

VACINA MENINGOCÓCICA ACWY (CONJUGADA)

Novartis Biociências S.A.

Pó liofilizado e Diluente para Solução Injetável

10 MCG + 5 MCG + 5 MCG + 5 MCG

VACINA MENINGOCÓCICA ACWY (CONJUGADA)

APRESENTAÇÕES

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é apresentada sob a forma de um pó liofilizado e um diluente para solução injetável e está disponível em embalagens com:

- 01 frasco-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, sob a forma de pó liofilizado, com tampa de borracha halobutil.
- 01 frasco-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeo conjugado dos meningococos dos sorogrupos C,W-135 e Y, na forma líquida, com tampa de borracha de butil.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS DE IDADE, USO ADOLESCENTE E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....10 mcg

Conjugado com proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*... 16,7 a 33,3 mcg

Oligossacarídeo meningocócico C.....5 mcg

Conjugado com proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*....7,1 a 12,5 mcg

Oligossacarídeo meningocócico W-135.....5 mcg

Conjugado com proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*....3,3 a 8,3mcg

Oligossacarídeo meningocócico Y.....5 mcg

Conjugado com proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*....5,6 a 10 mcg

Excipientes:

fosfato de potássio di-hidrogenado; sacarose; cloreto de sódio; fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNOGENICIDADE

A eficácia da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (internacionalmente conhecida como Menveo) foi inferida a partir da medida de produção de anticorpos anticapsulares sorogrupo específicos com atividade bactericida. O poder bactericida do soro (SBA) foi medido utilizando soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). O hSBA foi o correlato original de proteção contra doença meningocócica.

A imunogenicidade foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controladosativamente, que incluíram crianças (idade de 2 a 10 anos), adolescentes (idade de 11 a 18 anos), adultos (idade de 19 a 55 anos) e adultos idosos (idade de 56 a 65 anos).

IMUNOGENICIDADE EM CRIANÇAS

No estudo pivotal V59P20 a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (internacionalmente conhecida como Menveo) foi comparada com a vacina meningocócica A,C,W135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D); 1170 crianças foram vacinadas com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e 1161 receberam a vacina comparadora nas populações por protocolo. Nos dois estudos de suporte V59P8 e V59P10, a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi comparada a da vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

No estudo pivotal, randomizado, observador cego V59P20, onde os participantes foram divididos por idade (2 a 5 anos e de 6 a 10 anos), a imunogenicidade de uma única dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) um mês após a vacinação foi comparada à dose da vacina MenACWY-D. Em ambos os grupos etários, a não inferioridade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em relação a vacina MenACWY-D para a proporção de indivíduos com sororesposta e percentual de indivíduos com hSBA

$\geq 1:8$ foi demonstrada para os sorogrupos C, W-135 e Y, mas não para o sorogrupo A. Para ambos os grupos etários (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a resposta imune conforme mensurada pelo hSBA GMTs foi não inferior para todos os sorogrupos (Tabela 1).

Tabela 1: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo e para a vacina MenACWY-D 1 mês após a vacinação de indivíduos de 2 a 10 anos de idade

	2-5			6-10			2-10		
Desfecho do Sorogrupo	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-D (IC à 95%)	Diferença Percentual (Menveo - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo/MenACWY-D) (IC à 95%)	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-D (IC à 95%)	Diferença Percentual (Menveo - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo/MenACWY-D) (IC à 95%)	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-D (IC à 95%)	Diferença Percentual (Menveo - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo/MenACWY-D) (IC à 95%)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
% Sororesposta [‡]	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10.0, -0.3)	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)	74 (71,76)	80 (77,82)	-6* (-9, -2)
% $\geq 1:8$	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)	75 (72, 77)	80 (78, 83)	-6* (-9,-3)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1.04* (0.86, 1.27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1.01* (0.83, 1.24)	30 (27, 34)	29 (26, 33)	1.03* (0.89,1.18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
% Sororesposta [‡]	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 * (-2, 9)	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6* (0, 11)	61 (58, 64)	57 (54, 60)	5* § (1, 9)
% $\geq 1:8$	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4* (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3* (-2, 8)	72 (70, 75)	68 (66, 71)	4* (0, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1.33* § (1.11, 1.6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1.36* § (1.06, 1.73)	23 (21, 27)	17 (15, 20)	1.34* § (1.15, 1.56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
% Sororesposta [‡]	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 * § (9, 19)	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13* § (7, 18)	65 (62, 67)	51 (48, 54)	13* § (9, 17)
% $\geq 1:8$	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15* § (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7* § (3, 11)	90 (88, 92)	79 (77, 81)	11* § (8, 14)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2.02* § (1.71, 2.39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1.72* § (1.44, 2.06)	49 (44, 54)	26 (23, 29)	1.87* § (1.65, 2.12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
% Sororesposta [‡]	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 * § (16, 27)	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19* § (13, 24)	62 (60, 65)	42 (40, 45)	20* § (16, 24)
% $\geq 1:8$	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19* § (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16* § (11, 21)	77 (75, 80)	60 (57, 63)	18* § (14, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8.68, 12)	2.36* § (1.95, 2.85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2.41* § (1.95, 2.97)	29 (25, 32)	12 (11, 14)	2.37* § (2.06, 2.73)

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

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC à 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo menos MenACWY-D] e > 0.5 para razão de GMTs [Menveo/ MenACWY-D]).

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

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

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

Tabela 2: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo e para a vacina MenACWY-PS 1 mês e 12 meses após a vacinação dos indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-PS (IC à 95%)	Diferença Percentual (Menveo - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo/ MenACWY-PS) (IC à 95%)	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-PS (IC à 95%)	Diferença Percentual (Menveo – MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo/ MenACWY-PS) (IC à 95%)	
	1 mês após vacinação			12 meses após vacinação			
A	N=280	N=281		N=253	N=238		
Sororesposta ‡	79 (74, 84)	37 (31, 43)	43 *§ (35-50)	n/a	n/a		
% $\geq 1:8$	79 (74, 84)	37 (31, 43)	42 *§ (35, 49)	23 (18, 29)	13 (9, 18)	10 *§ (3, 17)	
GMT	36 (30, 44)	6.31 (5.21, 7.64)	5.74 (4.38, 7.53)	3.88 (3.39, 4.44)	3 (2.61, 3.44)	1.29 *§ (1.07, 1.57)	

C	N=281	N=283		N=252	N=240	
Sororesposta ‡	64 (59, 70)	43 (38, 49)	21*§ (13, 29)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	73 (68, 78)	54 (48, 60)	19 *§ (11, 27)	53 (47, 59)	44 (38, 51)	9 * (0, 18)
GMT	26 (21, 34)	15 (12, 20)	1.71*§ (1.22, 2.40)	11 (8.64, 13)	9.02 (7.23, 11)	1.19* (0.87, 1.62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Sororesposta ‡	67 (61, 72)	31 (26, 37)	35 *§ (28, 43)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	92 (88, 95)	66 (60, 71)	26 *§ (20, 33)	90 (86, 94)	45 (38, 51)	46 *§ (38, 53)
GMT	60 (50, 71)	14 (12, 17)	4.26*§ (3.35, 5.43)	42 (35, 50)	7.57 (6.33, 9.07)	5.56 *§ (4.32, 7.15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Sororesposta ‡	75 (70, 80)	38 (32, 44)	37 *§ (30, 45)	n/a	n/a	
% ≥ 1:8	88 (83, 91)	53 (47, 59)	34*§ (27, 41)	77 (71, 82)	32 (26, 38)	45 *§ (37, 53)
GMT	54 (44, 66)	11 (9.29, 14)	4.70 *§ (3.49, 6.31)	27 (22, 33)	5.29 (4.34, 6.45)	5.12 *§ (3.88, 6.76)

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

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC à 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [Menveo/ MenACWY-PS]).

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

n/a = não aplicável

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

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

IMUNOGENICIDADE EM ADOLESCENTES

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

Em outro estudo (V59P6), conduzido em 524 adolescentes, a imunogenicidade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** foi comparada à da vacina MenACWY-PS.

Na população com 11 a 18 anos de idade do estudo pivotal, V59P13, foi demonstrada não inferioridade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** - (internacionalmente conhecida como Menveo), em comparação à vacina MenACWY-D para todos os quatro sorogrupo empregando todos os três desfechos (% de sororesposta [desfecho primário], % hSBA $\geq 1:8$, e hSBA GMTs). Todos os desfechos foram avaliados um mês após a vacinação (Tabela 3).

Tabela 3: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo 1 mês após a vacinação de indivíduos de 11-18 anos

Sorogrupo	Desfecho	Menveo	MenACWY-D	Comparação de Menveo e MenACWY-D	
		% (IC à 95%)	% (IC à 95%)	Menveo / MenACWY-D (IC à 95%)	Menveo menos MenACWY-D (IC à 95%)
A		N=1075	N=359		
	Sororesposta em %‡	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14)*§
	% $\geq 1:8$	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14) *§
	GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1,63 (1,31; 2,02) *§	-
C		N=1396	N=460		
	Sororesposta em %‡	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)*
	% $\geq 1:8$	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)*
	GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1,22 (0,97, 1,55)*	-
W-135		N=1024	N=288		
	Sororesposta em %‡	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18) *§
	% $\geq 1:8$	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8%

					(4, 12) *§
	GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2,00 (1,66; 2,42) *§	-
Y		N=1036	N=294		
	Sororesposta em %‡	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33) *§
	% ≥ 1:8	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25) *§
	GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2,26; 3,52) *§	-

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

* Foi atendido o critério de não inferioridade para o desfecho primário (o limite inferior do IC à 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina, [Menveo menos MenACWY-D] e > 0,5 para a razão de GMTs [Menveo/MenACWY-D]).

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

A persistência da resposta imune para a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** 21 meses após a vacinação entre o grupo de indivíduos com idade de 11-18 anos no momento da vacinação é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: Persistência da resposta imune aproximadamente 21 meses após a vacinação com Menveo (indivíduos com idade de 11 a 18 anos no momento da vacinação)

Desfecho do Sorogrupo	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-D (IC à 95%)	Naive‡ (IC à 95%)	Menveo vs MenACWY-D (IC à 95%)	Menveo vs Naive (IC à 95%)	MenACWY-D vs Naive (IC à 95%)
A	N=275	N=179	N=97	Valor de P§	Valor de P§	Valor de P§
% ≥ 1:8	36 (30, 42)	23 (17, 30)	5 (2, 12)	0.040*	0.012*	0.012*
GMT	5.29 (4.63, 6.05)	3.5 (2.97, 4.14)	2.36 (1,88, 2.96)	0.012*	0.012*	0.030*
C	N=275	N=179	N=97			
% ≥ 1:8	62 (56, 68)	59 (52, 66)	42 (32, 53)	0.360	0.012*	0.040*
GMT	10 (9.02, 12)	8.96 (7.51, 11)	5.95 (4.68, 7.56)	0.200	0.012*	0.028*
W-135	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	84 (79, 88)	74 (67, 80)	51 (40, 61)	0.036*	0.012*	0.012*
GMT	18 (15, 20)	14 (12, 17)	7.80 (6.11, 9.97)	0.154	0.012*	0.012*

Y	N=273	N=176	N=97			
% ≥1:8	67 (61, 72)	54 (47, 62)	40 (30, 51)	0.040*	0.012*	0.046*
GMT	12 (10, 14)	7.85 (6.54, 9.43)	5.14 (4.01, 6.60)	0.012*	0.012*	0.028*

‡ Indivíduos com idades combinadas previamente não imunizados com a vacina meningocócica.

§ Ajustado para comparações múltiplas utilizando o método step-down Bonferroni (Holm).

* Valor de P < 0,05.

No estudo de não inferioridade, V59P6, a imunogenicidade foi avaliada entre adolescentes na faixa etária de 11-17 anos randomizados para receber **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** - (internacionalmente conhecida como Menveo) ou vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS). A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** demonstrou ser não inferior a vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupo (A, C, W e Y) de acordo com a sororesposta, as proporções atingindo hSBA $\geq 1:8$ e GMTs (Tabela 5).

Tabela 5: Imunogenicidade de uma dose de Menveo ou da vacina MenACWY-PS em adolescentes, medidas 1 mês após a vacinação

		Menveo	MenACWY-PS	Comparação de Menveo e MenACWY-PS	
Sorogrupo	Desfecho	(IC à 95%)	(IC à 95%)	Menveo / MenACWY-PS† (IC à 95%)	Menveo menos MenACWY-PS + (IC à 95%)
A		N=148	N=179		
	Sororesposta em %‡	80 (73, 86)	41 (34, 49)	-	39*§ (29, 48)
	% $\geq 1:8$	81 (74, 87)	41 (34, 49)	-	40*§ (30, 49)
	GMT	34 (26, 44)	6,97 (5,51; 8,82)	4,87*§ (3,41; 6,95)	-
C		N=148	N=177		
	Sororesposta em %‡	76 (68, 82)	54 (47, 62)	-	21*§ (11, 31)
	% $\geq 1:8$	83 (76, 89)	63 (56, 70)	-	20*§ (10, 29)
	GMT	58 (39, 85)	30 (21, 43)	1,9*§ (1,13; 3,19)	-
W-135		N=146	N=173		
	Sororesposta em %‡	84 (77, 90)	71 (63, 77)	-	14*§ (5, 23)
	% $\geq 1:8$	90 (84, 95)	86 (80, 91)	-	4%* (-3, 11)
	GMT	49 (39, 62)	30 (24, 37)	1,65*§ (1,22; 2,24)	-

		Menveo	MenACWY-PS	Comparação de Menveo e MenACWY-PS	
Sorogrupo	Desfecho	(IC à 95%)	(IC à 95%)	Menveo / MenACWY-PS† (IC à 95%)	Menveo menos MenACWY-PS + (IC à 95%)
Y		N=147	N=177		
	Sororesposta em %‡	86 (79, 91)	66 (59, 73)	-	20 *§ (11, 28)
	% ≥ 1:8	95 (90, 98)	81 (74, 86)	-	14 *§ (7, 21)
	GMT	100 (74, 134)	34 (26, 45)	2,91 *§ (1,99; 4,27)	-

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

+Diferenças nas proporções para Menveo menos MenACWY-PS.

†Razão de GMTs entre Menveo e MenACWY-PS.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC à 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo menos MenACWY-PS], > 0.5 para proporções de GMTs [Menveo menos MenACWY-PS]).

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

IMUNOGENICIDADE EM ADULTOS

Na população com 19 a 55 anos de idade do estudo V59P13, foi demonstrada não inferioridade da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** - (internacionalmente conhecida como Menveo) em comparação com MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos usando todos os três desfechos (sororesposta [desfecho primário], hSBA $\geq 1:8$, e hSBA GMTs) (Tabela 6).

Tabela 6: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo após 1 mês a vacinação de indivíduos com idade de 19-55 anos

Desfecho do Sorogrupo	Menveo	MenACWY-D	Comparação de Menveo e MenACWY-D	
	(IC à 95%)	(IC à 95%)	Menveo / MenACWY-D (IC à 95%)	Menveo menos MenACWY-D (IC à 95%)
A	N=963	N=321		
Sororesposta em %‡	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5)*
% ≥ 1:8	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)*
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1,06 (0,82; 1,37)*	-
C	N=902	N=300		
Sororesposta em %‡	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14) *§

Desfecho do Sorogrupo	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-D (IC à 95%)	Comparação de Menveo e MenACWY-D	
			Menveo / MenACWY-D (IC à 95%)	Menveo menos MenACWY-D (IC à 95%)
% ≥ 1:8	80 (77, 83)	74 (69, 79)	-	6 (1, 12) *§
GMT	50 (43, 59)	34 (26, 43)	1,50 (1,14, 1,97) *§	-
W-135	N=484	N=292		
Sororesposta em %‡	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17) *§
% ≥ 1:8	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)*
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1,61 (1,24; 2,1) *§	-
Y	N=503	N=306		
Sororesposta em %‡	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23) *§
% ≥ 1:8	79 (76, 83)	70 (65, 75)	-	9 (3, 15) *§
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2,10 (1,60; 2,75) *§	-

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

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC à 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo menos MenACWY-D], e > 0.5 para a razão de GMTs [Menveo/MenACWY-D]).

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

IMUNOGENICIDADE EM ADULTOS IDOSOS

A imunogenicidade comparativa da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** vs. a vacina MenACWY-PS foi avaliada em indivíduos com idade de 56-65 anos no estudo V59P17. A proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (Tabela 7).

Tabela 7: Imunogenicidade de uma dose de Menveo ou da vacina ACWY-PS em adultos com idade entre 56-65 anos, medido 1 mês após a vacinação

Desfecho do Sorogrupo	Menveo (IC à 95%)	MenACWY-PS (IC à 95%)	Menveo/MenACWY-PS (IC à 95%)	Menveo menos MenACWY-PS (IC à 95%)
-----------------------	----------------------	--------------------------	---------------------------------	---------------------------------------

A	N=83	N=41		
% Sororesposta [‡]	86% (76, 92)	61% (45,76)	-	25 (9, 41)* §
% hSBA ≥ 1:8	87 (78, 93)	63 (47, 78)	-	23 (8, 40)* §
GMT	111 (70,175)	21 (11,39)	5.4 (2.47, 12)* §	-
C	N=84	N=41		
% Sororesposta [‡]	83% (74, 91)	73% (57, 86)	-	10 (-4, 27)*
% hSBA ≥ 1:8	90 (82, 96)	83 (68, 93)	-	8 (-4, 23)*
GMT	196 (125,306)	86 (45,163)	2.27 (1.05, 4.95)* §	-
W-135	N=82	N=39		
% Sororesposta [‡]	61% (50, 72)	54% (37,70)	-	7 (-11, 26)
% hSBA ≥ 1:8	94 (86, 98)	95 (83, 99)	-	-1 (-9, 11)*
GMT	164 (112,240)	132 (76,229)	1.24 (0.64, 2.42)*	-
Y	N=84	N=41		
% Sororesposta [‡]	77% (67, 86)	54% (37,69)	-	24 (6, 41)* §
% hSBA ≥ 1:8	88 (79, 94)	68 (52, 82)	-	20 (5, 36)* §
GMT	121 (76,193)	28 (15,55)	4.25 (1.89, 9.56)* §	-

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

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC à 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo menos MenACWY-PS] e >0,5 para razão de GMTs [Menveo/ MenACWY-PS]).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas código ATC: J07AH08

Mecanismo de Ação

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

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

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à Fertilidade

A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foi avaliada quanto ao potencial mutagênico ou carcinogênico, ou danos à fertilidade em homens.

Não houve efeitos na *performance* de acasalamento ou fertilidade de coelhas em um estudo de toxicidade embriofetal e de desenvolvimento onde os coelhos foram injetados intramuscularmente com a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** aos 35, 21 e 7 dias antes de acasalar e aos 7 e 20 dias de gestação. A fertilidade masculina não foi avaliada em animais.

Farmacocinética

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

Dados não clínicos de segurança

Dados não clínicos de segurança não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de dosagem tóxica repetida e toxicidade referente à reprodução e desenvolvimento.

Em animais de laboratório, reações adversas não foram vistas em coelhas vacinadas ou em sua prole até dia 29 após o nascimento.

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em coelhas recebendo a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** no pré-acasalamento e durante a gestação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes da injeção de qualquer vacina, o profissional responsável pela vacinação deve tomar todas as precauções para a prevenção de reações alérgicas ou de qualquer outra natureza, incluindo história médica detalhada e estado de saúde atual. Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Reações relacionadas ao estresse, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item **9. Reações Adversas**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não deve nunca ser administrada por via intravascular.

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

Assim como com qualquer vacina, resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vacinados.

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

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

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

Os estudos realizados com a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** demonstraram um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A, quando usado complemento humano na avaliação (hSBA). A relevância clínica do declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (hSBA) contra o sorogrupo A não é conhecida. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre a segurança de uma dose de reforço. No entanto, se um indivíduo estiver sob risco particular de exposição ao meningococo do sorogrupo A e recebeu uma dose da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** a cerca de 01 ano antes, a administração de uma dose de reforço deve ser considerada.

Gravidez e Amamentação

Gravidez: Categoria B

Estão disponíveis dados clínicos insuficientes sobre a exposição em gestantes.

Um estudo toxicológico de reprodução e desenvolvimento foi realizado em coelhas com uma dose aproximadamente 10 vezes maior que a dose humana (baseado no peso corpóreo). Não houve evidências de efeitos no desenvolvimento materno, fetal ou neonatal relacionado à **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**.

Considerando a gravidade da doença meningocócica invasiva causada pelos sorogrupos A, C W e Y da *Neisseria meningitidis*, a gravidez não deve impedir a vacinação quando o risco de exposição estiver claramente definido.

Embora dados clínicos insuficientes sobre o uso da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** durante a amamentação estejam disponíveis, é pouco provável que os anticorpos secretados no leite sejam nocivos quando ingeridos pela criança amamentada.

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

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

População Pediátrica

A segurança e eficácia da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 2 anos.

População Geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Impacto sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Tontura foi muito raramente relatada após a vacinação. Isso pode afetar temporariamente a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Administração Concomitante com Outras Vacinas

Para crianças de 2 a 10 anos de idade não há dados disponíveis para avaliação da segurança e imunogenicidade de outras vacinas infantis quando administradas concomitantemente com a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**.

Em adolescentes (11 a 18 anos de idade), a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pode ser administrada concomitantemente com a vacina adsorvida tétano, Difteria reduzida e Pertussis Acelular, (dTpa), e com a vacina papilomavírus quadrivalente recombinante (tipos 6, 11, 16 e 18) (HPV).

Neste grupo etário, a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** foi avaliada em dois estudos de co-administração tanto com dTpa sozinha como dTpa e HPV. Não há evidências de aumento da taxa de reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas em cada estudo. Respostas de anticorpos para a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** e os componentes da vacina difteria, tétano e pertussis ou HPV não foram afetadas negativamente pela co-administração.

A administração sequencial da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** um mês após dTpa resultou em resposta imune menor para o sorogrupo W-135 como mensurado pela porcentagem de indivíduos com sororesposta. Como pelo menos 95% dos indivíduos atingiram hSBA \geq 1:8 para o sorogrupo W-135 pós-vacinação, a relevância clínica desta observação é desconhecida.

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

Em adultos a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas: hepatite A e B monovalente e combinada, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

A administração concomitante da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** com a vacina hepatite A e B, ou vacinas febre tifoide e febre amarela, ou com vacinas virais encefalite japonesa e raiva foi avaliada em estudo clínico com adultos. Não foram demonstradas interferências clínicas relevantes na resposta de anticorpos para os antígenos de hepatite A e B, febre tifoide polissacarídeo Vi, febre amarela, antígenos do vírus da encefalite japonesa e raiva, após a complementação da série de vacinação. As respostas de anticorpos para a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** não foram afetadas negativamente pela co-administração. Nenhuma mudança no perfil de segurança foi observada.

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

Vacinas concomitantes devem sempre ser administradas em locais anatômicos diferentes e preferentemente contralaterais. Deve ser confirmado se reações adversas podem ser intensificadas por qualquer co-administração.

Se um receptor da vacina está sob tratamento com imunossupressores, a resposta imunológica pode ser diminuída.

7. CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO DA VACINA

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), distante do compartimento de congelação. **NÃO CONGELAR**. Manter os frascos-ampola na caixa de modo a proteger da luz. Não utilizar após a data de vencimento constante na embalagem externa.

A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** antes da reconstituição, tem validade de 3 anos a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2°C e 8°C).

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, estabilidade físico-química após a reconstituição foi demonstrada durante 8 horas em temperatura ≤ 25°C.

Os dois componentes do produto podem ter prazos de validade diferentes. O cartucho (embalagem externa) exibe o prazo de validade mais próximo dentre estas duas datas, devendo o produto ser utilizado antes desta data. O cartucho e todo o seu conteúdo devem ser desprezados quando esta data for atingida.

Características físicas e organolépticas

A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** é apresentada sob a forma de um pó liofilizado branco a esbranquiçado contendo oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, e uma solução incolor clara contendo oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C,W-135 e Y que, quando reconstituídas, formam um líquido claro, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis

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

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

Antes de usar, observe o aspecto da vacina.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Dose para crianças com idade superior a 2 anos, adolescentes e adultos

A **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** deve ser administrada como dose única de 0,5 ml.

A necessidade e o período de uma dose de reforço da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** ainda não foram estabelecidos (vide Seções 2 e 9).

População geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Cuidados de administração

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide (parte superior do braço).

Não administrar a vacina por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

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

Não misturar a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** ou qualquer um dos seus componentes com outras vacinas ou diluentes na mesma seringa ou frasco-ampola.

Instruções para Reconstituição da Vacina

Os conteúdos dos dois componentes nos dois recipientes diferentes (pó MenA e solução MenCWY) devem ser misturados antes da vacinação resultando em 1 dose de 0,5 mL.

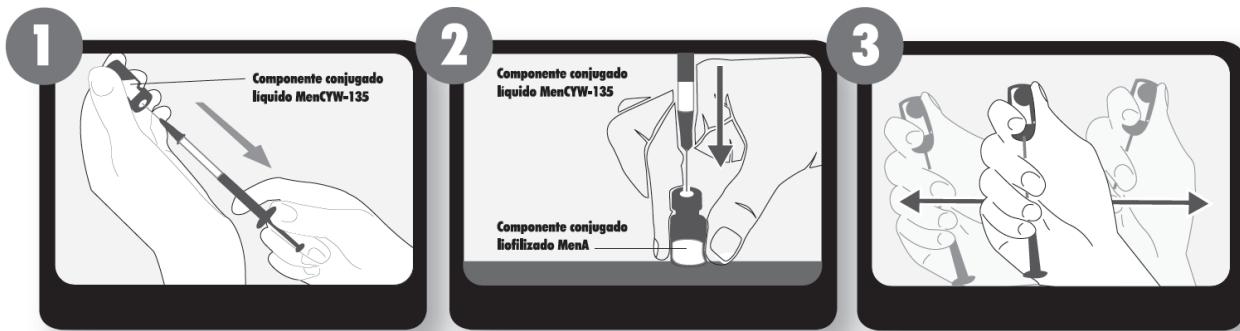
A vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser preparada para administração por reconstituição do pó (em frasco-ampola) com a solução (em frasco-ampola).

Os componentes da vacina devem ser visualmente inspecionados antes e após a reconstituição.

Usando uma seringa e uma agulha apropriadas (21G, 1 ½ polegada de comprimento ou 21G, 40 mm de comprimento), retirar todo o conteúdo da solução do frasco-ampola (vide Figura 1) e injetá-la no frasco-ampola que contém o pó pra reconstituir o componente conjugado Men A (vide Figura 2).

Inverta e agite o frasco-ampola vigorosamente (vide Figura 3) e, então, retire 0,5 ml do produto reconstituído.

Favor notar que é normal permanecer uma pequena quantidade de líquido no interior do frasco-ampola após a retirada da dose.



Após a reconstituição, a vacina é uma solução clara, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis. Caso sejam observadas partículas visíveis e/ou mudança do aspecto físico, descarte a vacina.

Antes da administração da vacina, troque a agulha por uma apropriada para a aplicação. Certifique-se de que não existam bolhas de ar na seringa antes de aplicar a vacina.

Todos os produtos não utilizados ou material residual devem ser descartados de acordo com a legislação local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

As frequências são definidas como:

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

Comum: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Incomuns: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raro: ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em 4 estudos clínicos, na qual 3181 indivíduos receberam a **vacina**

meningocócica ACWY (conjugada). As taxas de reatogenicidade local e sistêmica, assim como as taxas de outras reações adversas foram em geral semelhantes entre os receptores da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** e os receptores das vacinas comparadoras [vacina meningocócica A,C,W135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D) ou vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica (MenACWY-PS)].

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

Metabolismo e distúrbios nutricionais:

Comum: alteração dos hábitos alimentares.

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Muito Comum: sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais:

Comum: náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo:

Comum: mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

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

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

Incomum: prurido no local de injeção.

Indivíduos com 11 a 65 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança da **vacina meningocócica ACWY (conjugada)** em adolescentes e adultos, é baseada em dados de cinco estudos clínicos randomizados, controlados com 6401 indivíduos (com idades de 11 anos a 65 anos). Entre os indivíduos que receberam a **vacina meningocócica ACWY (conjugada)**, 58,9%, 16,4%, 21,3% e 3,4% pertenciam aos grupos etários 11-

18 anos, 19-34 anos, 35-55 anos e 56-65 anos, respectivamente. Os dois estudos primários de segurança foram estudos randomizados, ativo-controlados que incluíram indivíduos com idade de 11 a 55 anos (N=2663) e idade de 19 a 55 anos (N=1606), respectivamente.

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

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

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

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Muito Comum: dor de cabeça.

Incomum: tontura.

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comum: náusea.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo:

Muito comum: mialgia

Comum: artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

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

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

Incomum: prurido no local da injeção.

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

Reações adversas relatadas espontaneamente após a comercialização (todos os grupos etários):

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

Acometimento do ouvido e do labirinto: alteração na audição, dor de ouvido, vertigem, distúrbio vestibular.

Acometimento ocular: ptose palpebral.

Alterações gerais e no local de aplicação: prurido no local da aplicação, dor, eritema, inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga, mal-estar, febre.

Alterações do sistema imunológico: hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento: queda, ferimento na cabeça.

Investigação: aumento da alanina aminotransferase, aumento da temperatura corporal.

Acometimento do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo: artralgia, dor óssea.

Acometimento do sistema nervoso: tonturas, síncope, convulsão tônica, convulsão febril, cefaleia, paresia facial, alterações do equilíbrio.

Acometimento respiratório, torácico e do mediastino: dor orofaríngea.

Acometimento da pele e do tecido subcutâneo: condições bolhosas.

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

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

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

DIZERES LEGAIS:

REGISTRO MS 1.0068.1074

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
Loc Bellaria, 53018
Rosia – Itália

Importado e Registrado por:

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/11/2014.



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
07/02/2014	0098943/14-6	10463-Produto Biológico Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	02/08/2011	659374/11-7	Inclusão de acondicionamento primário	23/12/2013	<ul style="list-style-type: none"> -Identificação do medicamento -Composição -Apresentações -Advertências e Precauções -Cuidados de Armazenamento do medicamento -Posologia e Modo de Usar 	VPS	1.0068.1074.002-2 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5 -5 -5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
									1.0068.1074.003-0 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 5 DOSE CT 5 FA VD TRANS + 5-5 -5 MCG SOL INJ 5 FA VD TRANS X 0,6 ML
25/06/2014	0498502/14-8	10456-Produto Biológico - Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					Todos	VPS	1.0068.1074.002-2 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5 -5 -5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML
		10456-Produto Biológico - Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					- 5. Advertências e Precauções	VPS	1.0068.1074.002-2 10 MCG PO LIOF SOL INJ X 1 DOSE CT FA VD TRANS + 5 -5 -5 MCG SOL INJ FA VD TRANS X 0,6 ML