

Havrix®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão Injetável

0,5mL ou 1,0mL

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Havrix®
vacina adsorvida hepatite A (inativada)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagem contendo 1 seringa com 0,5 mL ou 1,0 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina contém 720 U. EL./0,5 mL ou 1.440 U. EL./1,0 mL de antígenos do vírus da hepatite A (VHA).

Excipientes: hidróxido de alumínio, polissorbato 20, aminoácidos, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, cloreto de potássio e água para injeção.

Resíduo: sulfato de neomicina.

Havrix® é uma suspensão estéril que contém o vírus da hepatite A (cepa HM 175) inativado com formaldeído e adsorvido em hidróxido de alumínio. O vírus é propagado em células diploides humanas MRC-5. Antes da extração do vírus, as células são extensivamente lavadas para eliminar os componentes do meio de cultura. Assim se obtém uma suspensão do vírus com a lise das células, seguida de purificação, empregando-se técnicas de ultrafiltração e de cromatografia em gel. A inativação do vírus é obtida pelo tratamento com formaldeído.

Havrix® atende aos requisitos de fabricação de substâncias biológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Havrix® é indicada para a imunização ativa contra a doença causada pelo vírus da hepatite A (VHA) em indivíduos com risco de exposição a esse patógeno. A vacina não protege contra infecções causadas pelos vírus das hepatites B, C e E nem por outros patógenos capazes de infectar o fígado.

Em áreas de baixa a média prevalência de hepatite A, recomenda-se vacinar especialmente pessoas com maior risco de infecção, como:

- Viajantes para áreas onde a incidência de hepatite A é alta.
- Indivíduos das Forças Armadas que viajam para áreas de alta endemicidade ou para regiões onde as condições higiênicas podem causar alto risco de infecção pelo VHA. Para esses indivíduos, indica-se a imunização ativa.
- Pessoas para as quais a hepatite A se constitui em risco ocupacional no trabalho ou que estão sob alto risco de transmissão. Nessa categoria incluem-se os empregados de centros assistenciais, enfermeiros, médicos, pessoal que trabalha em hospitais e instituições, especialmente nas unidades gastroenterológicas e pediátricas, pessoas que trabalham em bueiros, manipuladores de alimentos, entre outros.
- Pessoas com risco aumentado devido ao comportamento sexual: homossexuais e indivíduos com múltiplos parceiros sexuais.
- Hemofílicos.
- Usuários de drogas ilícitas injetáveis.
- Pessoas em contato com indivíduos infectados: como os infectados podem transmitir o vírus durante um período prolongado, recomenda-se a imunização ativa das pessoas que estão em contato direto com indivíduos infectados.
- Indivíduos que necessitam de proteção para controle de surtos epidêmicos ou que estão em áreas de elevada endemicidade relacionada ao VHA.
- Grupos populacionais específicos com maior incidência de hepatite A.
- Pacientes com doença crônica de fígado ou com risco de desenvolver essa enfermidade, por exemplo, os portadores crônicos de hepatite B e C e os viciados em álcool.

Nas áreas com prevalência de intermediária a alta de hepatite A, pode-se considerar indicada a imunização ativa das pessoas suscetíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, 99% dos vacinados soroconvertem-se 30 dias após a primeira dose. Nos estudos clínicos em que se analisou a cinética da resposta imune, demonstrou-se a soroconversão imediata e rápida após a administração da dose única de **Havrix®**. A proporção foi de 79% dos pacientes no 13º dia, 86,3% no 15º dia, 95,2% no 17º dia e 100% no 19º dia, portanto em período menor que a média do tempo de incubação da hepatite A (quatro semanas)¹⁰.

A eficácia de **Havrix®** foi avaliada durante surtos em diferentes populações (Alasca^{1,2}, Eslováquia³, EUA⁴, Reino Unido⁵, Israel⁶ e Itália⁷). Esses estudos demonstraram o controle obtido com o uso de **Havrix®**. Uma cobertura vacinal de 80% resultou no controle dos surtos em 4-8 semanas¹.

Para assegurar proteção durante longo período, deve-se administrar uma dose de reforço entre 6-12 meses após a primeira dose de **Havrix®** de 1.440 U. EL./1,0 mL para adultos ou de 720 U. EL./0,5 mL para pacientes pediátrico. Em estudos clínicos, virtualmente todos os vacinados tornaram-se soropositivos um mês após a dose de reforço⁸.

Entretanto, se a dose de reforço não for feita entre 6-12 meses após a primeira dose, pode ser adiada em até cinco anos. Em um estudo comparativo, o reforço dado em até cinco anos após a primeira dose produziu níveis de anticorpos similares aos induzidos com a dose de reforço administrada entre 6-12 meses após a primeira dose⁹.

A persistência de longo prazo de títulos de anticorpos contra o VHA após duas doses de **Havrix®** administrada entre 6-12 meses foi avaliada separadamente. Com base nos dados disponíveis de dez anos, pode-se prever que no mínimo 97% dos pacientes permanecem soropositivos (>20 mL UL/mL) 25 anos após a vacinação^{11,12,13,14}.

Os dados disponíveis não apoiam a necessidade de reforço para pacientes imunocompetentes após duas doses^{15,16}.

Referências:

1. McMahon BJ et al. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolescent Med*; 1996; 150(7): 733-739
2. McMahon BJ et al. Control of an outbreak of hepatitis A by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Viral hepatitis and liver disease Rizzetto M*; 1997; 925-927
3. Prikazsky V et al. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J Med Virol*; 1994; 44: 457-459
4. Craig AS et al. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis*; 1998; 27(3): 531-535
5. Irwin DJ et al. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health*; 1999; 2(3): 184-187
6. Zamir C. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2001; 20(3): 185-187
7. Bonanni P. et al. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy. *Epidemiol Infect*; 1998; 121(2): 377-380
8. André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of local recommendations for use *Expert Rev. Vaccines* 1(1), 9-23 (2002)
9. Landry P, Tremblay S, Darioli R, Genton B, et al. Inactivated hepatitis A vaccine booster given ≥24 months after the primary dose. *Vaccine* 2001;19:399-402.
10. Van Damme P., Lievens M., Stoffel M., Nguyen C. Rapid seroconversion rates after first dose of an inactivated hepatitis A vaccine: results of a retrospective analysis
11. Study report (Ext-HAV-112) annex-8
12. Study report (Ext-HAV-123) annex-7
13. Evaluation of antibody persistence by mathematical modelling – Expert Review
14. Bovier, P.A. Long-term immunogenicity of an inactivated virosome Hepatitis A Vaccines. *J. Med Virol*; 2002; 68(4): 489-493
15. Van Herck K. Hepatitis A Vaccine: Indirect Evidence of Immune Memory 12 years after the primary course. *J. Med Virol*; 2004; 72:194-196
16. Van Damme P. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *The Lancet*; 2003; Vol 362

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Havrix® oferece imunidade contra a infecção pelo vírus da hepatite A (VHA) por meio da estimulação da resposta imune específica evidenciada pela indução de anticorpos contra o VHA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Havrix® não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula ou ao resíduo (ver o item Composição) nem àqueles que já apresentaram sinais de hipersensibilidade após receber essa vacina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como ocorre com outras vacinas, é necessário adiar a administração de **Havrix®** a indivíduos com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de infecção leve não representa contraindicação à vacinação.

Devido ao período de incubação do vírus da hepatite A, é possível que a infecção por esse vírus esteja presente no momento da vacinação. Não se sabe se nesses casos a vacina previne a hepatite A.

Em pacientes submetidos a hemodiálise e naqueles com sistema imunológico comprometido, os títulos adequados de anticorpos anti-VHA podem não ser obtidos após dose única de **Havrix®**; tais indivíduos podem necessitar de doses adicionais da vacina.

Havrix® contém traços de neomicina. Os médicos devem administrá-la com cuidado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a esse antibiótico.

Da mesma forma que com todas as vacinas injetáveis, devem estar sempre disponíveis tratamento médico e supervisão apropriados em caso de reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

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.

Havrix® pode ser administrada a pessoas infectadas pelo HIV.

A soropositividade contra hepatite A não é contraindicação.

Havrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Havrix® não interfere na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Não existem dados suficientes disponíveis sobre o uso durante a gravidez ou a lactação em humanos, nem de estudos de reprodução animal. Apesar de se considerar que com as vacinas de vírus inativado o risco para o feto é mínimo, **Havrix®** só deve ser usada durante a gravidez e a lactação se estritamente necessário.

Categoria C de risco na gravidez.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas sem orientação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Havrix® é inativada; portanto, seu uso concomitante com outras vacinas inativadas não deve interferir nas respostas imunes.

A administração concomitante com vacinas contra febre amarela, febre tifoide, cólera (injetável) ou tétano não interfere na resposta imune de **Havrix®**.

A administração concomitante com imunoglobulinas não interfere no efeito protetor de **Havrix®**.

Quando a administração concomitante com outras vacinas ou com imunoglobulinas for necessária, deve-se administrar os produtos com diferentes seringas e agulhas e em distintos locais de aplicação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Havrix® deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C. Não a congele. Descarte-a se tiver sido congelada.

Informação adicional sobre a estabilidade

Os seguintes dados experimentais indicam a estabilidade da vacina e não são recomendações para armazenagem: **Havrix®** foi mantida a 37°C por três semanas sem perda significativa de potência.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino e uma camada superior incolor límpida.

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

Administração intramuscular.

A vacina deve ser visualmente inspecionada antes da administração, para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Antes do uso de **Havrix®**, a seringa deve ser bem agitada para que se obtenha uma suspensão branca, ligeiramente opaca. É necessário descartar a vacina se o conteúdo parecer diferente.

InSTRUÇÕES DE USO E MANUSEIO:

Havrix® deve ser administrada por **via intramuscular** na região deltoide em adultos e crianças e na parte ântero-lateral da coxa em crianças menores.

A vacina não deve ser administrada por via intramuscular na região glútea.

Também não deve ser administrada por via subcutânea ou intradérmica, pois a administração por essas vias pode produzir uma resposta de anticorpos anti-VHA menor que a ideal.

Havrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Havrix® deve ser utilizada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou com algum distúrbio de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos. Deve-se aplicar pressão firme (sem fricção) no local da injeção por pelo menos dois minutos.

Havrix® não deve ser misturada com outras vacinas ou imunoglobulinas na mesma seringa.

Posologia

Vacinação primária

Adultos a partir de 19 anos:

Na vacinação primária, usa-se a dose única da vacina para adultos, na concentração de 1.440 U. EL./1,0 mL de suspensão.

Crianças e adolescentes de 1 a 18 anos (inclusive):

Na vacinação primária, usa-se a dose única da vacina pediátrica, na concentração de 720 U. EL./0,5 mL de suspensão.

Vacinação de reforço

Após a primeira dose de **Havrix®** de 1.440 U. EL./1,0 mL ou de 720 U. EL./0,5 mL, recomenda-se uma dose de reforço entre 6 e 12 meses, para assegurar proteção por tempo prolongado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em dados de mais de 5.300 indivíduos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns (>1/10): irritabilidade, dor de cabeça, dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga.

Reações comuns (>1/100 a <1/10): perda de apetite, sonolência, sintomas gastrointestinais (como diarreia, náusea e vômito), edema, mal-estar, febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), enduração no local da injeção.

Reações incomuns (>1/1.000 a <1/100): infecção do trato respiratório superior, rinite, vertigem, *rash*, mialgia, rigidez muscular, quadro semelhante a gripe.

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): hipoestesia, parestesia, prurido, calafrios.

Dados pós-comercialização

Distúrbios do sistema imune: anafilaxia, reações alérgicas, incluindo-se reações anafilactoides e reação semelhante à doença do soro.

Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.

Distúrbios vasculares: vasculite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: edema angioneurótico, urticária e eritema multiforme.

Distúrbios muscoloesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_usu.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Houve relatos de casos de superdosagem durante a comercialização da vacina. Os eventos adversos apontados nesses relatos foram similares aos reportados com a administração regular da vacina.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0110

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 - Rixensart – Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Rue de l’Institut, 89 – 1330 - Rixensart – Bélgica ou por GlaxoSmithKline Biologicals - Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden – Alemanha filial de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

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

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Havrix_inj_GDS10_L0472



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
17/10/2013	0877733/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/10/2013	0877733/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/10/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	720 uel/0,5 mL sus inj ct ser vd inc x 0,5 mL 1440 uel/mL sus inj ct ser vd inc x 1 mL
20/03/2015	Não se aplica	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/01/2015	0063024/15-1	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	<u>VPS</u> - Identificação do medicamento; - Indicações; - Resultados de eficácia; - Características farmacológicas; - Contraindicações; - Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar <u>VP</u> - Identificação do medicamento - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	720 uel/0,5 mL sus inj ct 1 ser vd inc x 0,5 mL 1440 uel/mL sus inj ct 1 ser vd inc x 1 mL