



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* b (conjugada) – DTPa – Hib

APRESENTAÇÃO

vacina Hib (pó liofilizado) para reconstituição com a vacina DTPa (suspensão injetável) para administração intramuscular.

A vacina **DTPa-Hib** é apresentada em 1 frasco-ampola monodose e diluente em seringa preenchida (0,5 mL).

USO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição 1 dose (0,5 mL) da vacina contém:

toxóide diftérico.....≥ 30 UI

toxóide tetânico.....≥ 40 UI

antígenos pertussis

toxóide de pertussis.....25 mcg

hemaglutinina filamentosa.....25 mcg

pertactina.....8 mcg

polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b.....10 mcg

conjugado ao toxóide tetânico.....20-40 mcg

Excipientes

vacina Hib liofilizada: lactose.

vacina DTPa: hidróxido de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção.

Formaldeído e polissorbato 80 estão presentes como componentes residuais do processo de fabricação.

A vacina **DTPa-Hib** contém toxóide diftérico, toxóide tetânico e três antígenos de pertussis purificados [toxóide de pertussis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN, uma proteína da membrana externa com 69 quilodáltons)] adsorvidos em sais de alumínio. Também contém o polissacarídeo capsular fosfato de polirribosilribitol (PRP) purificado de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), ligado de forma covalente ao toxóide tetânico.

As toxinas de difteria e tétano, obtidas a partir de culturas de *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani*, são detoxificadas e purificadas. Os componentes de pertussis acelular da vacina (PT, FHA e PRN) são preparados cultivando-se a *Bordetella pertussis* de fase I, da qual PT, FHA e PRN são extraídos, purificados e detoxificados de forma irreversível.

Os toxoides diftérico e tetânico e os componentes de pertussis acelular da vacina são adsorvidos em sais de alumínio. A vacina final é formulada em solução salina.

O polissacarídeo Hib é preparado a partir de *Haemophilus influenzae* tipo b, cepa 20.752, e conjugado ao toxoide tetânico. Após purificação, o conjugado é liofilizado em presença de lactose como estabilizador.

A **DTPa-Hib** atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para fabricação de substâncias biológicas, de vacinas Hib conjugadas e de vacinas combinadas contra difteria, tétano e pertussis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina **DTPa-Hib** é indicada para a imunização ativa de todos os bebês a partir de 2 meses de idade contra difteria, tétano, pertussis (DTP) e infecções causadas por Hib.

A vacina **DTPa-Hib** não protege contra doenças causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra meningite causada por outros micro-organismos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Componente DTPa

Dados imunológicos

Um mês após o ciclo de vacinação primária (três doses), de 98,9% a 99,9% dos bebês vacinados com a **DTPa-Hib** apresentavam títulos de anticorpos $\geq 0,1$ UI/mL para tétano e difteria. A resposta média à vacina para os antígenos de pertussis (PT, FHA e PRN) foi de 97,7%.

Após a administração da quarta dose de **DTPa-Hib**, no segundo ano de vida, de 99% a 100% das crianças tinham títulos de anticorpos $\geq 0,1$ UI/mL para tétano e difteria.

Um mês após o ciclo de vacinação primária (três doses), a média da resposta referente aos antígenos de pertussis foi de 97,1% a 98,9% para o toxoide pertussis, de 96,1% a 98,3% para a hemaglutinina filamentosa e de 96,2% a 98,2% para a pertactina.

Após a administração da quarta dose de **DTPa-Hib**, no segundo ano de vida, a resposta ao reforço foi de no mínimo 96,1%, 95,8% e 97,6% aos respectivos antígenos de pertussis.

Dados da eficácia protetora

A eficácia de um ciclo de vacinação primária de DTPa contra a coqueluche típica (21 dias de tosse paroxística), conforme definição da Organização Mundial da Saúde, foi avaliada em:

- Estudo cego prospectivo de contato domiciliar realizado na Alemanha (esquema de 3, 4 e 5 meses). Com base em dados coletados de contatos secundários em domicílios, relativos a um caso índice de coqueluche típica, a eficácia da vacina foi de 88,7%.
- Estudo patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos e realizado na Itália (com vacinação aos 2, 4 e 6 meses). A eficácia da vacina foi de 84%. Durante o acompanhamento com a mesma coorte, a eficácia foi confirmada por até 60 meses, após se completar o esquema de vacinação primária, sem a administração da dose de reforço de pertussis.

Componente Hib

Um mês após o ciclo de vacinação primária (três doses), de 92,5% a 95,6% das crianças vacinadas com a **DTPa-Hib** apresentavam títulos de anticorpos $\geq 0,15$ mcg/mL contra Hib.

Após a administração da quarta dose de **DTPa-Hib**, no segundo ano de vida, 99,0% a 100% das crianças apresentaram títulos de anticorpos contra Hib $\geq 0,15$ mcg/mL e 97,6% a 99,6% apresentaram títulos $\geq 1,0$ mcg/mL.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Após a administração da vacina **DTPa-Hib** como reforço, no segundo ano de vida, 100% dos bebês tinham títulos de anticorpos $\geq 0,1$ UI/mL para difteria e tétano.

A resposta ao reforço para os antígenos de pertussis foi observada em 100% desses bebês.

Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para vacinas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A vacina **DTPa-Hib** não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula nem a indivíduos que já apresentaram sinais de hipersensibilidade após administração de vacinas contra difteria, tétano, pertussis ou Hib.

A vacina **DTPa-Hib** é contraindicada para crianças que já tenham tido experiência de encefalopatia de etiologia desconhecida em até sete dias após terem recebido vacina contendo pertussis. Nessa situação, a vacinação com pertussis deve ser descontinuada, e o esquema de vacinação mantido com as vacinas contra difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com outras vacinas, a administração de **DTPa-Hib** a indivíduos que apresentam doença febril aguda grave deve ser adiada. A presença de infecção leve, porém, não representa contraindicação.

É norma de boa prática clínica que a vacinação seja precedida por revisão do histórico médico (especialmente com relação à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e de exame clínico.

Se qualquer um dos eventos relacionados abaixo ocorrer após a administração de vacinas que contêm DTP, a decisão de administrar doses subsequentes de vacina com o componente pertussis deve ser cuidadosamente considerada. Pode haver situações, como, por exemplo, uma alta incidência de coqueluche, nas quais os benefícios potenciais superam os possíveis riscos, particularmente porque tais eventos não são associados a sequelas permanentes.

Os seguintes eventos foram previamente considerados contraindicações à vacinação contra DTPw (vacina combinada contra difteria, tétano e pertussis de célula inteira) e podem agora ser considerados como precauções gerais:

- temperatura $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ no período de até 48 horas após a vacinação e não atribuída a outra causa identificável;
- colapso ou estado semelhante ao de choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) no período de até 48 horas após a vacinação;
- choro persistente e inconsolável, com duração igual ou superior a três horas, no período de até 48 horas após a vacinação;
- convulsões, com ou sem febre, no período de até três dias após a vacinação.

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, que incluem espasmos infantis, epilepsia incontrolada e encefalopatia progressiva, é melhor adiar a imunização contra pertussis (com Pa ou Pw) até que a condição seja corrigida ou estabilizada. Entretanto, a decisão de vacinar com pertussis deve ser tomada caso a caso pelo médico, após avaliação dos riscos e benefícios.

Assim como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina. Por esse motivo, o vacinado deve permanecer sob supervisão médica por 30 minutos após a imunização.

Assim como com todas as vacinas contra difteria, tétano e pertussis, **DTPa-Hib** deve ser administrada por injeção intramuscular profunda, de preferência em locais alternados a cada aplicação.

Há relatos de excreção de antígeno polissacarídeo capsular na urina após o uso de vacinas Hib. Portanto, a detecção de antígenos pode não ter valor diagnóstico na suspeita de doença causada por Hib no período de uma a duas semanas após a vacinação.

História de convulsões febris, história familiar de crises convulsivas, de síndrome da morte súbita do lactente e de evento adverso após a administração de **DTPa-Hib** não constituem contraindicações.

A vacina DTPa-Hib não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório durante 48 a 72 horas devem ser considerados quando se realiza o esquema de vacinação primária em bebês prematuros (que nasceram com 28 semanas de gestação ou menos), particularmente naqueles que tenham histórico de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação nesse grupo é alto, ela não deve ser evitada nem adiada.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

DTPa-Hib não se destina ao uso em adultos.

Grupos de risco

A vacina **DTPa-Hib** deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia ou algum distúrbio de coagulação, já que pode ocorrer sangramento após a injeção intramuscular nesses indivíduos.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é considerada contraindicação.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A influência da vacina **DTPa-Hib** na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas é nula ou desprezível.

Gravidez e lactação

Como **DTPa-Hib** não se destina ao uso em adultos, não estão disponíveis dados de uso durante a gravidez ou a lactação em humanos, nem estudos de reprodução animal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina **DTPa-Hib** pode ser administrada simultaneamente ou a qualquer tempo, antes ou depois, de uma vacina diferente de vírus vivo ou inativado.

Diferentes vacinas injetáveis devem sempre ser administradas em locais de injeção distintos.

Assim como ocorre com outras vacinas, a terapia imunossupressora ou a imunodeficiência podem levar os pacientes a não responder adequadamente à vacina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

A vacina Hib liofilizada e a vacina DTPa têm de ser armazenadas a temperatura entre +2°C e +8°C e protegidas da luz.

A vacina DTPa não deve ser congelada. Descarte a vacina se ela tiver sido congelada. A vacina Hib liofilizada não é afetada pelo congelamento.

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

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

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

O componente DTPa é uma suspensão branca túrbida.

O componente Hib liofilizado é um pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Durante o armazenamento pode ser observado um depósito branco e um sobrenadante claro. Tal ocorrência não constitui um sinal de deteriorização.

A seringa deve ser bem agitada a fim de se obter uma suspensão túrbida branca e homogênea.

A vacina DTPa e a vacina reconstituída devem ser inspecionadas visualmente antes da administração. Caso seja observada qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico, descartar as vacinas.

A vacina tem de ser reconstituída adicionando-se todo o conteúdo do recipiente da vacina DTPa ao frasco que contém o Hib liofilizado.

Após a adição da vacina DTPa ao Hib liofilizado, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída não pode ser injetada antes da completa dissolução do Hib liofilizado.

Após a reconstituição, a vacina **DTPa-Hib** deve ser administrada imediatamente.

A vacina **DTPa-Hib** não deve ser misturada com nenhum outro produto.

A vacina reconstituída apresenta-se como uma suspensão ligeiramente mais turva que o componente líquido sozinho. Isto é normal e não afeta o desempenho da vacina. No caso de ser observada outra alteração, descartar a vacina.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Método de administração

A vacina reconstituída deve ser administrada por **via intramuscular profunda**, de preferência em locais alternados a cada injeção.

DTPa-Hib não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Posologia

O esquema de vacinação primária consiste em três doses nos primeiros seis meses de vida e pode ser iniciado a partir dos 2 meses de idade. Os sistemas de vacinação variam entre os países, portanto o esquema usado deve estar de acordo com as recomendações locais.

Para garantir proteção de longa duração, recomenda-se uma dose de reforço contra DTPa e Hib no segundo ano de vida. Normalmente, doses de reforço adicionais com Hib após o segundo ano de vida não são recomendadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Esquema de vacinação primária

a) Em estudos clínicos controlados, as reações adversas locais (no local da injeção) e sistêmicas foram ativamente monitoradas e registradas após a administração da vacina em esquema primário (3.933 doses).

A maior parte das reações foi reportada num período de até 48 horas após a vacinação. Todos os sintomas se resolveram sem sequelas.

As reações adversas são definidas pela OMS e classificadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito comuns: $\geq 10\%$

Comuns: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Incomuns: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Muito raras: $< 0,01\%$

Reações muito comuns ($> 1/10$):

- edema (menor que 2 cm), eritema (menor que 2 cm), dor (leve ou choro/reclamação diante de toque)
- choro não-habitual
- inquietação
- diarreia, perda de apetite
- sonolência

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$):

- febre ($\geq 38,0^\circ\text{C}$ retal)
- vômito

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$):

- edema (maior que 2 cm), eritema (maior que 2 cm), dor (choro quando o membro onde foi injetada a vacina é movimentado ou dor espontânea)
- febre ($\geq 39,5^\circ\text{C}$ retal)

b) Em estudos clínicos controlados, as reações adversas não solicitadas foram ativamente monitoradas por 31 dias (dias 0 a 30) após a administração da vacina em esquema primário (12.218 doses).

As reações adversas não solicitadas consideradas pelo investigador ao menos possivelmente relacionadas à vacina foram as seguintes:

Reação comum (>1/100 e <1/10):

- nervosismo

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- fadiga
- enterite, flatulência e gastroenterite
- agitação e insônia
- infecção do trato respiratório superior
- bronquite

Reações raras (>10.000 e <1.000):

- aumento da sudorese
- mal-estar
- sede
- hematoma
- infecção, otite média
- tosse, dispneia, pneumonia e rinite
- *rash* eritematoso

Reações muito raras (<1/10.000):

- aumento do volume abdominal, edema, lesão granulomatosa e dor
- marcha anormal, hipocinesia
- dor abdominal, sialorreia e dor de dente
- apatia
- faringite, estridor
- erupção bolhosa e eczema
- conjuntivite

Vacinação de reforço

a) Em estudos clínicos controlados, as reações adversas locais (no local da injeção) e sistêmicas foram ativamente monitoradas e registradas após a administração da dose de reforço (2.196 doses).

A maior parte das reações foi reportada num período de até 48 horas após a vacinação. Todos os sintomas se solucionaram sem sequelas.

Reações muito comuns (>1/10):

- eritema, edema (menor que 2cm), dor (leve ou choro/reclamação diante de toque), edema no local da injeção (igual ou menor que 5 cm)
- febre (>38°C retal), choro anormal
- inquietação
- diarreia, perda de apetite
- sonolência

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- edema (maior que 2 cm), edema no local da injeção (maior que 5 cm)*
- vômito

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- dor (choro quando o membro onde foi injetada a vacina é movimentado ou dor espontânea), edema difuso no membro em que foi aplicada a injeção, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente*
- febre ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ retal)

b) Em estudos clínicos controlados, as reações adversas não solicitadas foram ativamente monitoradas por 31 dias (dias 0 a 30) após a administração da dose de reforço (2.087 doses).

As reações adversas não solicitadas consideradas pelo investigador ao menos possivelmente relacionadas à vacina foram:

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- insônia
- infecção do trato respiratório superior
- *rash* eritematoso

Reações raras (>10.000 e <1.000):

- edema nas pernas, fadiga
- constipação e gastroenterite
- desordens da orelha
- artrite
- agitação, labilidade emocional e nervosismo
- infecção viral
- dermatite
- vertigem, marcha anormal, hipercinesia

c) Após a administração da dose de reforço (2.087 doses), convulsões, com ou sem febre, foram incomumente relacionadas. Não foi estabelecida nenhuma associação causal entre esses eventos adversos e os componentes da vacina.

Farmacovigilância pós-comercialização

Os dados de farmacovigilância pós-comercialização incluem relatos sobre os esquemas de vacinação primária e de reforço.

Local de aplicação

Reações de edema extensas, edema de todo o membro em que a vacina foi aplicada*.

Reações muito raras (<1/10.000):

- reações alérgicas, incluindo as anafilactoides
- convulsões no período de dois a três dias após a vacinação, colapso ou estado semelhante ao de choque (episódios hipotônicos-hiporresponsivos)

* Crianças que receberam vacinas de pertussis acelular são mais propensas a apresentar reações de edema após a administração do reforço, em comparação com crianças que receberam a vacina de pertussis de célula inteira. Essas reações desaparecem após quatro dias, em média.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Relatos ocasionais de superdosagem foram descritos. A superdosagem não resultou em prejuízo para o paciente.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0155

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica ou GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.- Strada Provinciale Asolana n° 90 (loc. San Polo), 43056 Torrile – Parma – Itália

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica ou GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.- Strada Provinciale Asolana n° 90 (loc. San Polo), 43056 Torrile – Parma – Itália

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N° do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/04/2013



vacina DTPaHib_susp inj_101070155_GDS007v7_VPS5