

Vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

Novartis Biociências S.A.

Suspensão injetável

50 mcg + 50 mcg + 50 mcg + 25 mcg / 0,5 mL

Vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

APRESENTAÇÕES

A **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** é uma suspensão injetável, disponível em seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo e tampa protetora de borracha, contendo 01 dose de 0,5 ml.

A vacina está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem contendo 01 seringa preenchida, sem agulha.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Uma dose de **0,5 ml** da suspensão injetável contém:

Proteína de fusão NHBA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1, 2,3}	50	microgramas
Proteína NadA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1, 2,3}	50	microgramas
Proteína de fusão fHbp recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1, 2,3}	50	microgramas
Vesículas de membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medida como quantidade de proteína total contendo PorA P1.4 ²	25	microgramas

¹Produzida em células de *E. coli* através da tecnologia de DNA recombinante.

²Adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al³⁺).

³ NBHA (Antígeno de Ligação de *Neisseria* com Heparina), NadA (Adesina A de *Neisseria*), fHbp (Proteína de Ligação com o fator H).

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** é indicada para imunização ativa de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B. Vide seção **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** para informações sobre a proteção contra cepas específicas do grupo B. O uso da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** não foi avaliada através de estudos clínicos. A eficácia da vacina foi inferida através da demonstração de indução de respostas de anticorpos bactericidas séricos contra cada um dos抗ígenos da vacina (vide seção **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Imunogenicidade**).

Imunogenicidade

As respostas de anticorpos bactericidas séricos para cada um dos抗ígenos NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 da vacina, foram avaliadas utilizando-se um conjunto de quatro cepas meningocócicas de referência do grupo B. Os anticorpos bactericidas contra estas cepas foram medidos pelo Ensaio Bactericida Sérico, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA). Não estão disponíveis dados de todos os esquemas de vacinação utilizando a cepa de referência para NHBA.

A maioria dos estudos de imunogenicidade primária foi realizada como estudos clínicos randomizados, controlados e multicêntricos. A imunogenicidade foi avaliada em lactentes, crianças, adolescentes e adultos.

Imunogenicidade em lactentes e crianças

Nos estudos com lactentes, os participantes receberam três doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 2, 4 e 6 ou aos 2, 3 e 4 meses de idade, e uma dose de reforço, no segundo ano de vida, logo a partir dos 12 meses de idade. Os soros

foram obtidos tanto antes da vacinação quanto um mês após a terceira dose da vacinação (vide Tabela 1) e um mês após a vacinação de reforço (vide Tabela 2). Em um estudo de extensão, a persistência da resposta imune foi avaliada um ano após a dose de reforço (vide Tabela 2). Crianças não vacinadas anteriormente também receberam duas doses no segundo ano de vida, com a persistência de anticorpos sendo medida um ano após a segunda dose (vide Tabela 3). A imunogenicidade após duas doses também foi documentada em outro estudo em lactentes a partir de 6 a 8 meses de idade na fase de recrutamento do estudo (vide Tabela 3).

Imunogenicidade em lactentes de 2 a 6 meses de idade

Os resultados de imunogenicidade obtidos um mês após a administração de três doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 2, 3, 4 e 2, 4 e 6 meses de idade estão resumidos na Tabela 1. As respostas de anticorpos bactericidas contra cepas meningocócicas de referência, um mês após a terceira dose da vacinação, foram altas contra os抗ígenos fHbp, NadA e PorA P1.4 em ambos os esquemas de vacinação com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**. As respostas bactericidas contra o抗ígeno NHBA também foram elevadas em lactentes vacinados no esquema 2, 4 e 6 meses, mas este抗ígeno pareceu ser menos imunogênico no esquema 2, 3 e 4 meses. As consequências clínicas da redução da imunogenicidade do抗ígeno NHBA neste esquema de vacinação não são conhecidas.

Tabela 1. Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas um mês após a terceira dose da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), administrada aos 2, 3, 4 ou 2, 4 e 6 meses de idade

Antígeno		Estudo V72P13 2, 4, 6 meses	Estudo V72P12 2, 3, 4 meses	Estudo V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% soropositivo* (IC a 95%)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% soropositivo	N=1152	N=275	N=165

	(IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	99% (97-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% soropositivo (IC a 95%)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (IC a 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
	% soropositivo (IC a 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (IC a 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % soropositivo = porcentagem de lactentes que atingiram um hSBA $\geq 1:5$.

** GMT = títulos geométricos médios.

Os dados sobre a persistência de anticorpos bactericidas aos 8 meses após a administração da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a administração da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 2, 4 e 6 meses de idade (período pré-dose de reforço), bem como os dados relacionados à dose de reforço após a administração da quarta dose da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 12 meses de idade, estão resumidos na Tabela 2. A persistência da resposta imune um ano após a dose de reforço também é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Respostas de anticorpos bactericidas séricos seguidas de uma dose de reforço aos 12 meses após a administração de um esquema primário de vacinação aos 2, 3 e 4 ou 2, 4 e 6 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após a dose de reforço

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	pré-dose de reforço*	N=81	N=426
	% soropositivo** (IC a 95%)	58% (47-69)	82% (78-85)
	hSBA GMT*** (IC a 95%)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
	1 mês após a dose de reforço	N=83	N=422
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	135 (108-170)	128 (118-139)
NadA	12 meses após a dose de reforço		N=299
	% soropositivo (IC a 95%)	-	62% (56-67)
	hSBA GMT (IC a 95%)		6,5 (5,63-7,5)
	pré-dose de reforço	N=79	N=423
	% soropositivo (IC a 95%)	97% (91-100)	99% (97-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	63 (49-83)	81 (74-89)
	1 mês após a dose de reforço	N=84	N=421
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)

	12 meses após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	pré-dose de reforço% soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mês após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pré-dose de reforço% soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mês após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)

* O período pré-dose de reforço representa a persistência de anticorpos bactericidas aos 8 meses após a administração da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a administração da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** aos 2, 4 e 6 meses da idade.

** % soropositivo = porcentagem de lactentes que atingiram um hSBA $\geq 1:5$.

*** GMT = títulos geométricos médios.

Imunogenicidade em crianças de 6 a 11 meses, 12 a 23 meses e 2 a 10 anos de idade

A imunogenicidade após a administração de duas doses, com intervalo de dois meses, em crianças de 6 a 26 meses de idade foi documentada em três estudos cujos resultados estão resumidos na Tabela 3. Contra cada um dos抗ígenos vacinais, as porcentagens de sororesposta e hSBA GMTs foram altas e semelhantes após o esquema de duas doses em lactentes de 6-8 meses de idade e crianças de 13-15 e 24-26 meses de idade. Os dados sobre a persistência de anticorpo um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade também estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Respostas de anticorpos bactericidas séricos após a administração da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) aos 6 e 8 meses de idade, aos 13 e 15 meses de idade, ou aos 24 e 26 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade

Antígeno		Faixa etária		
		6 a 11 meses de idade	12 a 23 meses de idade	2 a 10 anos de idade
		Idade de vacinação		
		6, 8 meses	13, 15 meses	24, 26 meses
fHbp	<u>1 mês após a 2^a dose</u>	N=23	N=163	N=105
	% soropositivo* (IC a 95%)	100% (85-100)	100% (98-100)	100% (97-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	250 (173-361)	271 (237-310)	220 (186-261)
	<u>12 meses após a 2^a dose</u>		N=68	
	% soropositivo (IC a 95%)	-	74% (61-83)	-
	hSBA GMT (IC a 95%)		14 (9,4-20)	
NadA	<u>1 mês após a 2^a dose</u>	N=23	N=164	N=103
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (85-100)	100% (98-100)	99% (95-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	534 (395-721)	599 (520-690)	455 (372-556)
	<u>12 meses após a 2^a dose</u>		N=68	

	% soropositivo (IC a 95%)	-	97% (90-100)	-
	hSBA GMT (IC a 95%)		70 (47-104)	
PorA P1.4	<u>1 mês após a 2^a dose</u>	N=22	N=164	N=108
	% soropositivo (IC a 95%)	95% (77-100)	100% (98-100)	98% (93-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	27 (21-36)	43 (38-49)	27 (23-32)
	<u>12 meses após a 2^a dose</u>		N=68	
	% soropositivo (IC a 95%)	-	18% (9-29)	-
	hSBA GMT (IC a 95%)		1,65 (1,2-2,28)	
NHBA	<u>1 mês após a 2^a dose</u>		N=46	N=100
	% soropositivo (IC a 95%)	-	63% (48-77)	97% (91-99)
	hSBA GMT (IC a 95%)		11 (7,07-16)	38 (32-45)
	<u>12 meses após a 2^a dose</u>		N=65	
	% soropositivo (IC a 95%)	-	38% (27-51)	-
	hSBA GMT (IC a 95%)		3,7 (2,15-6,35)	

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA $\geq 1:4$ (na faixa etária de 6 a 11 meses) e hSBA $\geq 1:5$ (nas faixas etárias de 12 a 23 meses e de 2 a 10 anos de idade).

** GMT = títulos geométricos médios.

Em um grupo adicional de 67 crianças avaliadas após a administração de duas doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, tendo início a partir dos 40 até os 44 meses de idade, em dois estudos de extensão (N = 36 e N = 29-31, respectivamente), foi observado um aumento nos títulos de hSBA para os quatro antígenos de referência. As

porcentagens de indivíduos soropositivos foram de 100% para fHbp e NadA, 94% e 90% para PorA P1.4; 89% e 72% para NHBA.

Imunogenicidade em adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos

Os adolescentes receberam duas doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, com intervalos de um, dois ou seis meses entre as doses; estes dados estão resumidos nas Tabelas 4 e 5. Em estudos com adultos, os dados também foram obtidos após a administração de duas doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, com um intervalo de um mês ou dois meses entre as doses (vide Tabela 4).

Os esquemas de vacinação de duas doses administradas com um intervalo de um ou dois meses mostraram respostas imunológicas semelhantes em adultos e adolescentes. Respostas semelhantes foram também observadas em adolescentes que receberam duas doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** com um intervalo de seis meses.

Tabela 4. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adolescentes ou adultos, um mês após a administração de duas doses da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), aplicada de acordo com os diferentes esquemas de duas doses, e persistência de anticorpos bactericidas 18 a 23 meses após a segunda dose

Antígenos		Adolescentes			Adultos	
		Meses 0, 1	Meses 0, 2	Meses 0, 6	Meses 0, 1	Meses 0, 2
fHbp	1 mês após a 2 ^a dose	N=638	N=319	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo* (IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)

	18-23 meses após a 2 ^a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)	-	-
NadA	1 mês após a 2 ^a dose	N=639	N=320	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
	18-23 meses após a 2 ^a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)	-	-
PorA P1.4	1 mês após a 2 ^a dose	N=639	N=319	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC a 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)

	18-23 meses após a 2 ^a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)	-	-
NHBA	1 mês após a 2 ^a dose	N=46	N=46			
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA $\geq 1:4$.

** GMT = títulos geométricos médios.

No estudo com adolescentes, as respostas bactericidas após duas doses da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** foram estratificadas por um hSBA basal menor que 1:4, igual a 1:4 ou superior a 1:4. As porcentagens de sororesposta e porcentagens de indivíduos com, pelo menos, um aumento de 4 vezes no título basal de hSBA, um mês após a administração da segunda dose da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, estão resumidas na Tabela 5. Após a vacinação com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, uma alta porcentagem de indivíduos foi soropositiva e teve um aumento de 4 vezes nos títulos de hSBA, independente do estado pré-vacinação.

Tabela 5. Porcentagem de adolescentes com sororesposta e com um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos bactericidas um mês após a administração de duas doses da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), aplicada de acordo com diferentes esquemas de duas doses - estratificada pelos títulos pré-vacinação

Antígeno			Meses 0, 1	Meses 0, 2	Meses 0, 6
fHbp	% soropositivo* (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% aumento de 4 vezes (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% soropositivo (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento de 4 vezes (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% soropositivo (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento de 4 vezes	título pré-vacinação < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)

	(IC a 95%)	título pré-vacinação $\geq 1:4$	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% soropositivo (IC a 95%)	título pré-vacinação $< 1:4$	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		título pré-vacinação $\geq 1:4$	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento de 4 vezes (IC a 95%)	título pré-vacinação $< 1:4$	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		título pré-vacinação $\geq 1:4$	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA $\geq 1:4$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH09.

Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas; portanto, nenhum estudo farmacocinético foi conduzido com a vacina.

Dados Epidemiológicos

A doença meningocócica invasiva (DMI) é uma importante causa de meningite e sepse, que pode conduzir à mortalidade (até 20% dos casos de DMI), ou sequelas permanentes (11-20% dos sobreviventes). A incidência de DMI de todos os sorogrupo atualmente no Brasil é de aproximadamente 2,0 por 100.000 habitantes, embora taxas de incidência um pouco maiores sejam relatadas em áreas urbanas. A maior incidência de DMI ocorre em lactentes com menos de 1 ano de idade (17 por 100.000 habitantes), seguida por crianças de 1 a 4 anos de idade (7 por 100.000 habitantes). A incidência diminui ainda mais com o aumento da idade. Maiores taxas de incidência foram observadas durante as epidemias de DMI.

Há 13 cápsulas distintas de polissacarídeos, mas no Brasil somente os sorogrupos B, C, W-135 e Y causam DMI. Não foram observadas doenças causadas pelo sorogrupo A no Brasil em várias décadas. De acordo com a rede de vigilância de laboratórios sentinelas SIREVA II, 26% das DMI no Brasil em 2009 foram causadas pelo grupo B. A distribuição dos grupos causadores da DMI varia conforme a região, sendo o grupo B ainda o mais prevalente dos sorogrupos causadores de doença nos estados do Sul do Brasil.

Com base no *Multi Locus Sequence Typing* (MLST), o meningococo do grupo B demonstra significativa diversidade. Além de causar doença endêmica, o grupo B tem causado surtos prolongados devido às cepas hipervirulentas, incluindo a ST-32 (França, Oregon (EUA)) e ST-41/44 (Noruega, Nova Zelândia). O Brasil testemunhou prolongadas epidemias de DMI pelo grupo B em meados dos anos 1980 até 2002. Estudos obtidos dos isolados de DMI durante estes surtos relataram que a maioria das cepas do grupo B pertencia ao complexo ST-32.

Atualmente, não existem estudos mais recentes sobre a distribuição de complexo circulante/soro(sub)tipos a nível nacional.

Mecanismos de ação

A imunização com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** tem o objetivo de estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem os抗ígenos NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (o抗ígeno imunodominante presente no componente OMV) da vacina e com os quais se espera um efeito protetor contra a doença meningocócica invasiva (DMI). Como esses抗ígenos são expressos de forma variável por diferentes cepas, os meningococos que os expressam a níveis suficientes são passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina. O Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos - *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS), foi desenvolvido para relacionar os perfis antigenicos de diferentes cepas de bactérias meningocócicas do grupo B com a capacidade de eliminação das cepas através do Ensaio de Anticorpos Bactericidas Séricos, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA) e, desta maneira, estimar a amplitude de cobertura das cepas. Com base na análise pelo MATS dos isolados meningocócicos invasivos do grupo B coletados em 2010, a estimativa de cobertura das cepas pela **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** no Brasil é de 81% (intervalo de confiança a 95%: 71% - 95%).

Os antígenos presentes na **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** foram também expressos por cepas pertencentes a outros grupos meningocócicos além do grupo B. Dados limitados indicam proteção contra algumas cepas além das pertencentes ao grupo B; no entanto, a extensão desta proteção adicional ainda não está totalmente determinada.

Dados de segurança não clínicos

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco para humanos com base nos estudos de toxicidade de dose repetida e nos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção **COMPOSIÇÃO**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como para outras vacinas, a administração da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção menor, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Não injetar por via intravascular.

Como para todas as vacinas injetáveis, tratamento e supervisão médica apropriada devem sempre estar prontamente disponíveis em caso de evento anafilático após administração da vacina.

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 seção REAÇÕES ADVERSAS). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido a um desmaio.

Esta vacina não deveria ser administrada em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação que possa contraindicar uma injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício exceda claramente o risco da administração.

Assim como com qualquer vacina, a vacinação com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** pode não proteger todos os indivíduos vacinados.

Não se espera que a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** forneça proteção contra todas as cepas meningocócicas circulantes do grupo B (vide seção **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Assim como para muitas vacinas, o médico deve estar ciente que uma elevação de temperatura pode ocorrer após a vacinação de lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade). A administração profilática de antipiréticos no momento e logo após a vacinação pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. A administração de medicamentos antipiréticos em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade) deve ser iniciada de acordo com as diretrizes locais.

A segurança e a eficácia da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos. Em indivíduos imunocomprometidos, a vacinação pode não resultar em uma resposta protetora de anticorpos. Não há dados sobre o uso da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** em indivíduos acima de 50 anos de idade ou pacientes com condições médicas crônicas.

A tampa protetora da seringa pode conter borracha natural de látex. Embora o risco de desenvolvimento de reações alérgicas seja mínimo, os profissionais da saúde devem considerar o risco-benefício antes de administrar esta vacina em indivíduos com histórico conhecido de hipersensibilidade ao látex.

A canamicina é utilizada no início do processo de fabricação e é removida durante as fases posteriores de fabricação. Se estiver presente, os níveis de canamicina na formulação final da vacina são menores que 0,01 microgramas por dose. O uso seguro da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** por indivíduos sensíveis à canamicina não foi estabelecido.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose; isso significa que é essencialmente livre de sódio.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade em humanos.

Não houve efeitos sobre a fertilidade feminina nos estudos em animais.

Gravidez

Estão disponíveis dados clínicos insuficientes sobre exposição durante a gravidez.

O risco potencial para a mulher grávida é desconhecido. Porém, a vacinação não deve ser suspensa quando houver risco claro de exposição à infecção meningocócica.

Não houve evidência de toxicidade materna ou fetal, e nenhum efeito sobre a gravidez, comportamento materno, fertilidade feminina ou desenvolvimento pós-natal, em um estudo em que coelhas receberam a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** com uma dose aproximadamente 10 vezes maior que o equivalente à dose humana com base no peso corporal.

Lactação

Informações sobre a segurança da vacina durante a lactação não estão disponíveis. A relação risco-benefício deve ser examinada antes de se tomar a decisão de imunizar durante a lactação.

Não foram observadas reações adversas em coelhas vacinadas ou em suas proles até o 29º dia de lactação. A vacina foi imunogênica nas progenitoras vacinadas antes da lactação, e os anticorpos foram detectados na prole, mas os níveis de anticorpos no leite não foram determinados.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem a orientação do médico ou cirurgião dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

A **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** tem influência nula ou insignificante na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, alguns efeitos mencionados na seção **REAÇÕES ADVERSAS** podem afetar temporariamente a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

A **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** pode ser administrada concomitantemente com qualquer um dos seguintes antígenos vacinais, como vacinas monovalentes ou como vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo B, poliomielite inativada, hepatite B, conjugado pneumocócico heptavalente, sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes das vacinas de rotina coadministradas não foram afetadas pela administração concomitante da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**. Resultados inconsistentes foram observados em estudos com relação às respostas ao poliovírus tipo 2 inativado e ao conjugado pneumocócico sorotipo 6B, e títulos de anticorpos menores para o antígeno pertactina da pertussis também foram notados, mas estes dados não sugerem interferência clinicamente significativa.

Os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados pela administração concomitante da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, com exceção da ocorrência mais frequente de febre, sensibilidade no local da injeção, mudança nos hábitos alimentares e irritabilidade. O uso profilático de paracetamol reduz a incidência e a gravidade da febre sem afetar a imunogenicidade tanto da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** quanto das vacinas de rotina. Não foi estudado o efeito dos outros antipiréticos além do paracetamol na resposta imunológica.

A administração concomitante da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** com outras vacinas além das mencionadas acima não foi estudada.

A administração concomitante de vacinas contendo pertussis de células inteiras com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

Quando administrada concomitantemente com outras vacinas, a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** deve ser aplicada em local de injeção distinto (vide seção **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazene o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Não utilizar a vacina que pode ter sido congelada. Proteger da luz.

A **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** tem validade de 2 anos.

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.

Características físicas e organolépticas

A **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** apresenta-se como uma suspensão líquida opalescente branca (0,5 ml) em uma seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo de borracha bromobutírica Tipo I e com tampa protetora de borracha Tipo I ou Tipo II.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Tabela 6: Resumo da posologia

Faixa etária	Esquema primário de vacinação	Intervalos entre as doses primárias	Dose de reforço
Lactentes de 2 a 5 meses de idade	Três doses de 0,5 ml cada, com a primeira dose administrada aos 2 meses de idade ^a	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose entre os 12 meses e 23 meses ^b
Lactentes não vacinados de 6 a 11 meses de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço ^b
Crianças não vacinadas de 12 a 23 meses de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 2 meses	Necessidade não estabelecida ^b
Crianças de 2 a 10 anos de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 2 meses	Necessidade não estabelecida ^c
Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos*	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 1 mês	Necessidade não estabelecida ^c

^aO esquema primário de vacinação também pode ser administrado aos 2, 3 e 4 meses de idade (com intervalo entre as doses de pelo menos 1 mês)

^bVide seção **RESULTADOS DE EFICÁCIA**. A necessidade e o tempo para a dose de reforço adicional ainda não foram estabelecidos.

^c Vide seção **RESULTADOS DE EFICÁCIA**.

* Não há dados em adultos acima de 50 anos de idade.

Método de Administração

A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular profunda, preferivelmente na porção anterolateral da coxa em lactentes, ou no músculo deltoide na região superior do braço em indivíduos mais velhos.

Devem ser usados locais de injeção separados se mais de uma vacina for administrada ao mesmo tempo.

A vacina não deve ser injetada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica, e não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Um depósito fino esbranquiçado pode formar-se quando o produto fica em repouso por um longo período.

Para formar uma suspensão homogênea, agite bem a vacina antes de usá-la.

Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de material particulado e descoloração. Caso qualquer material particulado estranho e/ou variação do aspecto físico seja observado, não administre a vacina.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de estudos clínicos com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** estão descritas abaixo.

A segurança da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** foi avaliada em 13 estudos, incluindo 9 estudos clínicos randomizados, controlados, com 7.802 indivíduos (a partir de 2 meses de idade) que receberam, pelo menos, uma dose da **vacina adsorvida**

meningocócica B (recombinante). Dentre os indivíduos que receberam a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, 5.849 eram lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), 250 eram crianças (de 2 a 10 anos de idade) e 1.703 eram adolescentes e adultos. Dos indivíduos que receberam o esquema primário de vacinação para lactentes da **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)**, 3.285 receberam uma dose de reforço no segundo ano de vida.

Em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas nos estudos clínicos foram sensibilidade e eritema no local da injeção, febre e irritabilidade.

Nos estudos clínicos com lactentes, a febre ocorreu com maior frequência quando a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** foi coadministrada com as vacinas de rotina (contendo os seguintes抗ígenos: conjugado pneumocócico heptavalente, difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* tipo B) do que quando foi administrada isoladamente. Foram também reportadas maiores taxas de uso de antipiréticos em lactentes vacinados com a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** e vacinas de rotina. Quando a **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** foi administrada isoladamente, a frequência de febre foi semelhante à associada às vacinas de rotina em lactentes administradas durante os estudos clínicos. Quando ocorreu febre, ela geralmente seguiu um padrão previsível, a maioria se resolveu no dia seguinte à vacinação.

Em adolescentes e adultos, as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas foram dor no local da injeção, mal-estar e cefaleia.

Nenhum aumento na incidência ou gravidade das reações adversas foi observado com doses subsequentes do esquema de vacinação.

As reações adversas (após a vacinação primária ou dose de reforço), ao menos consideradas possíveis de estarem relacionadas com a vacinação, foram classificadas por frequência.

As frequências são definidas conforme segue:

Muito comuns: ($\geq 1/10$)

Comuns:	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Incomuns:	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras:	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito raras:	(< 1/10.000)

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Lactentes e crianças (até 10 anos de idade)

Distúrbios do metabolismo e nutricionais

Muito comuns: distúrbios alimentares

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: sonolência, choro incomum

Incomuns: convulsões (incluindo convulsões febris)

Distúrbios vasculares

Incomuns: palidez (raro após a dose de reforço)

Raras: síndrome de Kawasaki

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: diarreia, vômito (incomum após a dose de reforço)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Muito comuns: erupção cutânea (crianças com idade de 12 a 23 meses de idade) (incomum após a dose de reforço)

Comuns: erupção cutânea (lactentes e crianças de 2 a 10 anos de idade)

Incomuns: eczema

Raras: urticária

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade severa no local da injeção, definida por choro quando o membro que recebeu a injeção é manipulado), eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, irritabilidade.

Incomum: febre ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e Adultos

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaleia

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: dor no local da injeção (incluindo dor severa no local da injeção definida por incapacidade na realização das atividades normais do dia a dia), inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, eritema no local da injeção, mal-estar.

Distúrbios musculares e do tecido conectivo

Muito comuns: mialgia, artralgia

Reações adversas relatadas durante a vigilância pós-comercialização

Além dos relatos em estudos clínicos, relatos voluntários em todo o mundo de eventos adversos à **vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)** desde a sua introdução no mercado, são listados abaixo. Como esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável.

- Bolhas em torno ou no local da injeção.
- Reações alérgicas (incluindo anafilaxia).
- Síncope ou respostas vasovagais à injeção.

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

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose é limitada. Em caso de superdose, recomenda-se monitoramento das funções vitais e possível tratamento sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

REGISTRO MS 1.0068.1118

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer

CRF-SP nº - 18.150

Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3
Taboão da Serra – SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62
Indústria Brasileira

SIC – Serviço de Informações ao Cliente: 0800 888 3003

Fabricado e embalado por:

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.L
Bellaria-Rosia, 53018
Sovicille - (Siena)
Itália

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3
Taboão da Serra – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bulha foi aprovada pela ANVISA em 19/01/2015.



Histórico de Alteração da Bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10463- Produto Biológico Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12					- Apresentações - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	1.0068.1118.004-1 SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML