

## Vacina hepatite B (recombinante)

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

A Vacina hepatite B (recombinante) é uma suspensão estéril para injeção intramuscular; entretanto, pode ser administrada por via subcutânea às pessoas com risco de hemorragia após injeções intramusculares (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

A Vacina hepatite B (recombinante) é apresentada nas seguintes formulações:

- 5,0 mcg de antígeno de superfície da hepatite B em 0,5 mL sem conservante, apresentada em frasco-ampola de dose única contendo 0,5 mL; em seringa preenchida de dose única contendo 0,5 mL ou em embalagem com cinco seringas preenchidas de dose única contendo 0,5 mL cada (sem conservante).
- 10 mcg de antígeno de superfície da hepatite B em 1,0 mL sem conservante, apresentada em frasco-ampola de dose única contendo 1,0 mL; em frasco-ampola multidose contendo 3,0 mL (com conservante); em seringa preenchida de dose única contendo 1,0 mL ou em cinco seringas preenchidas de dose única contendo 1,0 mL cada (sem conservante).

A vacina é do subtipo *adw*.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### Ingredientes Inativos

Em cada formulação, o antígeno de superfície do vírus da hepatite B é adsorvido em aproximadamente 0,5 mg de alumínio (como hidroxifosfato sulfato de alumínio amorfo) por mL de vacina. Os outros ingredientes inativos são cloreto de sódio, borato de sódio e água para injeção. A vacina pode conter traços de formaldeído.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A Vacina hepatite B (recombinante) é uma vacina não infecciosa de subunidade viral, que consiste no antígeno de superfície (AgHBs) do vírus da hepatite B produzido em células de levedura. Uma fração do gene do vírus da hepatite B, codificado para o AgHBs, é clonado no interior da levedura e a vacina contra a hepatite B é produzida a partir de culturas dessa cepa de levedura recombinante, de acordo com os métodos desenvolvidos pelos laboratórios de pesquisa da Merck Sharp & Dohme.

O antígeno é extraído e purificado a partir de culturas de fermentação de uma cepa recombinante da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, que contém o gene para o subtipo *adw* do AgHBs. A proteína do AgHBs é liberada pela ruptura das células da levedura e é purificada por uma série de métodos físicos e químicos.

A vacina produzida atualmente não contém DNA detectável de levedura, e menos de 1% do conteúdo de proteína provém da levedura. A proteína purificada é tratada com tampão de fosfato e então co-precipitada com alumínio (sulfato de alumínio potássico) para formar uma quantidade de vacina conjugada com hidroxifosfato sulfato de alumínio amorfo (ao qual se referiu anteriormente como hidróxido de alumínio). Foi demonstrado que a vacina produzida pelo método da Merck é comparável à vacina derivada de plasma, em termos de eficácia protetora (chimpanzés e humanos).

A vacina hepatite B, preparada a partir de culturas de levedura recombinante, é isenta de contato com sangue humano ou hemoderivados.

Cada lote de vacina hepatite B é testado quanto à segurança em camundongos e cobaias, e também quanto à esterilidade.

### RESULTADOS DE EFICÁCIA

Numerosos estudos epidemiológicos demonstraram que as pessoas que desenvolvem anti-HBs após infecção ativa pelo vírus da hepatite B estão protegidos contra a doença na reexposição ao vírus.

Os estudos clínicos estabeleceram que a Vacina hepatite B (recombinante) quando injetada no músculo deltóide induziu níveis de anticorpos em 96% dos 1.213 adultos saudáveis que receberam a dose recomendada no esquema de três doses. A resposta de anticorpos variaram de acordo com a idade; um nível protetor de anticorpos foi induzido em 98% de 787 adultos jovens entre 20-29 anos de idade, em 94% de 249 adultos entre 30-39 anos de idade, e em 89% de 177 adultos com idade  $\geq$  40 anos. Estudos com a vacina de hepatite B derivada do plasma mostraram que uma taxa de resposta inferior (81%) à vacina pode ser obtida se administrada com uma injeção na nádega. As taxas de soroconversão e a média geométrica dos títulos de anticorpos foram medidas 1 a 2 meses depois da terceira dose. Um nível protetor de anticorpos (anti-HBs) foi definido como 10 ou amostras de unidades (SRU) determinadas por radioimunoensaio ou positivo por imunoensaio enzimático.

Obs.: 10 SRU é comparável à 10 mIU/mL de anticorpos.

Pacientes em pré-diálise e hemodiálise responderam um pouco menos à Vacina hepatite B (recombinante) do que indivíduos saudáveis; entretanto, a vacinação em pacientes adultos no início da doença renal produziram taxas de soroconversão superiores à revacinação depois do início da diálise.

Em dois estudos, nos quais a dose da vacina de 40 mcg foi administrada no músculo deltóide, 89% dos 28 participantes desenvolveram anti-HBs com 86% apresentando níveis  $\geq$ 10 mIU/ml. Entretanto, em dois outros estudos, na qual a vacina foi inapropriadamente administrada tanto na nádega ou uma combinação de nádega e deltóide, 62% dos 47 participantes desenvolveram anti-HBs com 55% apresentando níveis  $\geq$ 10 mIU/mL.

A Vacina hepatite B (recombinante) é altamente imunogênica em indivíduos jovens. Em estudos clínicos, 99% das 94 crianças abaixo de 1 ano de idade nascidas de mães não-portadoras, 96% de 46 crianças de 1-10 anos de idade, e 99% de 112 adolescentes de 11-19 anos de idade desenvolveram nível protetor de anticorpos após o esquema de três doses da vacina.

A eficácia protetora de três doses de 5 mcg da Vacina hepatite B (recombinante) foi demonstrada em recém-nascidos de mães soropositivas para HBsAg e HBeAg (um complexo antigênico núcleo-associado que está correlacionado com alta infectividade). Em um estudo clínico de recém-nascidos que receberam uma dose de imunoglobulina da hepatite B ao nascerem seguido do esquema recomendado de três doses da Vacina hepatite B (recombinante), não ocorreu infecção crônica em 96% dos 130 recém-nascidos após nove meses de acompanhamento. A eficácia estimada na prevenção da infecção crônica pelo vírus da hepatite B foi de 95% em comparação com a taxa de infecção em controles históricos não tratados. Um número significativamente menor de recém-nascidos tornou-se cronicamente infectado quando foi administrada uma dose de imunoglobulina da hepatite B logo após o nascimento, seguido do esquema recomendado de três doses da Vacina hepatite B (recombinante) em comparação com controles históricos que receberam apenas uma única dose de imunoglobulina da hepatite B. O teste para HBsAg e anti-HBs é recomendado aos 12-15 meses de idade. Se a Vacina hepatite B (recombinante) não for detectável, e o anti-HBs estiver presente, a criança estará protegida.

Conforme demonstrado no estudo acima, a imunoglobulina da hepatite B, quando administrada simultaneamente com a Vacina hepatite B (recombinante), em locais diferentes do corpo, não interferiu na indução de anticorpos protetores contra o vírus da hepatite B causada pelo esquema de três doses da vacina.

Para adolescentes (11 a 15 anos de idade), a imunogenicidade de um esquema de duas doses (10 mcg nos meses 0, e 4- 6) foi comparada à do esquema-padrão de três doses (5 mcg nos meses 0, 1 e 6) em um estudo multicêntrico, aberto e randômico. A proporção de adolescentes tratados com o esquema de duas doses que desenvolveram nível protetor de anticorpos um mês após a última dose (99% de 255 indivíduos) parece ser semelhante à obtida entre adolescentes que receberam o esquema de três doses (98% de 121 indivíduos). Após os adolescentes (11 a 15 anos de idade) terem recebido a primeira dose de 10 mcg do esquema de duas doses, a proporção que desenvolveu nível protetor de anticorpos foi de aproximadamente 72%.

Até o momento, a duração do efeito protetor da Vacina hepatite B (recombinante) em indivíduos saudáveis vacinados é desconhecida, e a necessidade de doses de reforço ainda não foi definida. No entanto, o acompanhamento de longo prazo (5 a 9 anos) de aproximadamente 3.000 vacinados de alto risco (recém-nascidos de mães portadoras, homossexuais do sexo masculino, nativos do Alaska) que desenvolveram título de anticorpos anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL após receberem uma vacina semelhante derivada de plasma em intervalos de 0, 1 e 6 meses demonstrou que nenhum indivíduo desenvolveu infecção clinicamente aparente pelo vírus da hepatite B e que 5 indivíduos desenvolveram antigenemia, muito embora até metade dos indivíduos não tenha conseguido manter o título neste nível. A persistência da memória imunológica induzida pela vacina entre os indivíduos saudáveis vacinados que responderam a um curso primário de vacina de hepatite B, recombinante ou derivada de plasma, foi demonstrada por uma resposta anamnésica de anticorpo a uma dose de reforço da Vacina hepatite B (recombinante) administrada após 5 a 12 anos. Os dados de um estudo de acompanhamento mostraram que um grupo de adolescentes e adultos imunizados 13 anos antes com uma série primária da Vacina hepatite B (recombinante), incluindo vários indivíduos cujo nível de anticorpos havia caído subseqüentemente abaixo de 10 mUI/mL, retiveram a memória imunológica e foram capazes de apresentar resposta secundária de anticorpo vigorosa a uma dose de reforço da Vacina hepatite B (recombinante).

Os relatos de literatura descreveram uma forma mais virulenta de hepatite B associada a superinfecções ou co-infecções pelo delta-vírus, um vírus de RNA incompleto. O delta-vírus pode infectar e causar doença apenas em pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B, uma vez que o agente delta requer uma capa de HBsAg para se tornar infecciosa. Portanto, as pessoas imunes à infecção pelo vírus da hepatite B também devem ser imunes à infecção pelo delta-vírus.

#### **INTERCAMBIABILIDADE ENTRE AS VACINAS DE HEPATITE B DERIVADAS DO PLASMA E RECOMBINANTES.**

Um estudo clínico demonstrou que em recém-nascidos saudáveis um esquema de vacina de hepatite B pode ser iniciado com outra vacina de hepatite B atualmente licenciada e completado com a Vacina hepatite B (recombinante).

#### **INDICAÇÕES**

Todas as formulações da Vacina hepatite B (recombinante) são indicadas para a imunização contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B.

A Vacina hepatite B (recombinante) deve também prevenir hepatite D (causada pelo delta-vírus), visto que hepatite D não ocorre na ausência da infecção por hepatite B.

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à levedura ou a qualquer componente da vacina.

#### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Mantenha em temperatura entre 2 e 8°C (tanto as ampolas abertas como as fechadas). As ampolas de dose única, uma vez perfuradas, devem ter seu conteúdo utilizado prontamente e depois serem descartadas. Não congele, pois o congelamento destrói a potência da vacina. O armazenamento abaixo ou acima da temperatura recomendada pode reduzir a potência.

#### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

#### **NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA OU INTRADÉRMICA.**

A Vacina hepatite B (recombinante) 5,0 mcg/0,5 mL e 10 mcg/1,0 mL NÃO É INDICADA PARA PACIENTES EM PRÉ-DIÁLISE/DIÁLISE.

A Vacina hepatite B (recombinante) deve ser administrada a adultos, por via intramuscular, de preferência no músculo deltóide.

A região ântero-lateral da coxa é o local recomendado para a administração intramuscular em recém-nascidos e crianças. Há dados sugerindo que aplicações feitas nas nádegas freqüentemente atingem apenas o tecido adiposo, não alcançando o tecido muscular. As injeções aplicadas dessa maneira têm resultado em taxas de soroconversão mais baixas do que o esperado.

A Vacina hepatite B (recombinante) pode ser administrada por via subcutânea em pessoas com risco de hemorragia após administrações intramusculares. Entretanto, quando outras vacinas adsorvidas em hidróxido de alumínio foram administradas por via subcutânea, observou-se maior incidência de reações locais, incluindo a formação de nódulos subcutâneos. Portanto, deve-se utilizar essa via apenas em pessoas com risco de hemorragia após administrações intramusculares (por exemplo, hemofílicos).

**AGITE BEM ANTES DE USAR. É NECESSÁRIO FORTE AGITAÇÃO DO FRASCO IMEDIATAMENTE ANTES DA ADMINISTRAÇÃO PARA MANTER A VACINA EM SUSPENSÃO.**

A vacina deve ser administrada como fornecida; não é necessário diluir ou reconstituir. Deve-se utilizar a dose total recomendada.

NOTA: uma vez que a ampola de dose única tiver sido perfurada, a vacina nela contida deve ser utilizada prontamente e a ampola deve ser descartada.

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

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados antes da administração, visando à detecção de material particulado e de alterações da coloração.

A Vacina hepatite B (recombinante), após homogeneização completa, apresenta-se como uma suspensão branca, ligeiramente opaca.

### **Esquema de Três Doses**

A vacinação consiste em três doses administradas de acordo com o seguinte esquema:

- 1ª aplicação: na data escolhida;
- 2ª aplicação:  $\geq 1$  mês após a primeira dose;
- 3ª aplicação:  $\geq 1$  mês após a segunda dose.

Dentro de limites, o momento das aplicações sucessivas pode ser ajustado para acomodar uma variedade de necessidades, tais como a co-administração com outras vacinas.

Para recém-nascidos de mães AgHBs positivas ou sem sorologia para AgHBs, as recomendações quanto ao tratamento estão descritas nos itens **Posologia para Recém-nascidos de Mães AgHBs Positivas e Posologia para Recém-nascidos de Mães cuja Sorologia para o AgHBs é Desconhecida**.

Um intervalo de no mínimo um mês deve separar as aplicações sucessivas da vacina. Esquemas acelerados de três doses (por exemplo, 0, 1, 2 meses; 0, 2, 4 meses) podem induzir à proteção por anticorpos mais cedo, numa proporção ligeiramente maior de vacinados. No entanto, esquemas que estendem o intervalo de tempo entre a segunda e terceira aplicações (por exemplo, 0, 1, 6 meses; 0, 1, 12 meses) irão finalmente soroconverter proporção similar de vacinados, enquanto induzem substancialmente a concentrações mais elevadas de anticorpos do que os esquemas acelerados.

### **Esquema de 2 doses – Adolescentes (11-15 anos de idade)**

Um esquema alternativo de duas doses de 10 mcg está à disposição para a vacinação de rotina de adolescentes (11-15 anos de idade), de acordo com o seguinte esquema:

1ª aplicação: na data escolhida;

2ª aplicação: 4 a 6 meses mais tarde.

Os esquemas posológicos da Vacina hepatite B (recombinante) para populações específicas, independentemente do risco de infecção pelo vírus da hepatite B, encontram-se resumidos na tabela 1.

**Tabela 1**

<b>Grupo</b>	<b>Dose/Esquema<sup>++</sup></b>
Recém-nascidos <sup>+</sup> , Crianças, Adolescentes <sup>††</sup> 0-19 anos de idade	5 mcg (0,5 mL) 3 doses de 5 mcg
Adultos ≥ 20 anos de idade	10 mcg (1,0 mL) 3 doses de 10 mcg

<sup>+</sup> Recém-nascidos de mães AgHBs negativas.

<sup>++</sup> Se a formulação sugerida não estiver disponível, a dose adequada pode ser obtida de outra formulação, desde que o volume total da vacina administrado não exceda 1,0.

<sup>††</sup> **Adolescentes (11 a 15 anos de idade) podem receber um dos seguintes esquemas: 3 doses de 5 mcg ou 2 doses de 10 mcg.**

#### **Posologia para Recém-nascidos de Mães AgHBs Positivas**

Recém-nascidos de mães AgHBs positivas têm alto risco de tornarem-se portadores crônicos do vírus da hepatite B e de desenvolverem seqüelas crônicas da infecção por tal vírus. Estudos bem controlados mostraram que a administração de três doses de 0,5 mL de imunoglobulina específica contra hepatite B, desde o nascimento, é 75% eficaz na prevenção do estado de portador crônico nesses recém-nascidos durante o primeiro ano de vida. A proteção é transitória nessas circunstâncias, e a eficácia da imunoglobulina específica contra hepatite B administrada passivamente diminui depois disso. Os resultados de estudos clínicos indicam que a administração de uma dose de 0,5 mL de imunoglobulina específica contra hepatite B ao nascer e três doses de 5 mcg (0,5 mL) da Vacina hepatite B (recombinante), sendo a primeira aplicada na primeira semana após o nascimento, foi 96% eficaz na prevenção do estado de portador crônico nos recém-nascidos de mães AgHBs e AgHBe positivas. Testes para AgHBs e anti-HBs são recomendados aos 12-15 meses para monitorar se a terapia teve sucesso ou fracasso. Se o AgHBs não é detectável, e o anti-HBs está presente, a criança foi protegida.

A posologia recomendada aos recém-nascidos de mães AgHBs positivas está descrita na tabela 2:

**Tabela 2**

<b>TRATAMENTO</b>	<b>NASCIMENTO</b>	<b>1 MÊS</b>	<b>6 MESES</b>
Vacina hepatite B (recombinante)	5 mcg†††	5 mcg	5 mcg
Imunoglobulina específica contra hepatite B	0,5 mL	--	--

††† A primeira dose da Vacina hepatite B (recombinante) deve ser administrada ao nascer e ao mesmo tempo em que a imunoglobulina específica contra hepatite B, mas deve ser aplicada na região ântero-lateral da coxa oposta.

#### **Posologia para Recém-nascidos de Mães cuja Sorologia para o AgHBs é Desconhecida**

Quando o AgHBs da mãe for desconhecido, a vacinação deve ser iniciada assim que possível com uma dose de 5 mcg da vacina. Se em 7 dias após o parto a mãe for determinada AgHBs positivo, a criança deverá receber, imediatamente, uma dose de imunoglobulina específica contra hepatite B; a série de vacinação deverá ser completada com doses de 5 mcg. Se o teste de antígeno do AgHBs for negativo na mãe, a série de vacinação deverá ser completada com doses de 5 mcg.

### **Revacinação para os Indivíduos que não Respondem ao Tratamento**

Quando as pessoas que não respondem (anti-HBs < 10 IU/l) à primeira série de vacinação são revacinadas, 15-25% têm resposta adequada de anticorpos depois de uma dose adicional e 30-50% depois de três doses adicionais. No entanto, em razão da insuficiência das informações referentes ao perfil de segurança da vacina de hepatite B quando doses adicionais, em excesso, das séries de duas ou três doses são administradas, a revacinação até a conclusão da série primária não é recomendada rotineiramente. A revacinação deve ser considerada para indivíduos sob alto risco, depois de avaliados os benefícios da vacinação contra o potencial risco de reações adversas locais ou sistêmicas.

### **Exposição Provável ou Conhecida ao Antígeno da Hepatite B**

Não há estudos prospectivos atestando a eficácia da combinação da imunoglobulina específica contra a hepatite B com a Vacina hepatite B (recombinante) para prevenir a hepatite B clínica após exposição de membranas mucosas ou a exposição percutânea ou ocular ao vírus da hepatite B. No entanto, como a maioria das pessoas assim expostas (por exemplo, profissionais da área de saúde) é candidata à vacinação com a Vacina hepatite B (recombinante) e, sendo a combinação da imunoglobulina específica contra hepatite B com a vacina mais eficaz que a imunoglobulina isoladamente em exposições perinatais, recomendam-se as seguintes diretrizes para pessoas que foram expostas ao vírus da hepatite B nessas situações: (1) exposição de membrana mucosa, percutânea (picada de agulha) ou ocular a sangue presumível ou sabidamente contaminado pelo antígeno da hepatite B, (2) mordidas de indivíduos presumível ou sabidamente AgHBs positivos, que penetram a pele, ou (3) contato sexual íntimo com indivíduos presumível ou sabidamente AgHBs positivos.

A imunoglobulina específica contra hepatite B (0,06 mL/kg) deve ser administrada imediatamente após a exposição e no período de 24 horas, se possível. A Vacina hepatite B (recombinante), na dose apropriada para a idade (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**), deve ser administrada por via intramuscular no período de sete dias após a exposição e a segunda e a terceira doses devem ser administradas um e seis meses após a primeira dose, respectivamente.

### **Revacinação**

A duração do efeito protetor da Vacina hepatite B (recombinante) em vacinados saudáveis é desconhecida até o momento e a necessidade de doses de reforço não está definida.

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Gerais**

**Pessoas com imunodeficiência ou sob terapia imunossupressora requerem doses mais altas da vacina e sua resposta imunológica é inferior à dos indivíduos saudáveis.**

Em razão do longo período de incubação da hepatite B, é possível que infecção pelo vírus B, não diagnosticada, já esteja presente na ocasião da administração da Vacina hepatite B (recombinante). Nesses indivíduos, a vacina pode não prevenir a hepatite B.

**Pacientes que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após uma injeção não devem receber outras injeções da Vacina hepatite B (recombinante) (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).**

**Assim como com qualquer vacina parenteral, deve-se ter adrenalina disponível para uso imediato, para a eventualidade de ocorrer uma reação anafilactóide.**

Qualquer infecção ativa grave é razão para postergar o uso da Vacina hepatite B (recombinante), exceto quando, na opinião do médico, a não utilização da vacina implicar maior risco.

**Deve-se ter cautela e recursos apropriados ao administrar a Vacina hepatite B (recombinante) a indivíduos com comprometimento grave do sistema cardiopulmonar ou a indivíduos nos quais uma reação febril ou sistêmica pode impor risco significativo.**

## **Gravidez**

### **Categoria de Risco C**

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

Não foram conduzidos estudos bem controlados de reprodução animal. Também não se sabe se a vacina pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutora. A vacina deve ser administrada a mulheres grávidas apenas se estritamente necessário.

## **Nutrizes**

Ainda não se sabe se a Vacina hepatite B (recombinante) é excretada no leite materno. Muitos medicamentos são excretados no leite materno, portanto deve-se administrar com cautela a vacina a nutrizes. No entanto, estudos com a Vacina hepatite B (recombinante) em 12 nutrizes não revelaram evidências de que o antígeno vacinal seja excretado.

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso Pediátrico**

Demonstrou-se que a Vacina hepatite B (recombinante) é bem tolerada e altamente imunogênica em recém-nascidos e crianças de todas as idades; em recém-nascidos os anticorpos transferidos pela mãe não interferem na resposta imunológica. Veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO** (posologia pediátrica recomendada e posologia recomendada para recém-nascidos de mães AgHBs positivas).

O perfil de segurança e a eficácia da formulação para diálise em crianças ainda não foram estabelecidos.

### **Uso em Idosos**

Estudos clínicos com a Vacina hepatite B (recombinante) não incluíram número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se eles respondem de maneira diferente de pacientes mais jovens. Outros relatos da literatura clínica indicam que as vacinas da hepatite B são menos imunogênicas em adultos de idade igual ou superior a 65 anos do que em indivíduos mais jovens. De modo geral, não foram observadas diferenças no perfil de segurança entre o uso em idosos e em indivíduos mais jovens.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Pessoas com imunodeficiência ou que estejam recebendo terapia imunossupressora respondem menos ao tratamento do que os indivíduos saudáveis e requerem doses mais altas da vacina.

### *Uso com outras vacinas*

Resultados de estudos clínicos indicam que a Vacina hepatite B (recombinante) pode ser administrada concomitantemente com a vacina tríplice (difteria, tétano e coqueluche); com a vacina contra a poliomielite, vacina de vírus vivo de sarampo, caxumba e rubéola; com a vacina conjugada contra *Haemophilus b* (conjugado de proteína de meningococo) líquida ou com a dose de reforço de

DPaT (difteria, tétano e coqueluche acelular), utilizando-se locais do corpo e seringas diferentes. Não se demonstrou comprometimento da resposta imunológica a esses antígenos quando testados individualmente. O tipo, a frequência e a gravidade das reações adversas observadas com a Vacina hepatite B (recombinante) nesses estudos foram semelhantes aos observados quando as outras vacinas foram administradas isoladamente.

Deve-se utilizar locais e seringas diferentes para administração simultânea de vacinas injetáveis.

## REAÇÕES ADVERSAS

A Vacina hepatite B (recombinante) é geralmente bem tolerada. Não foram relatadas reações adversas graves atribuíveis à vacinação ou que pudessem estar relacionadas às alterações nos títulos de anticorpos contra levedura durante os estudos clínicos. Assim como com qualquer vacina, existe a possibilidade de que o uso em larga escala revele reações adversas não observadas em estudos clínicos.

Em três estudos clínicos, foram administradas 434 doses de 5 mcg da Vacina hepatite B (recombinante) a 147 recém-nascidos e crianças (até 10 anos de idade) saudáveis, que foram monitorados durante cinco dias depois de cada dose. Foram relatadas reações no local da aplicação e queixas sistêmicas após 0,2% e 10,4% das aplicações, respectivamente. As reações adversas sistêmicas mais frequentemente relatadas (> 1% das aplicações), em ordem decrescente de frequência, foram irritabilidade, febre ( $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  - oral ou equivalente), diarreia, fadiga/fraqueza, diminuição do apetite e rinite.

Num grupo de estudos, 1.636 doses da Vacina hepatite B (recombinante) foram administradas a 653 recém-nascidos e crianças (de até 10 anos de idade) saudáveis, que foram monitoradas por 5 dias depois de cada dose. Foram relatadas reações adversas no local da aplicação (incluindo eritema e edema) e queixas sistêmicas após 8% e 17% das aplicações, respectivamente. As reações adversas sistêmicas mais frequentemente relatadas (> 1% das aplicações), em ordem decrescente de frequência, foram irritabilidade, cansaço, febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$  oral equivalente), choro, diarreia, vômito, diminuição do apetite e insônia.

Em um estudo que comparou o esquema de três doses (5 mcg) com o de duas doses (10 mcg) da Vacina hepatite B (recombinante) em adolescentes, a frequência global de reações adversas e queixas sistêmicas, em geral, foi semelhante.

Em um grupo de estudos no qual 3.258 doses de 10 mcg da Vacina hepatite B (recombinante) foram administradas a 1.252 adultos saudáveis monitorados durante cinco dias depois de cada dose, foram relatadas as seguintes reações adversas:

### *Incidência $\geq 1\%$ das aplicações*

Reações Locais: reações no local da injeção, consistindo principalmente em irritação local, incluindo dor, aumento da sensibilidade, prurido, eritema, equimose, edema, calor e endurecimento.

Corpo como um Todo: fadiga/astenia, mal-estar, febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).

Sistema Nervoso: cefaléia.

Sistema Digestivo: náuseas e diarreia.

Sistema Respiratório: faringite e infecção das vias aéreas superiores.

### *Incidência $< 1\%$ das aplicações*

Corpo como um Todo: sudorese, calafrios, rubor facial, e sensação de dor e de calor.

Pele: prurido, erupções cutâneas, urticária e angioedema.

Sistema Digestivo: vômitos, dores/cólicas abdominais, dispepsia e diminuição do apetite.

Sistema Musculoesquelético: mialgia, artralgia; dor lombar, dor cervical, dor nos ombros e rigidez da nuca.

Sistema Nervoso: delírio, vertigem/tontura e parestesia.

Sistema Respiratório: rinite; tosse e resfriado.

Órgãos dos Sentidos: dor de ouvido.

Sistema Sangüíneo/Linfático: linfadenopatia.

Psiquiátricos/Comportamental: insônia/distúrbio do sono.

Sistema Urogenital: disúria.  
Sistema Cardiovascular: hipotensão.

### **Outras reações adversas**

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização; entretanto, em muitos casos, a relação de causalidade não foi estabelecida.

Hipersensibilidade: anafilaxia e sintomas de hipersensibilidade imediata incluindo exantema, prurido, urticária, edema, angioedema, dispnéia, desconforto torácico, broncoespasmo, palpitação ou sintomas compatíveis com episódio hipotensivo foram relatadas nas primeiras horas após a vacinação. Relatou-se síndrome aparente de hipersensibilidade (semelhante à doença do soro) de início tardio (dias ou semanas após a vacinação) que incluía artralgia/artrite (geralmente transitória), febre e reações dermatológicas como urticária, eritema polimorfo, equimose e eritema nodoso (veja **PRECAUÇÕES**).

Sistema Imunológico: Vasculite.

Pele: Alopecia.

Sistema Musculoesquelético: artrite.

Sistema Nervoso: neuropatia periférica, incluindo paralisia de Bell; síndrome de Guillain-Barré; exacerbação da esclerose múltipla, esclerose múltipla, neurite óptica, convulsão, convulsão febril, e encefalite.

Órgãos dos Sentidos: zumbido.

Sistema Hematológico: aumento da velocidade de hemossedimentação.

Com outras vacinas contra a hepatite B (Recombinante), foi relatada ceratite, o que não ocorreu com a Vacina hepatite B (recombinante).

### **SUPERDOSE**

Não há dados disponíveis sobre superdose.

### **ARMAZENAGEM**

Mantenha em temperatura entre 2 e 8°C (tanto as ampolas abertas como as fechadas). As ampolas de dose única, uma vez perfuradas, devem ter seu conteúdo utilizado prontamente e depois serem descartadas. Não congele, pois o congelamento destrói a potência da vacina. O armazenamento abaixo ou acima da temperatura recomendada pode reduzir a potência.

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

### **Dizeres legais**

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registro MS -1.0029.0015

### **Produzido por:**

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

CNPJ: 45.987.013/0003-04 – Indústria Brasileira

Importado por:

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

IPC 022002

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

**Venda sob prescrição médica.**