

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### vacina adsorvida hepatite A (inativada)

#### APRESENTAÇÕES

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) é uma suspensão injetável estéril para administração intramuscular. A vacina é apresentada em cartuchos com 1 frasco-ampola ou 10 frascos-ampolas contendo dose de 25 U/0,5 mL para uso em pacientes pediátricos e adolescentes, e em cartuchos com 1 frasco-ampola contendo dose de 50 U/1,0 mL para uso em pacientes adultos.

#### USO INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 MESES

#### COMPOSIÇÃO

##### Ingredientes Ativos:

**Formulação para pacientes pediátricos e adolescentes:** cada dose de 0,5 mL contém aproximadamente 25 U do antígeno do vírus da hepatite A.

**Formulação para pacientes adultos:** cada dose de 1 mL contém aproximadamente 50 U do antígeno do vírus da hepatite A.

**Excipientes:** sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo, borato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) é indicada para a prevenção da infecção causada pelo vírus da hepatite A. Recomenda-se a vacinação de crianças acima de 12 meses de idade, adolescentes e adultos que corram risco de contrair, de disseminar a doença ou de apresentar infecção fatal, se infectados.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um grau muito elevado de proteção tem sido demonstrado após dose única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em crianças e adolescentes. A eficácia protetora, a imunogenicidade e a segurança da vacina adsorvida hepatite A (inativada) foram avaliadas em um estudo duplo-cego, randômico e controlado com placebo que incluiu 1.037 crianças e adolescentes saudáveis suscetíveis, com 2 a 16 anos de idade, em uma comunidade dos EUA com surtos recorrentes de hepatite A (The Monroe Efficacy Study). Cada criança recebeu uma dose intramuscular única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) (aproximadamente 25 U) ou placebo. Entre os indivíduos inicialmente soronegativos (medidos por uma modificação do radioimunoensaio [RIA] HAVAB<sup>\*</sup>), obteve-se soroconversão em >99% dos receptores da vacina em 4 semanas após a vacinação. Verificou-se que o início da soroconversão após dose única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) ocorre paralelamente ao início da proteção contra a doença clínica da hepatite A.

Em virtude do longo período de incubação da doença (aproximadamente 20 a 50 dias, ou mais, em crianças), a análise da eficácia protetora baseou-se nos casos\*\* de hepatite A clinicamente confirmados que ocorreram em um período  $\geq 50$  dias após a vacinação a fim de excluir qualquer criança que estivesse incubando a infecção antes da vacinação. Em indivíduos inicialmente soronegativos, observou-se que a eficácia protetora de dose única da vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi de 100% em 21 casos de hepatite A clinicamente confirmados que ocorreram no grupo placebo e nenhum no grupo que recebeu a vacina ( $p < 0,001$ ). Ocorreram vinte e oito casos de hepatite clinicamente confirmada no grupo placebo e nenhum caso no grupo da vacina  $\geq 30$  dias após a vacinação. Além disso, observou-se nesse estudo que não ocorreu nenhum caso clinicamente confirmado de hepatite A no grupo da vacina após o dia 16.<sup>†</sup> Após a demonstração da proteção com dose única e o término do estudo, uma dose de reforço foi administrada 6, 12 ou 18 meses após a primeira dose à maioria dos indivíduos vacinados.

##### Persistência

Até o momento, a duração total do efeito protetor da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em indivíduos saudáveis vacinados é desconhecida. No entanto, foi demonstrado que a soropositividade persiste por até 18 meses após dose única de aproximadamente 25 U em 90% de um grupo de crianças e adolescentes ( $n = 39$ ) que participaram do estudo "The Monroe Efficacy Study"; 95% deste grupo<sup>‡</sup> demonstraram resposta de anticorpo anamnésica após administração de dose de reforço após 18 meses. Até o momento, não ocorreu nenhum caso clinicamente confirmado de hepatite A em 50 dias ou mais após a vacinação dos indivíduos incluídos no estudo "The Monroe Efficacy Study", monitorados por até 9 anos.

A eficácia da vacina adsorvida hepatite A (inativada) para controlar o aparecimento de surtos na comunidade foi comprovada, uma vez que, embora tenham ocorrido casos de infecção importada, a comunidade do estudo ficou livre dos surtos. Em contrapartida, três comunidades vizinhas da cidade de Monroe continuaram apresentando surtos da doença.

Em adultos, demonstrou-se que a soropositividade persiste por até 18 meses após dose única de aproximadamente 50 U. A persistência da memória imunológica foi demonstrada com considerável resposta anamnésica de anticorpos à dose de reforço de aproximadamente 25 U, administrada 6 a 18 meses após a primeira dose em crianças e adolescentes, e à dose de reforço de aproximadamente 50 U, administrada 6 a 18 meses após a primeira dose em adultos.

\* Marca Registrada do Abbott Laboratories.

\*\* A definição de caso clínico incluiu todos os seguintes sintomas que ocorreram ao mesmo tempo: 1) um ou mais sinais ou sintomas clínicos de hepatite A (ex.: icterícia, mal-estar, febre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ); 2) elevação do anticorpo IgM de hepatite A (HAVAB-M); 3) elevação da alanina transferase (ALT)  $\geq 2$  vezes o limite superior de normalidade.

† Um indivíduo vacinado não atendeu aos critérios pré-definidos para hepatite A clinicamente confirmada, porém apresentou IgM positiva para hepatite A e elevações dos limites de enzimas hepáticas (ALT) nos dias 34, 50, e 58 após a vacinação, apresentando sintomas clínicos leves nos dias 49 e 50.

‡ Duas crianças apresentaram títulos pós-dose de reforço de 6.724 mIU/mL e 105.281 mIU/mL (os títulos pré-dose de reforço eram de 4.959 mIU/mL e 43.029 mIU/mL, respectivamente). Esses títulos não atenderam aos critérios de uma resposta anamnésica de anticorpos, conforme definido pelo protocolo do estudo ( $\geq 10$  vezes a elevação do título pós-dose de reforço em relação ao título pré-dose de reforço e título pós-dose de reforço  $\geq 100$  mIU/mL). Esses números sugerem uma resposta anamnésica após a exposição ao vírus selvagem em algum momento após a primeira dose, porém antes da dose de reforço.

Em estudos com crianças ( $\geq 2$  anos de idade) e adolescentes saudáveis que receberam duas doses (aproximadamente 25 U) da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em 0 e 6 a 18 meses, tem se verificado que a resposta de anticorpos da hepatite A até o momento persiste por pelo menos 10 anos. Os GMTs declinaram durante os primeiros 5 a 6 anos, porém pareceram atingir um platô até 10 anos.

Nos estudos com indivíduos saudáveis que receberam duas doses (aproximadamente 50 U) da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em 0 e 6 meses, tem se verificado que a resposta de anticorpos da hepatite persiste por pelo menos 6 anos. Após um declínio inicial em 2 anos, os GMTs estabilizaram-se durante o período de 2 a 6 anos.

Dados disponíveis de estudos de persistência de longa duração de anticorpos HAV (vírus da hepatite A) após 2 doses da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em indivíduos saudáveis e imunocompetentes até 41 anos de idade permitem prever que pelo menos 99% dos indivíduos permanecerão soropositivos ( $> 10$  mIU anti- HAV/mL) pelo menos 25 anos após a vacinação.

#### Imunogenicidade

##### - Crianças de 12 a 23 meses de idade

No Protocolo 057, um estudo clínico multicêntrico, aberto, crianças de aproximadamente 12 meses de idade foram randomizadas para receber a primeira e a segunda dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) com ou sem outras vacinas. 96% de 471 crianças eram soropositivas (definida como tendo um título de  $\geq 10$  mIU/mL) dentro de 6 semanas após uma dose primária intramuscular de aproximadamente 25 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada). A taxa de resposta sérica observada da hepatite A, 4 semanas após a administração da segunda dose, quando a vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi administrada com ou sem outras vacinas, foi de 100%. Após cada dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada), os títulos de anticorpos da hepatite A foram comparáveis entre crianças que eram inicialmente soropositivas para a hepatite A e crianças que eram inicialmente soronegativas para a hepatite A. Estes dados sugerem que anticorpos maternos para hepatite A em crianças de 12 meses de idade não afetam a resposta imunológica para a vacina adsorvida hepatite A (inativada).

No Protocolo 067, um estudo clínico aberto, 653 crianças de 12 a 23 meses de idade foram randomizadas para receber 2 (duas) doses intramuscular de aproximadamente 25 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada) 6 meses com ou sem outras vacinas, 100% (n=182; 95% IC: 98,0%, 100%) eram soropositivas dentro de 4 semanas após a administração da segunda dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada com outras vacinas para ambas as doses, e 99,4% (n=159,95% IC: 96,5%, 100%) eram soropositivas dentro de 4 semanas somente após uma segunda dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada).

No Protocolo 068, um estudo aberto, multicêntrico, comparativo, 617 crianças de 15 meses de idade foram randomizadas para receber a vacina adsorvida hepatite A (inativada) com ou sem outras vacinas. A taxa de resposta sérica observada da hepatite A (porcentagem com título  $\geq 10$  mIU/mL), tomadas 4 semanas após a administração da segunda dose, foi de 100% (n=208, 95% IC: 98,2%, 100,0%) naquelas que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) concomitantemente, e 100% (n=183, 95% IC: 98,0%, 100,0%) naquelas crianças que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) isoladamente.

Em 3 estudos clínicos combinados (Protocolos 057, 067 e 068), 1.022 crianças inicialmente soronegativas receberam 2 (duas) doses da vacina adsorvida hepatite A (inativada) isoladas ou concomitantemente com outras vacinas. Das crianças soronegativas, 99,9% atingiram um título  $\geq 10$  mIU/mL (95% IC: 99,5%, 100%).

##### - Crianças/Adolescentes – 2 a 17 anos de idade

Em estudos clínicos combinados, 97% de 1214 crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade soroconverteram dentro de 4 semanas após dose única intramuscular de aproximadamente 25 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada). Da mesma forma, 95% dos 1428 adultos com idade igual ou maior de 18 anos soroconverteram dentro de 4 semanas após dose única intramuscular de aproximadamente 50 U da vacina adsorvida hepatite A (inativada). A memória imunológica foi demonstrada mais tarde pela resposta anamnésica de anticorpos em indivíduos que receberam uma dose de reforço (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Persistência**).

Embora não tenha sido conduzido um estudo de avaliação da vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isoladamente em um cenário de pós-exposição, o uso concomitante da vacina adsorvida hepatite A (inativada) (aproximadamente 50 U) com imunoglobulina (IG, 0,06 mL/kg) foi avaliada em um estudo clínico envolvendo adultos saudáveis de 18 a 39 anos de idade. A tabela a seguir fornece taxas de soroconversão a 4 e 24 semanas após a primeira dose em cada grupo de tratamento e após 1 mês após uma dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada) (administrada nas 24 semanas).

Taxas de soroconversão após vacinação com a vacina adsorvida hepatite A (inativada) + IG, vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada e IG administrada isolada

	vacina adsorvida hepatite A (inativada) + IG	vacina adsorvida hepatite A (inativada)	IG
Semanas	Taxa de soroconversão		
4	100% (n=129)	96% (n=135)	87% (n=30)
24	92% (n=125)	*97% (n=132)	0% (n=28)
28	100% (n=114)	100% (n=128)	N/A

\* Taxa de soroconversão no grupo que receberam a vacina administrada isolada foi significativamente maior do que no grupo que receberam a vacina + IG (p=0,05).

N/A = não aplicável

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O vírus da hepatite A é um dos vários vírus da hepatite que causam infecção sistêmica com patologia no fígado. O período de incubação varia de aproximadamente 20 a 50 dias. Embora o curso da doença seja geralmente benigno e não resulte em hepatite crônica, a infecção pelo vírus da hepatite A continua sendo uma importante causa de morbidade e ocasional hepatite fulminante e morte.

A hepatite A é transmitida mais frequentemente pela via fecal-oral, ocorrendo infecção em domicílios, centros ambulatoriais, unidades neonatais de tratamento intensivo e hospitais. Surtos de fonte comum causados por alimentos contaminados e suprimentos de água ocorreram após o consumo de certos alimentos, como mariscos crus e alimentos não cozidos, preparados por pessoas contaminadas ou que foram contaminados de outra forma antes de serem ingeridos (saladas, sanduíches, framboesas congeladas, etc.). A transmissão pelo sangue, embora rara, é possível por meio de transfusão sanguínea, hemoderivados contaminados, ou por agulhas compartilhadas com indivíduo contaminado. Transmissão sexual também foi relatada.

Estima-se que ocorram aproximadamente 32.000 infecções por hepatite A ao ano a partir de 2006 nos EUA, das quais 3.579 resultam em manifestação clínica da hepatite A, 549 em hospitalizações, e 5 em mortes por hepatite fulminante. Estima-se que, em todo o mundo, ocorra 1,4 milhão de casos por ano. As manifestações clínicas da infecção por hepatite A frequentemente não são reconhecidas em crianças com idade  $< 6$  anos ao passo que a hepatite manifesta se desenvolve na maioria das crianças com mais idade e adultos. Os sinais e sintomas da infecção por hepatite A são semelhantes aos associados a outros tipos de hepatite viral e incluem anorexia, náuseas, febre/calafrios, icterícia, urina escura, fezes claras, dor abdominal, mal-estar e fadiga.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) é uma vacina de vírus inativado que demonstrou induzir a produção de anticorpos contra a proteína do vírus da hepatite A.



#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 meses.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Indivíduos que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após a administração da vacina adsorvida hepatite A (inativada) não devem receber outras doses da vacina (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Deve-se ter cuidado ao vacinar indivíduos sensíveis ao látex, uma vez que a tampa do frasco contém borracha de látex natural seco que pode causar reações alérgicas.

A resposta imunológica esperada pode não ser obtida se a vacina adsorvida hepatite A (inativada) for administrada a indivíduos com neoplasias, indivíduos sob tratamento imunossupressor ou com alguma forma de imunocomprometimento.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) não previne a hepatite causada por outros agentes infecciosos que não sejam o vírus da hepatite A. Em decorrência do longo período de incubação da hepatite A (aproximadamente 20 a 50 dias), é possível que exista uma infecção subclínica pelo vírus da hepatite A no momento da vacinação. Nesses indivíduos, a vacina pode não prevenir a hepatite A.

Como com qualquer vacina, os recursos adequados devem estar disponíveis para uso imediato, incluindo adrenalina, caso ocorra reação anafilática ou anafilactoide.

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada por via subcutânea quando clinicamente apropriado (por exemplo, pessoas com distúrbios da coagulação, que correm risco de hemorragia), apesar da cinética de soroconversão ser mais lenta para a primeira dose subcutânea da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em comparação com os dados históricos para a administração intramuscular.

Como com qualquer vacina, a administração com a vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode não proteger todos os indivíduos suscetíveis vacinados.

Qualquer infecção aguda ou doença febril pode ser motivo para postergar o uso da vacina adsorvida hepatite A (inativada), exceto quando, na opinião do médico, essa atitude implicar maior risco.

**Gravidez e amamentação:** categoria de risco C. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com a vacina adsorvida hepatite A (inativada), assim como também não se sabe se essa vacina pode afetar a capacidade de reprodução ou causar danos ao feto quando administrada a gestantes. A vacina adsorvida hepatite A (inativada) só deve ser administrada a gestantes se estritamente necessário.

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

Não se sabe se a vacina adsorvida hepatite A (inativada) é excretada no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter cuidado ao se administrar a vacina adsorvida hepatite A (inativada) a nutrízes.

**Crianças:** demonstrou-se que a vacina adsorvida hepatite A (inativada), em geral, é bem tolerada e altamente imunogênica em indivíduos de 12 meses a 17 anos de idade (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR** para o esquema de dose recomendado).

A segurança e eficácia em bebês com menos de 12 meses de idade não foram estabelecidas.

**Dirigir e operar máquinas:** não existem informações específicas sobre este assunto; no entanto, houve relatos de fraqueza/cansaço e dor de cabeça após a administração da vacina adsorvida hepatite A (inativada).

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Uso com outras vacinas:** a vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com as vacinas febre amarela; febre tifoide; pneumocócica 7-valente (conjugada); sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B. Dados sobre o uso concomitante com outras vacinas são limitados (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Uso com outras vacinas**).

Devem ser utilizados locais de injeção e seringas diferentes para administração concomitante de vacinas injetáveis.

O ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices – Comitê Consultor sobre Práticas de Imunização dos EUA) estabeleceu que informações limitadas provenientes de estudos conduzidos em adultos indicam que a administração simultânea da vacina hepatite A com vacinas difteria; poliomielite (oral e inativada); tétano; febre tifoide oral; cólera; encefalite japonesa; raiva ou febre amarela não diminui a resposta imunológica a nenhuma das vacinas nem aumenta a frequência de relato de eventos adversos. Estudos indicam que a vacina hepatite B pode ser administrada com a vacina adsorvida hepatite A (inativada), sem afetar a imunogenicidade ou aumentar a frequência de eventos adversos.

**Uso com Imunoglobulina (IG):** a vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com IG, desde que sejam utilizados locais e seringas diferentes, a indivíduos que necessitem de profilaxia pós-exposição ou proteção imediata e de longo prazo combinadas (por exemplo, viagens curtas para áreas endêmicas).

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a vacina entre 2° e 8°C. NÃO CONGELAR, pois o congelamento destrói a potência da vacina.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa 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.**

Aparência: após completa homogeneização, a vacina adsorvida hepatite A (inativada) apresenta-se como uma suspensão branca, ligeiramente opaca.

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

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

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**NÃO APLIQUE POR VIA INTRAVASCULAR, INTRADÉRMICA OU SUBCUTÂNEA**

A vacina adsorvida hepatite A (inativada) deve ser administrada somente por via intramuscular.

Para adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade, o músculo deltoide é o local preferencial para injeção intramuscular.

Para crianças com idade entre 12 e 23 meses, a área anterolateral da coxa é o local preferencial para injeção intramuscular.

A vacinação consiste na administração de uma primeira dose e de uma dose de reforço, administradas de acordo com o seguinte esquema:

**Crianças/Adolescentes – 12 meses a 17 anos de idade:** indivíduos de 12 meses a 17 anos de idade devem receber primeiramente a dose única de 0,5 mL (aproximadamente 25 U) da vacina e, 6 a 18 meses depois, dose de reforço de 0,5 mL (aproximadamente 25 U).

**Adultos:** indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos devem receber primeiramente a dose única de 1,0 mL (aproximadamente 50 U) da vacina e, 6 a 18 meses depois, dose de reforço de 1,0 mL (aproximadamente 50 U).

**Adultos com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV):** adultos HIV-positivos devem receber a dose única de 1,0 mL (aproximadamente 50 U) da vacina e a dose de reforço de 1,0 mL (aproximadamente 50 U) 6 meses depois.

**Intercambialidade da Dose de Reforço**

Pode-se administrar uma dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada), 6 a 12 meses após a primeira dose de outras vacinas hepatite A (inativada).



Um estudo clínico que envolveu 537 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 83 anos, avaliou a resposta imune a uma dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada) da MSD em comparação com a vacina adsorvida hepatite A (inativada) da GlaxoSmithKline, administradas 6 ou 12 meses após a dose inicial desta última. Quando a vacina adsorvida hepatite A (inativada) da MSD foi administrada como dose de reforço após a vacina adsorvida hepatite A (inativada) da GlaxoSmithKline, a vacina proporcionou resposta imune adequada (veja tabela abaixo) e foi, em geral, bem tolerada.

Taxa de soropositividade com a vacina adsorvida hepatite A (inativada) da MSD e com a vacina adsorvida hepatite A (inativada) da GlaxoSmithKline, taxa de resposta após dose de reforço<sup>†</sup> e média geométrica dos títulos de anticorpos 4 semanas após a dose de reforço:

Primeira dose	Dose de reforço	Taxa de soropositividade	Taxa da resposta da dose de reforço <sup>†</sup>	Média geométrica dos títulos
vacina adsorvida hepatite A, (inativada) (GlaxoSmithKline) 1.440 EL.U.	vacina adsorvida hepatite A (inativada) (MSD) 50 U	99,7% (n= 313)	86,1 % (n= 310)	3.272 (n= 313)
vacina adsorvida hepatite A (inativada) (GlaxoSmithKline) 1.440 EL.U.	vacina adsorvida hepatite A (inativada) (GlaxoSmithKline) 1.440 EL.U.	99,3 % (n= 151)	80,1% (n= 151)	2.423 (n= 151)

<sup>†</sup> A taxa de resposta da dose de reforço é definida como aumento dos títulos maior ou igual a 10 vezes após a dose de reforço em relação aos títulos antes da dose de reforço e títulos  $\geq$  a 100 mIU/mL após a dose de reforço.

**Uso com outras vacinas:** a vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com vacinas febre amarela; febre tifoide; sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada); pneumocócica 7-valente (conjugada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B. As informações sobre o uso concomitante com outras vacinas são limitadas (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Uso com outras vacinas**).

Devem ser utilizados locais de injeção e seringas diferentes para administração concomitante de vacinas injetáveis.

#### **Exposição Conhecida ou Presumida ao VHA/Viagem para Áreas Endêmicas**

Em indivíduos suscetíveis que viajam para áreas com taxas de endemicidade intermediária e alta de hepatite A, a primeira dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) deve ser administrada com no mínimo duas semanas de antecedência.

**Uso com Imunoglobulina (IG):** a vacina adsorvida hepatite A (inativada) pode ser administrada concomitantemente com IG, desde que utilizados locais e seringas diferentes e obedecido o esquema de vacinação para a vacina adsorvida hepatite A (inativada) descrito anteriormente. Consulte a bula emitida pelo(s) fabricante(s) para certificar-se da posologia adequada de IG. Na época apropriada, deve-se administrar a dose de reforço da vacina adsorvida hepatite A (inativada), conforme descrito anteriormente (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**A vacina deve ser utilizada como fornecida; não há necessidade de reconstituição.**

**Agite bem antes de usar para manter a vacina em suspensão.**

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados antes da administração, para detectar material particulado e alterações de coloração, sempre que a solução e o frasco permitirem. Após completa homogeneização, a vacina adsorvida hepatite A (inativada) apresenta-se como uma suspensão branca, ligeiramente opaca.

É importante utilizar seringas e agulhas estéreis e descartáveis para cada paciente, a fim de evitar a transmissão de agentes infecciosos.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Estudos Clínicos**

#### **- Crianças/Adolescentes – 12 a 23 meses de idade**

Em 5 (cinco) estudos clínicos combinados (Protocolos 043, 057, 066, 067 e 068), 4.374 crianças com idade entre 12 e 23 meses receberam uma ou duas doses de aproximadamente 25 U de vacina adsorvida hepatite A (inativada). Das 4.374 crianças que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada), 3.885 (88,8%) crianças receberam duas doses da vacina, e 1.250 (32,2%) destas crianças receberam concomitantemente com outras vacinas. As crianças tiveram temperatura elevada e reações adversas no local da injeção durante um período de cinco dias após a vacinação e eventos adversos sistêmicos durante um período de 14 dias após a vacinação.

A reação adversa no local da injeção mais frequentemente relatada após qualquer dose da vacina adsorvida hepatite A (inativada) foi dor/sensibilidade/dolorimento. Os dados de três dos cinco Protocolos (066, 067 e 068) foram combinados, uma vez que esses três estudos induziram especificamente eritema, dor/sensibilidade/dolorimento e edema no local da injeção do dia 1 ao dia 5 após a vacinação, enquanto os Protocolos 043 e 057 não o fizeram.

Os eventos adversos sistêmicos mais comuns entre aqueles que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada ou concomitantemente com outras vacinas foram pirexia (febre  $>37^{\circ}\text{C}$  ou maior) e irritabilidade. A incidência de todos os outros eventos adversos sistêmicos entre aqueles que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada ou concomitantemente com outras vacinas foi comparável. Os dados dos cinco protocolos foram combinados, uma vez que foram usados métodos semelhantes para a coleta de eventos adversos sistêmicos.

Os eventos adversos observados entre aqueles que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) administrada isolada ou concomitantemente com as vacinas sarampo, caxumba, rubéola, varicela (atenuada); pneumocócica 7-valente (conjugada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B em uma frequência de pelo menos 1,0% e independentemente da causalidade, estão listados em ordem decrescente de frequência na classificação por sistema de órgãos.

A classificação da frequência é a seguinte: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Eventos adversos em crianças com idade entre 12 e 23 meses que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) isolada (em ambas as doses)**

#### **Infecções e infestações**

Reação comum: infecção do trato respiratório superior; otite média; nasofaringite; rinite; infecção viral; tosse grave; gastroenterite.

#### **Distúrbios oculares**

Reação comum: conjuntivite.

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Reação comum: rinite; tosse; congestão nasal.

#### **Distúrbios gastrointestinais.**

Reação comum: diarreia; vômito; dentição.

#### **Distúrbios de pele e tecido subcutâneo**

Reação comum: dermatite de fralda; erupção cutânea.

#### **Distúrbios gerais e condições no local da administração**



Reação muito comum: dor/sensibilidade/dolorimento no local da injeção; eritema no local da injeção; pirexia (febre >37°C ou maior, nos dias 1-14); edema no local da injeção; irritabilidade.

Reação comum: febre >39°C, oral (dias 1-5); contusão no local da injeção; hematoma no local da injeção.

**Eventos adversos em crianças com idade entre 12 e 23 meses que receberam a vacina adsorvida hepatite A (inativada) concomitantemente com as vacinas sarampo, caxumba, rubéola, varicela (atenuada); pneumocócica 7-valente (conjugada); poliomielite (oral ou inativada); adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B (em pelo menos uma dose)**

**Infecções e infestações**

Reação comum: infecção do trato respiratório superior; otite média; nasofaringite; infecção viral; otite; rinite; laringotraqueobronquite.

**Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Reação comum: perda do apetite.

**Distúrbios do sistema nervoso**

Reação comum: choro.

**Distúrbios oculares**

Reação comum: conjuntivite.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Reação comum: rinorreia; tosse; congestão nasal; congestão respiratória.

**Distúrbios gastrointestinais**

Reação comum: diarreia; vômito.

**Distúrbios de pele e tecido subcutâneo**

Reação comum: erupção cutânea; dermatite de fralda; erupção cutânea semelhante ao sarampo/rubéola.

**Distúrbios gerais e condições no local de administração**

Reação muito comum: dor/sensibilidade/dolorimento no local da injeção; pirexia (febre >37°C ou maior, nos dias 1-14); eritema no local da injeção; edema no local da injeção; irritabilidade.

Reação comum: febre >39°C, oral (dias 1-5); contusão no local da injeção.

**- Crianças/Adolescentes – 2 a 17 anos de idade**

Em estudos clínicos combinados que envolveram 2.595 crianças (≥2 anos de idade) e adolescentes saudáveis (inclusive no estudo The Monroe Efficacy Study, controlado com placebo com 1.037 participantes) que receberam uma ou mais doses de aproximadamente 25 U da vacina hepatite A, indivíduos foram acompanhados quanto a febre e queixas no local da injeção por um período de 5 dias após a vacinação e queixas sistêmicas, por um período de 14 dias após a vacinação. Reações no local da injeção, geralmente leves e transitórias foram as queixas mais frequentemente relatadas.

As queixas relatadas com incidência ≥1%, independentemente da causalidade, em ordem decrescente de frequência, por cada sistema corpóreo, estão relacionadas a seguir:

**Reações no local da injeção (em geral, leves e transitórias):** dor (18,7%), sensibilidade (16,8%), calor (8,6%), eritema (7,5%), edema (7,3%) e equimose (1,3%).

**Organismo em geral:** febre (≥38,8°C, oral) (3,1%), dor abdominal (1,6%).

**Sistema digestivo:** diarreia (1,0%) e vômitos (1,0%).

**Sistema nervoso/psiquiátrico:** cefaleia (2,3%).

**Sistema respiratório:** faringite (1,5%), infecção do trato respiratório superior (1,1%) e tosse (1,0%).

**Achados laboratoriais:** foram relatadas poucas anormalidades laboratoriais e incluíram relatos isolados de aumentos de enzimas hepáticas, eosinofilia e proteinúria.

**- Adultos com idade igual ou maior a 18 anos**

Em estudos clínicos combinados, 1.529 adultos saudáveis que receberam uma ou mais doses de aproximadamente 50 U da vacina hepatite A, os indivíduos foram acompanhados quanto a febre e queixas no local da injeção por um período de 5 dias após a vacinação e queixas sistêmicas por um período de 14 dias após a vacinação. As queixas relatadas mais frequentemente relacionaram-se ao local da aplicação da vacina e, em geral, foram leves e transitórias. As queixas relatadas com incidência maior ou igual a 1%, independentemente da causalidade, em ordem decrescente de frequência em cada sistema corpóreo, são relacionadas a seguir:

**Reações no local da injeção (em geral, leves e transitórias):** aumento da sensibilidade (52,6%), dor (51,1%), calor (17,3%), edema (13,6%), eritema (12,9%), equimose (1,5%) e dor/dolorimento (1,2%).

**Organismo em geral:** astenia/fadiga (3,9%), febre (≥38,3°C, oral) (2,6%) e dor abdominal (1,3%).

**Sistema digestivo:** diarreia (2,4%) e náuseas (2,3%).

**Sistema musculoesquelético:** mialgia (2,0%), dor no braço (1,3%), dor nas costas (1,1%) e rigidez (1,0%).

**Sistema nervoso/psiquiátrico:** cefaleia (16,1%).

**Sistema respiratório:** faringite (2,7%), infecção do trato respiratório superior (2,8%) e congestão nasal (1,1%).

**Sistema geniturinário:** distúrbio menstrual (1,1%).

Nos estudos clínicos, reações locais e/ou de hipersensibilidade sistêmica ocorreram em menos de 1% das crianças, adolescentes ou adultos e incluíram as seguintes reações, independentemente da causalidade: prurido, urticária e erupção cutânea.

A exemplo de qualquer vacina, é possível que a utilização da vacina adsorvida hepatite A (inativada) em populações muito grandes revele reações adversas não observadas em estudos clínicos.

**Estudos de segurança após a comercialização:** em um estudo de segurança realizado após o início da comercialização da vacina, um total de 42.110 indivíduos com idade maior ou igual a 2 anos recebeu 1 ou 2 doses da vacina adsorvida hepatite A (inativada), e não foi identificado nenhum evento adverso grave relacionado à vacina. Também não ocorreram eventos adversos não graves, relacionados à vacina, que tenham resultado em consulta ambulatorial, com exceção de diarreia/gastroenterite em adultos, com incidência de 0,5%.

**Experiência pós-comercialização:** as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da vacina comercializada:

**Sistema nervoso:** muito raramente, síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebelar.

**Sistema hêmico e linfático:** muito raramente, trombocitopenia.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Não há dados disponíveis sobre superdose.

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



## DIZERES LEGAIS

---

MS 1.0029.0030  
Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:  
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.  
Rua 13 de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP  
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

MSD *On Line* 0800-0122232  
E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)  
[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

Fabricado por:  
Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc.  
Sumneytown Pike  
West Point, PA 19486, EUA

Embalado por:  
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.  
Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

Venda sob prescrição médica.

vacina adsorvida hepatite A (inativada)\_BU 06\_072011\_VPS

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/JAN/2014**

