvolvidos nos laboratórios MRL (Merck Research Laboratories).

O antígeno é extraído e purificado a partir de culturas de fermentação de uma cepa recombinante da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, que contém o gene para o subtipo adw do AgHBs. A proteína AgHBs é liberada pela ruptura das células da levedura e é purificada por uma série de métodos físicos e químicos.

Cada dose contém menos de 1% de proteína de levedura. A proteína purificada é tratada com tampão de fosfato com formaldeído e então coprecipitada com alumínio (sulfato de alumínio potássico) para formar uma quantidade de vacina com o adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo. Foi demonstrado que a vacina produzida pelo método da MSD é comparável à vacina derivada de plasma em termos de eficácia protetora (chimpanzés e humanos).

A vacina hepatite B, preparada a partir de culturas de levedura recombinante, é isenta de associação com sangue humano ou hemoderivados.

Cada lote da vacina hepatite B é testado quanto à esterilidade.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à levedura ou a qualquer componente da vacina.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Pessoas com imunodeficiência ou sob terapia imunossupressora requerem doses mais altas da vacina e sua resposta imunológica é inferior à dos indivíduos saudáveis.

Em razão do longo período de incubação da hepatite B, é possível que infecção pelo vírus da hepatite B, não diagnosticada, já esteja presente na ocasião da administração da vacina hepatite B (recombinante). Nesses indivíduos, a vacina pode não prevenir a hepatite B. Pacientes que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após uma injeção não devem receber outras injeções da vacina hepatite B (recombinante) (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Tenha 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.

Assim como com qualquer vacina parenteral, deve-se ter epinefrina disponível para uso imediato, para a eventualidade de ocorrer uma reação anafilática.

Qualquer infecção ativa grave é razão para postergar o uso da vacina hepatite B (recombinante), exceto quando, na opinião do médico, a não utilização da vacina implicar maior risco.

Deve-se ter cautela e recursos apropriados ao administrar a vacina hepatite B (recombinante) a indivíduos com comprometimento grave do sistema cardiopulmonar ou a indivíduos nos quais uma reação febril ou sistêmica pode impor risco significativo.

**Gravidez e lactação:** categoria de risco C. Não foram conduzidos estudos bem controlados em mulheres grávidas. A vacina deve ser administrada a mulheres grávidas apenas se o potencial benefício justificar o potencial de risco para o feto. Não foram realizados estudos de reprodução animal com a vacina hepatite B (recombinante).

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

Ainda não se sabe se a vacina hepatite B (recombinante) é excretada no leite materno. Muitos medicamentos são excretados no leite materno, portanto deve-se administrar com cautela a vacina a nutrizes. No entanto estudos com a vacina hepatite B (recombinante) em 12 nutrizes não revelaram evidências de que o antígeno vacinal seja excretado.

**Uso pediátrico:** demonstrou-se que a vacina hepatite B (recombinante) é geralmente bem tolerada e altamente imunogênica em recém-nascidos e crianças de todas as idades; em recém-nascidos, os anticorpos transferidos pela mãe não interferem na resposta imunológica [veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR (posologia pediátrica recomendada e posologia recomendada para recém-nascidos de mães AgHBs positivas)].

**Uso em idosos:** estudos clínicos iniciais com a vacina hepatite B (recombinante) não incluíram número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens. Entretanto, em estudos posteriores da vacina hepatite B (recombinante) foi demonstrado que uma resposta imunológica e níveis de seroproteção menores podem ser esperadas em pessoas com mais de 60 anos de idade.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Pessoas com imunodeficiência ou sob terapia imunossupressora requerem doses mais altas da vacina e sua resposta imunológica é inferior à dos indivíduos saudáveis.

**Uso com outras vacinas:** resultados de estudos clínicos indicam que a vacina hepatite B (recombinante) pode ser administrada concomitantemente com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis; a vacina poliomielite (oral); a vacina sarampo, caxumba, rubéola; a vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) ou a dose de reforço de DTPa (difteria, tétano e pertussis acelular), utilizando-se locais do corpo e seringas diferentes. Não se demonstrou comprometimento da resposta imunológica a esses抗ígenos quando testados individualmente. Devem-se utilizar locais e seringas diferentes para administração simultânea de vacinas injetáveis.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). **Não congelar**, pois o congelo destrói a potência da vacina. O armazenamento abaixo ou acima da temperatura recomendada pode reduzir a potência.

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.**

O frasco-ampola de dose única da vacina, uma vez perfurado, deve ter seu conteúdo utilizado prontamente e depois ser descartado.

**Aparência:** após homogeneização completa, a vacina 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 ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA OU INTRADÉRMICA**

A vacina hepatite B (recombinante) 5 mcg/0,5 mL e 10 mcg/1,0 mL NÃO É INDICADA PARA PACIENTES EM PRÉ-DIÁLISE/DIÁLISE.

A vacina hepatite B (recombinante) deve ser administrada por via intramuscular.

Para adultos e adolescentes o músculo deltóide é o local preferencial para injeção intramuscular.

Para recém-nascidos e crianças, a área anterolateral da coxa é o local recomendado para injeção intramuscular.

Há dados sugerindo que aplicações feitas nas nádegas frequentemente atingem apenas o tecido adiposo, não alcançando o tecido muscular. As injeções aplicadas dessa maneira têm resultado em taxas de soroconversão mais baixas do que o esperado. A vacina hepatite B (recombinante) pode ser administrada por via subcutânea em pessoas com risco de hemorragia após administrações intramusculares. Entretanto, quando outras vacinas adsorvidas em hidróxido de alumínio foram administradas por via subcutânea, observou-se maior incidência de reações locais, incluindo a formação de nódulos subcutâneos. Portanto deve-se utilizar essa via apenas em pessoas com risco de hemorragia após administrações intramusculares (por exemplo, hemofílicos).

**AGITE BEM ANTES DE USAR.** É NECESSÁRIO AGITAÇÃO CUIDADOSA DO FRASCO IMEDIATAMENTE ANTES DA ADMINISTRAÇÃO PARA MANTER A VACINA EM SUSPENSÃO.

A vacina deve ser administrada como fornecida; não é necessário diluir ou reconstituir. Deve-se utilizar a dose total recomendada.

NOTA: uma vez que o frasco-ampola de dose única tiver sido perfurado, a vacina nele contida deve ser utilizada prontamente e o frasco-ampola deve ser descartado.

É importante utilizar, para cada paciente, seringas e agulhas estéreis e descartáveis para evitar a transmissão da hepatite e de outros agentes infecciosos.

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados antes da administração, visando à detecção de material particulado e de alterações da coloração.

A vacina hepatite B (recombinante), após homogeneização completa, apresenta-se como uma suspensão branca, ligeiramente opaca.

**Esquema de três doses**

A vacinação consiste em três doses administradas de acordo com o seguinte esquema:

1<sup>a</sup> aplicação: na data escolhida;

2<sup>a</sup> aplicação: 1 mês após a primeira dose;

3<sup>a</sup> aplicação: 6 meses após a primeira dose.

Dentro de limites, o momento das aplicações sucessivas pode ser ajustado para acomodar uma variedade de necessidades, como a coadministração com outras vacinas.

Para recém-nascidos de mães AgHBs positivas ou com situação sorológica para AgHBs desconhecida, as recomendações quanto ao tratamento estão descritas nos itens: **Posologia para recém-nascidos de mães AgHBs positivas** e **Posologia para recém-nascidos de mães cuja sorologia para o AgHBs é desconhecida**.

Um intervalo de no mínimo um mês deve separar as aplicações sucessivas da vacina. Esquemas acelerados de três doses (por exemplo, 0, 1, 2 meses; 0, 2, 4 meses) podem induzir à proteção por anticorpos mais cedo numa proporção ligeiramente maior de vacinados. No entanto esquemas que estendem o intervalo de tempo entre a segunda e terceira aplicações (por exemplo, 0, 1, 6 meses; 0, 1, 12 meses) irão finalmente soroconverter proporção similar de vacinados, enquanto induzem substancialmente a concentrações mais elevadas de anticorpos do que os esquemas acelerados.

**Esquema de duas doses – Adolescentes (11 a 15 anos de idade)**

Um esquema alternativo de duas doses de 10 mcg está à disposição para a vacinação de rotina de adolescentes (11 a 15 anos de idade), de acordo com o seguinte esquema:

1<sup>a</sup> aplicação: na data escolhida.

2<sup>a</sup> aplicação: 4 a 6 meses mais tarde.

Os esquemas posológicos da vacina hepatite B (recombinante) para populações específicas, independentemente do risco de infecção pelo vírus da hepatite B, encontram-se resumidos na tabela 1.

Tabela 1

Grupo	Dose/Esquema <sup>++</sup>
Recém-nascidos <sup>+</sup> , crianças, adolescentes <sup>††</sup>	5 mcg (0,5 mL)
0 a 19 anos de idade	3 doses de 5 mcg
Adultos	10 mcg (1,0 mL)
≥ 20 anos de idade	3 doses de 10 mcg

<sup>+</sup> Recém-nascidos de mães AgHBs negativas.

<sup>††</sup> Se a formulação sugerida não estiver disponível, a dose adequada pode ser obtida de outra formulação, desde que o volume total administrado da vacina não exceda 1,0.

<sup>++</sup> Adolescentes (11 a 15 anos de idade) podem receber um dos seguintes esquemas: 3 doses de 5 mcg ou 2 doses de 10 mcg.

**Posologia para recém-nascidos de mães AgHBs positivas**

Recém-nascidos de mães AgHBs positivas têm alto risco de tornarem-se portadores crônicos do vírus da hepatite B e de desenvolverem sequelas crônicas da infecção por tal vírus. Estudos bem controlados mostraram que a administração de três doses de 0,5 mL de imunoglobulina humana anti-hepatite B desde o nascimento é 75% eficaz na prevenção do estado de portador crônico nesses recém-nascidos durante o primeiro ano de vida. A proteção é transitória nessas circunstâncias e a eficácia da imunoglobulina humana anti-hepatite B administrada passivamente diminui em seguida. Os resultados de estudos clínicos indicam que a administração de uma dose de 0,5 mL de imunoglobulina humana anti-hepatite B ao nascer e três doses de 5 mcg (0,5 mL) da vacina hepatite B (recombinante), sendo a primeira aplicada na primeira semana após o nascimento, foi 96% eficaz na prevenção do estado de portador crônico nos recém-nascidos de mães AgHBs e AgHBs positivas. Testes para AgHBs e anti-HBs são recomendados aos 12-15 meses para monitorar se a terapia teve sucesso. Se o AgHBs não é detectável e o anti-HBs está presente, a criança foi protegida.

A posologia recomendada aos recém-nascidos de mães AgHBs positivas está descrita na tabela 2.

Tabela 2

TRATAMENTO	Nascimento	1 Mês	6 Meses
vacina hepatite B (recombinante)	5 mcg†††	5 mcg	5 mcg
Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,5 mL	--	--

††† A primeira dose da vacina hepatite B (recombinante) deve ser administrada ao nascer e ao mesmo tempo que a imunoglobulina humana anti-hepatite B, mas deve ser aplicada na região ântero-lateral da coxa oposta.

**Posologia para recém-nascidos de mães cuja sorologia para o AgHBs é desconhecida**

Quando o AgHBs da mãe for desconhecido, a vacinação deve ser iniciada assim que possível com uma dose de 5 mcg da vacina. Se em 7 dias após o parto a mãe for determinada AgHBs positivo, a criança deverá receber, imediatamente, uma dose de imunoglobulina humana anti-hepatite B; a série de vacinação deverá ser completada com doses de 5 mcg. Se o teste de antígeno do AgHBs for negativo para a mãe, a série de vacinação deverá ser completada com doses de 5 mcg.

**Revacinação para os indivíduos que não respondem ao tratamento**

Quando as pessoas que não respondem (anti-HBs < 10 IU/l) à primeira série de vacinação são revacinadas, 15-25% têm resposta adequada de anticorpos depois de uma dose adicional e 30-50%, depois de três doses adicionais. No entanto, em razão da insuficiência das informações referentes ao perfil de segurança da vacina hepatite B quando doses adicionais em excesso das séries de duas ou três doses são administradas, a revacinação até a conclusão da série primária não é recomendada rotineiramente. A revacinação deve ser considerada para indivíduos sob alto risco, depois de avaliados os benefícios da vacinação contra o potencial risco de reações adversas locais ou sistêmicas.

### **Exposição provável ou conhecida ao antígeno da hepatite B**

Não há estudos prospectivos atestando a eficácia da combinação da imunoglobulina humana anti-hepatite B com a vacina hepatite B (recombinante) para prevenir a hepatite B clínica após exposição de membranas mucosas ou a exposição percutânea ou ocular ao vírus da hepatite B. No entanto, como a maioria das pessoas assim expostas (por exemplo, profissionais da área de saúde) é candidata à vacinação com a vacina hepatite B (recombinante) e sendo a combinação da imunoglobulina humana anti-hepatite B com a vacina mais eficaz que a imunoglobulina isoladamente em exposições perinatais, são recomendadas as seguintes diretrizes para pessoas que foram expostas ao vírus da hepatite B nessas situações: (1) exposição de membrana mucosa, percutânea (picada de agulha) ou ocular a sangue presumível ou sabidamente contaminado pelo antígeno da hepatite B, (2) mordidas de indivíduos presumível ou sabidamente AgHBs positivos, que penetram a pele ou (3) contato sexual íntimo com indivíduos presumível ou sabidamente AgHBs positivos.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (0,06 mL/kg) deve ser administrada imediatamente após a exposição e no período de 24 horas, se possível. A vacina hepatite B (recombinante), na dose apropriada para a idade (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**), deve ser administrada por via intramuscular no período de sete dias após a exposição; a segunda e a terceira doses devem ser administradas um e seis meses após a primeira dose, respectivamente.

### **Revacinação**

A duração do efeito protetor da vacina hepatite B (recombinante) em vacinados saudáveis é desconhecida até o momento e a necessidade de doses de reforço não está definida.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A vacina hepatite B (recombinante) é geralmente bem tolerada. Não foram relatadas reações adversas que pudessem estar relacionadas às alterações nos títulos de anticorpos contra levedura durante os estudos clínicos. Assim como com qualquer vacina, existe a possibilidade de que o uso em larga escala revele reações adversas não observadas em estudos clínicos.

Num grupo de estudos, 1.636 doses da vacina hepatite B (recombinante) foram administradas a 653 recém-nascidos e crianças (de até 10 anos de idade) saudáveis, que foram monitoradas por cinco dias depois de cada dose. Foram relatadas reações adversas no local da aplicação (incluindo eritema e edema) e queixas sistêmicas após 8% e 17% das aplicações, respectivamente.

As reações adversas sistêmicas mais frequentemente relatadas (> 1% das aplicações), em ordem decrescente de frequência, foram irritabilidade, cansaço, febre (> 38°C oral equivalente), choro, diarreia, vômito, diminuição do apetite e insônia.

Em um estudo que comparou o esquema de três doses (5 mcg) com o de duas doses (10 mcg) da vacina hepatite B (recombinante) em adolescentes, a frequência global de reações adversas e queixas sistêmicas, em geral, foi semelhante.

Em um grupo de estudos no qual 3.258 doses de 10 mcg da vacina hepatite B (recombinante) foram administradas a 1.252 adultos saudáveis monitorados por cinco dias depois de cada dose, foram relatadas as seguintes reações adversas:

#### **- Incidência ≥ 1% das aplicações**

**Reações locais:** reações no local da injeção, consistindo principalmente em irritação local, incluindo dor, aumento da sensibilidade, prurido, eritema, equimose, edema, calor e enduração.

**Corpo como um todo:** as reclamações mais frequentes incluem fadiga/astenia, mal-estar, febre (≥ 38°C).

**Sistema Nervoso:** cefaleia.

**Sistema Digestivo:** náuseas, diarreia.

**Sistema Respiratório:** faringite, infecção das vias aéreas superiores.

#### **- Incidência < 1% das aplicações**

**Corpo como um todo:** sudorese, calafrios, rubor facial, sensação de dor e de calor.

**Pele:** prurido, erupções cutâneas, urticária, angioedema.

**Sistema Digestivo:** vômitos, dores/cólicas abdominais, dispespisia, diminuição do apetite.

**Sistema Musculoesquelético:** miose, artralgia, dor lombar, dor cervical, dor nos ombros, rigidez da nuca.

**Sistema Nervoso:** delírio, vertigem/tontura, parestesia.

**Sistema Respiratório:** rinite, tosse, resfriado.

**Órgãos dos sentidos:** dor de ouvido.

**Sistema Sanguíneo/Linfático:** linfadenopatia.

**Psiquiátricos/Comportamental:** insônia/distúrbio do sono.

**Sistema Urogenital:** disúria.

**Sistema Cardiovascular:** hipotensão.

#### **- Outras reações adversas**

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização; entretanto, em muitos casos, a relação de causalidade não foi estabelecida.

**Hipersensibilidade:** anafilaxia e sintomas de hipersensibilidade imediata, incluindo edema, dispneia, desconforto torácico, broncoespasmo ou palpitação foram relatados nas primeiras horas após a vacinação. Relatou-se síndrome aparente de hipersensibilidade (semelhante à doença do soro) de início tardio (dias ou semanas após a vacinação), que incluía artrite (geralmente transitória) e reações dermatológicas, como eritemamultiforme, equimose e eritema nodoso (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**Sistema Imunológico:** vasculite e poliarterite nodosa.

**Pele:** alopecia, eczema.

**Sistema Musculoesquelético:** artrite e dor nas extremidades.

**Sistema Nervoso:** neuropatia periférica, incluindo paralisia de Bell, síndrome de Guillain-Barré, exacerbação da esclerose múltipla, esclerose múltipla, neurite óptica, convulsão, convulsão febril, encefalite, síncope vasovagal.

**Órgãos dos sentidos:** zumbido, uveite.

**Sistema Hematológico:** aumento da velocidade de hemossedimentação, trombocitopenia.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **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 1.0029.0015

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc.  
West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.  
Rua 13 de Maio, 1.161 – Sousas, Campinas/SP

Venda sob prescrição médica.

vacina hepatite B (recombinante)\_BU04\_122011\_VPS



**Anexo B**

**Histórico de Alterações da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
11/11/2013	0946303/13-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adequação à RDC 47/09 e atualizações de informações dos itens:</li> <li>- APRESENTAÇÕES</li> <li>- COMPOSIÇÃO</li> <li>- 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>- DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA COM 0,5 ML E 1,0 ML
		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015	0139911/15-0	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	13/04/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- COMPOSIÇÃO</li> <li>- 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>- 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>- 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>- 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>- 9. REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>- DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA COM 0,5 ML E 1,0 ML