

## **vacina febre amarela (atenuada)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente para reconstituição

≥ 1.000U de Vírus atenuados da febre amarela (cepa 17 D-204)/dose

### **Vacina febre amarela (atenuada)**

#### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente para reconstituição.

- Cartucho contendo 1 frasco-ampola com 1 dose liofilizada + 1 seringa pré-enchida com 0,5mL de diluente;

A **vacina febre amarela (atenuada)** deve ser administrada por **VIA SUBCUTÂNEA** ou **INTRAMUSCULAR**.

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose de 0,5mL da vacina contém:

- Vírus atenuados da febre amarela (cepa 17 D-204) ..... ≥ 1.000U\*
- Excipiente: lactose, sorbitol, cloridrato de L-histidina, L-alanina e solução salina (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato básico de sódio, fosfato de potássio, cloreto de cálcio sulfeto de magnésio) ..... q.s.p. 1 dose de vacinação

Diluente:

- Apresentação monodose: solução de cloreto de sódio a 0,4 % ..... 0,5mL
- Apresentação multidose: solução de cloreto de sódio a 0,9 % ..... 5,0mL

\* Estas unidades correspondem ao DL<sub>50</sub> em camundongos.

DL<sub>50</sub> é a dose letal estatisticamente determinada em 50% dos animais testados.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A **vacina febre amarela (atenuada)** é indicada para a imunização ativa contra a febre amarela para adultos e crianças acima de 9 meses de idade.

A **vacina febre amarela (atenuada)** também é indicada para:

- As pessoas que vivem ou viajam para uma área endêmica, mesmo por um curto período de tempo;
- Pessoas não vacinadas que se deslocam de uma área endêmica para uma área não endêmica potencialmente receptiva;
- Trabalhadores de laboratório de manipulação de materiais potencialmente infectados.

É importante avaliar se a pessoa a ser vacinada possui planos de morar ou viajar para uma área endêmica ou epidêmica de febre amarela. Também é importante avaliar se a pessoa possui fatores de risco.

A fim de cumprir com as regulamentações de vacinas e ser reconhecida oficialmente, a vacinação contra a febre amarela deve ser feita em um centro de vacinação aprovado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e registrados em um Certificado Internacional de Vacinação. Este certificado passa a contar a partir do dia 10 após a vacinação e é válido por 10 anos.

Este certificado de vacinação pode ser necessário para os viajantes, como condição para entrada em um país.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos têm demonstrado taxas de soroconversão variando entre 93% e 100%. Em um estudo comparativo, no décimo dia após a vacinação 86% dos 93 pacientes adultos saudáveis apresentaram soroconversão e 100% dos pacientes apresentaram soroconversão após 28 dias da vacinação.

A eficácia da **vacina febre amarela (atenuada)** é demonstrada pelo controle efetivo da epidemia de febre amarela e surtos na América do Sul e África. A soroneutralização de anticorpos induzida pela vacina, interromperam de forma eficiente a viremia de febre amarela.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A resposta imune à **vacina febre amarela (atenuada)** aparece 10 dias após a vacinação e dura pelo menos 10 anos.

A **vacina febre amarela (atenuada)** é uma vacina atenuada utilizada na prevenção da febre amarela em adultos e crianças a partir de 6 meses de idade.

A febre amarela é uma arbovirose causada por um vírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*, transmitida ao homem por picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado. A forma clássica da doença caracteriza-se por um quadro íctero-hemorrágico, com comprometimento hepático, renal, miocárdico, neurológico e hemorrágico, com elevada letalidade.

O período de incubação, no homem, é cerca de três a seis dias após a picada do *Aedes aegypti*. O paciente infectado é infectante para os mosquitos cerca de 24 a 48 horas antes do início dos sintomas e de três a cinco dias após o início da doença.

O período de incubação no *Aedes aegypti* (período de incubação extrínseco) dura, em média, de nove a 14 dias, e este poderá transmitir o vírus da febre amarela por toda a vida, que é cerca de três a quatro meses.

A **vacina febre amarela (atenuada)** consiste de um preparado liofilizado termoestável da cepa 17 D-204 do vírus da febre amarela, propagada em embriões de galinha livres de patógenos, e em particular, livres de vírus de leucose aviária.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade sistêmica a ovos, a proteínas de galinha ou a qualquer componente da **vacina febre amarela (atenuada)** após a administração de dose anterior da vacina ou uma vacina que contenha os mesmos componentes.
- A vacinação deve ser adiada em caso de febre e doenças agudas.
- Imunodeficiências congênitas ou adquiridas, incluindo as terapias imunossupressoras, como quimioterapia, doses elevadas de corticosteroides sistêmicos dada geralmente por 14 dias ou mais.
- Histórico de doença do timo, incluindo a miastenia grave, timoma ou timectomia prévia. A doença do timo tem sido identificada como potente influência do desenvolvimento da doença viscerotrópica associada a vacina febre amarela. Os profissionais de saúde devem perguntar sobre o histórico de transtornos do timo (incluindo a miastenia grave, timoma ou timectomia prévia), antes de administrar a vacina febre amarela. Meios alternativos de prevenção nestes pacientes devem ser considerados.
- Indivíduos sintomáticos infectados pelo HIV.
- Assintomáticos infectados pelo HIV que estabeleceram a verificação laboratorial da função do sistema imune não adequada por especialistas como a avaliação e as recomendações locais.
- Crianças menores de 6 meses de idade não devem receber vacina contra febre amarela, devido ao risco de encefalite.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Como com qualquer vacina, a **vacina febre amarela (atenuada)** pode não proteger 100% dos indivíduos vacinados.
- É importante avaliar se a pessoa a ser vacinada tem planos de viajar ou viver em uma área endêmica ou uma epidêmica de febre amarela. Também é importante avaliar se a pessoa pode ter fatores de risco.
- **Doença neurotrópica associada à vacinação contra febre amarela**, tem sido muito raramente relatada após a vacinação, com sequelas ou com um desfecho fatal em alguns casos. Os sinais e sintomas clínicos surgiram dentro de um mês após a vacinação e incluem febre alta com dor de cabeça que podem evoluir para um ou mais dos seguintes problemas: confusão, encefalite/encefalopatia, meningite, déficit neurológico focal ou síndrome de Guillain Barré. Até o momento, os afetados foram pacientes que receberam a primovacinação. O risco parece ser maior entre aqueles com idade superior a 60 anos, embora os casos também tenham sido relatados em pessoas mais jovens.

- **Doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela,** assemelhando-se a infecção fulminante pelo vírus selvagem, tem sido muito raramente, relatada após a vacinação. O quadro clínico pode incluir febre, fadiga, mialgia, cefaleia, hipotensão, evoluindo para um ou mais de acidose metabólica, citólise muscular e hepática, linfocitopenia e trombocitopenia, insuficiência renal e insuficiência respiratória. A taxa de mortalidade tem sido em torno de 60%. Até o momento, os casos de doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela foram em pacientes que receberam a primovacinação, e os sinais e sintomas clínicos tiveram início após 10 dias da vacinação. O risco parece ser maior entre aqueles com idade superior a 60 anos, embora os casos também tenham sido relatados em pessoas mais jovens.  
Doenças do timo foram também reconhecidas como um fator de risco potencial.
- Em crianças nascidas de mães HIV positivas é necessário obter a confirmação do estatuto do quadro de saúde da criança. Se a criança não está infectada a vacina pode ser administrada normalmente, caso contrário é preciso procurar o conselho de um especialista da equipe pediátrica.
- Para pacientes sob tratamentos imunossupressores é recomendado adiar a vacinação até que a função imunológica seja recuperada. Nos pacientes que tomam altas doses de corticosteroides sistêmicos dada por 14 dias ou mais (dose substancial de esteroide imunosupressivo é considerado mais do que duas semanas de administração diária de 20mg ou 2mg/kg de peso corporal de prednisona ou equivalente.) é aconselhável esperar pelo menos um mês. Pacientes sob outros tratamentos imunossupressores deve procurar um aconselhamento especializado.
- A **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser administrada em pessoas com infecções sintomáticas ou assintomáticas pelo HIV, quando acompanhada de evidência de função imunitária diminuída. No entanto, não há dados suficientes no momento para determinar os parâmetros imunológicos que possam diferenciar as pessoas que poderiam ser vacinadas com segurança e que podem atingir resposta imune protetora, daquelas nos quais a vacinação pode ser perigosa e ineficaz. Portanto, se uma pessoa assintomática infectada pelo HIV não pode evitar viajar para área endêmica, orientações oficiais disponíveis devem ser levadas em conta quando se analisam os potenciais riscos e benefícios da vacinação.
- Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar a vacina.
- Como injeções intramusculares podem causar hematomas no local da injeção, a **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser administrada em pacientes com distúrbios de coagulação, como hemofilia ou trombocitopenia, ou a pessoas em terapia anticoagulante a menos que os benefícios potenciais forem claramente superiores ao risco da administração. Caso a decisão seja administrar a **vacina febre amarela (atenuada)** nesses pacientes, a vacina deve ser administrada com cautela, e medidas para evitar o risco de formação de hematoma após a injeção devem ser tomadas.
- Antes da administração de qualquer dose da **vacina febre amarela (atenuada)**, o responsável deve ser perguntado sobre o histórico pessoal, histórico familiar e estado de saúde atual, incluindo o histórico de vacinação e quaisquer eventos adversos após imunizações anteriores. Em indivíduos que tenham histórico de

reação grave dentro de 48 horas de uma injeção anterior com uma vacina contendo componentes similares, a vacinação devem ser cuidadosamente considerada.

- Antes da injeção de produtos biológicos, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para a prevenção de alergia ou outras reações. Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriada devem estar sempre prontamente disponíveis em caso de evento anafilático após a administração da vacina.
- Como medida de precaução injeção de adrenalina (1:1000) deve estar disponível em caso de imprevistos ou reações alérgicas anafiláticas graves.

- Uso na gravidez e lactação:

Não foram realizados estudos de reprodução animal com a **vacina febre amarela (atenuada)**.

Dados de vigilância pós-comercialização e literatura não são suficientes para demonstrar se a **vacina febre amarela (atenuada)** afeta a gravidez e desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. O risco potencial é desconhecido. A **vacina febre amarela (atenuada)** deve ser administrada em mulheres grávidas somente quando claramente necessária, como durante um controle de foco, e após uma avaliação dos riscos e benefícios.

**Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.**

Como há um risco provável de transmissão dos componentes da vacina para as crianças de mães que estão amamentando, a **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser administrada em lactantes a não ser que isso não pode ser evitado.

- Uso pediátrico:

Rotineiramente, a vacinação não é recomendada para crianças menores de 9 meses. No entanto, se o contexto epidemiológico exige uma vacinação imediata, ela pode ser considerada para crianças entre 6 e 9 meses de idade.

- Uso em adultos e idosos:

Análise de eventos adversos da vacinas contra febre amarela demonstrou aumento da frequência de eventos adversos graves (reações neurológicas ou sistêmicas que persiste mais de 48 horas), incluindo a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela em pessoas com 60 anos de idade e mais velhos quando comparados com outros grupos etários. Nessa população, o risco de uma reação rara de vacina contra febre amarela deve ser equilibrado como o risco de infecção por febre amarela.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A **vacina febre amarela (atenuada)** pode ser administrada ao mesmo tempo com outras vacinas como vacina contra sarampo, vacinas contendo polissacarídeo capsular tifoide Vi e/ou vírus inativados da hepatite A, mas com seringas separadas, em locais diferentes de preferência em membros separados.

Não foi estudada a interferência da **vacina febre amarela (atenuada)** com exames laboratoriais e/ou testes de diagnóstico.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

A **vacina febre amarela (atenuada)** deve ser armazenada entre +2°C e +8°C e protegido de luz. Não congelar.

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração entre +2°C e +8°C, o prazo de validade da **vacina febre amarela (atenuada)** é de 36 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicada na embalagem.

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

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

Para apresentações monodose:

**Após preparo, usar imediatamente.**

Para apresentações multidose:

**Após aberto, válido por 6 horas, desde que mantidas as condições assépticas e sob refrigeração entre +2°C e +8°C.**

O liofilizado é um pó bege a bege alaranjado, que após a reconstituição com solução de cloreto de sódio forma uma suspensão bege a bege rosada, mais ou menos opalescente. O solvente é uma solução límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser misturada com qualquer outra vacina injetável ou medicamento.

Dose única:

O pó é reconstituído em seu recipiente com o solvente de cloreto de sódio a 0,4% contido na seringa. O frasco-ampola deve ser agitado e, após completa dissolução, a suspensão obtida é retirada com a seringa de injeção.

Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser agitada vigorosamente.

Multidose:

O pó é reconstituído em seu recipiente com uma pequena quantidade de solvente de cloreto de sódio 0,9%. O frasco-ampola deve ser agitado e, após a dissolução, a suspensão obtida é retirada e adicionada ao solvente restante.

Antes da administração, a vacina reconstituída é agitada vigorosamente. Para cada dose 0,5mL de vacina deve ser retirado.

Contato com desinfetantes deve ser evitado, uma vez que pode inativar o vírus da vacina.

Se forem observadas partículas estranhas ou descoloração, a vacina não deve ser administrada.

Após o uso, qualquer vacina restante e recipiente devem ser descartados de forma segura, de preferência por inativação por calor ou incineração, de acordo com os procedimentos locais.

**Dosagem:**

Vacinação primária:

Para adultos e crianças acima de 9 meses de idade, 0,5mL da injeção única da vacina reconstituída oferece proteção por pelo menos 10 anos.

Revacinação:

Revacinação é recomendada a cada 10 anos se a exposição for mantida.

Após a vacina liofilizada ser totalmente dissolvida no solvente fornecido, a vacina reconstituída deve ser administrada por via subcutânea ou intramuscular.

Para uso intramuscular, os locais de injeção recomendados são a parte ântero-lateral da coxa nos lactentes e crianças (6 meses a 2 anos de idade) e no músculo deltoide em crianças maiores e adultos.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser aplicada por via intravascular. No momento da aplicação assegure que a agulha não penetrou nenhum vaso sanguíneo.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

As informações de eventos adversos abaixo foram retiradas de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização em todo o mundo.

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e <10%
Incomum:	≥ 0,1% e <1%
Raro:	≥ 0,01% e <0,1%
Muito raro	<0,01%, incluindo relatos isolados

- **Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos:**

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais comuns que ocorrem após a administração da vacina, foram reações locais em 16% dos indivíduos.

- **Desordens do Sistema Nervoso**

Muito comum: Cefaleia

- **Desordens do Sistema Gastrintestinal**

Comum: Nausea, Diarreia, vômitos

Incomum: Dor abdominal

- **Desordens do tecido conjuntivo e musculo-esquelético**

Comum: Mialgia

Incomum: Artralgia

- **Desordens gerais e condições do local de administração**

Muito comum: Reações locais (incluindo dor, vermelhidão, hematoma, induração, inchaço).

Comum: Pirexia, astenia.

- Reações adversas relatadas durante a comercialização:

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados durante a comercialização da **vacina febre amarela (atenuada)**. Estes eventos foram relatados raramente, no entanto as taxas de incidência exata não podem ser precisamente calculadas.

- **Desordens do sistema linfático e vascular**

Linfadenopatia

- **Desordens do sistema imunológico**

Reação anafilactoide, incluindo angioedemas;

- **Desordens do sistema nervoso**

Doença neurotrópica associada à vacinação contra febre amarela, às vezes fatal, foi relatada ocorrendo dentro de 30 dias após a vacinação com a **vacina febre amarela (atenuada)**, e também com outras vacinas contra a febre amarela. A apresentação clínica varia, e inclui febre alta com dor de cabeça associada à confusão, letargia, encefalite, encefalopatia e/ou meningite.

Outros sinais e sintomas neurológicos foram relatados e incluem convulsões, síndrome de Guillain-Barré ou déficit neurológico focal.

Foram identificados como fatores de risco, pessoas com idade inferior a 9 meses e com imunodeficiência congênita ou adquirida.

- **Desordens do tecido subcutâneo e epitelial**

Erupções cutâneas, urticária;

- **Desordens gerais e condição do local de administração**

Doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela, às vezes fatal, foi relatada após a vacinação com a **vacina febre amarela (atenuada)** e também com outras vacinas contra a febre amarela. Na maioria dos casos relatados, o início dos sinais e sintomas ocorreu no prazo de 10 dias após a vacinação. Os sinais e sintomas iniciais são inespecíficos e podem incluir febre, mialgia, fadiga e dores de cabeça, podendo evoluir rapidamente para citólise do fígado e muscular, acidose metabólica e, possivelmente, trombocitopenia, linfopenia, insuficiência respiratória e renal agudas. Em alguns indivíduos com doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela, histórico clínico de doença do timo foi relatada. Idade acima de 60 também foi identificada como fator de risco para este evento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao 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**

Não há estudos específicos sobre este assunto. Em caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV) para que o devido acompanhamento seja dado.

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

## **DIZERES LEGAIS**

Registro MS nº 1.1300.1109

Farmacêutica Responsável: Silvia Regina Brollo  
CRF-SP nº 9.815

Serviço de Informação sobre Vacinação: 0800 14 84 80

**Fabricado por:**

Sanofi Pasteur SA  
Val de Reuil - França

**Importado por:**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.  
Rua Conde Domingos Papaiz, 413  
Suzano - SP  
CEP 08613-010  
CNPJ 02.685.377/0008-23

Venda sob prescrição médica.



**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
-	-	-	12/05/2008	392141/08-7	1520 - PRODUTO BIOLÓGICO - Transferência de Titularidade do Registro	21/03/2011	Dizeres legais  Adequação à DCB	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 1 DOSE CT 1 FA VD INC + DIL INJ 1 SER PRE-ENCH X 0,5 ML</li> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 10 DOSES CT 10 FA VD INC + DIL INJ 10 FA VD INC X 5,0 ML</li> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 10 DOSES CT 20 FA VD INC + DIL INJ 20 FA VD INC X 5,0 ML</li> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 1 DOSE CT 10 FA VD INC + DIL INJ 10 SER PRE-ENCH X 0,5 ML</li> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 1 DOSE CT 20 FA VD INC + DIL INJ 20 SER PRE-ENCH X 0,5 ML</li> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 10 DOSES CT 1 FA VD INC + DIL INJ 1 FA VD INC X 5,0 ML</li> <li>- PÓ LIOF INJ IM/SC X 10 DOSES CT 50 FA VD INC + DIL INJ 50 FA VD INC X 5,0 ML</li> </ul>

Páginas 13 de 13

13/05/2014	0369054/14 -7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Adaptação à RDC 47/2009	VP e VPS	- PÓ LIOF INJ IM/SC X 1 DOSE CT 1 FA VD INC + DIL INJ 1 SER PRE-ENCH X 0,5 ML
26/05/2014	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP e VPS	- PÓ LIOF INJ IM/SC X 1 DOSE CT 1 FA VD INC + DIL INJ 1 SER PRE-ENCH X 0,5 ML