



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE

5 DOSES

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

APRESENTAÇÕES

Frasco-ampola de vidro incolor com 5 doses + ampola com 2,5mL de diluente

Acondicionado em cartucho contendo 10 ou 50 frascos-ampolas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE PARA RESIDENTES OU VISITANTES DE ÁREAS ENDÊMICAS, ÁREAS DE TRANSIÇÃO E ÁREAS DE RISCO POTENCIAL PARA FEBRE AMARELA.

USO ADULTO A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE E REVACINAÇÃO A CADA 10 ANOS.

COMPOSIÇÃO

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

| |
|---|
| No mínimo de 1000LD ₅₀ do Vírus vivo atenuado da Febre Amarela da Cepa 17 DD ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa). |
|---|

| |
|--------------|
| Excipientes: |
|--------------|

| |
|---|
| Sacarose, glutamato de sódio, sorbitol, gelatina bovina hidrolisada, eritromicina e canamicina. |
|---|

| |
|-----------|
| Diluente: |
|-----------|

| |
|--------------------|
| Água para injeção. |
|--------------------|

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina febre amarela (atenuada)** é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela - cepa 17DD de Bio-Manguinhos e cepa WHO-17D – 213 da Organização Mundial da Saúde, demonstrou taxa de soroconversão igual ou superior a 98% em indivíduos previamente soronegativos para as duas vacinas. A intensidade da resposta imune também foi semelhante para as duas vacinas, variando de 14,5 a 18,6 UI/mL. Foi detectada viremia entre os dias três e sete em 2,7% dos participantes vacinados (1).

A resposta imune primária é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos de classe IgM, entre o 4º e 7º dia, e posteriormente de anticorpos de classe IgG.

Os anticorpos neutralizantes aparecem entre 1 e 2 semanas após a vacinação, atingindo nível máximo 3 a 4 semanas depois, e persistem por longo tempo. A imunidade persiste por no mínimo 10 anos, e possivelmente por toda a vida (2).

A eficácia da **vacina febre amarela (atenuada)** é demonstrada através de observações de mais de 60 anos no Brasil e em outros países da América do Sul, sendo muito rara a ocorrência da doença em pessoas vacinadas. Além disso, a imunização durante surtos resulta em rápido desaparecimento dos casos (2). No Brasil, a doença está sob controle através da vacinação sistemática da população sob risco, com poucos casos relatados (3, 4).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** é uma vacina de vírus vivo atenuado, obtida por atenuação da subcepa 17DD do vírus da febre amarela, cultivado em ovos de galinha embrionados livres de germes patogênicos.

A resposta imune é oriunda inicialmente da infecção de células da derme ou outros tecidos subcutâneos próximos ao local da aplicação, com subsequente replicação do vírus e apresentação de antígenos virais ao sistema imune, tendo como consequência a produção de anticorpos, assim como ocorre em uma infecção causada pelo próprio vírus.

A vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos tem sido profundamente estudada, através de caracterização molecular, estudos em animais e estudos clínicos, além de ter mostrado estabilidade genética através de passagens (5, 6, 7, 8).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contra indicado para menores 6 meses de idade.

- Doença febril aguda, com comprometimento do estado geral de saúde.
- Histórico de reações anafiláticas a ovos de galinha e seus derivados, gelatina, eritromicina e canamicina.
- Gestantes, a não ser em situação epidemiológica com alto risco de exposição, seguindo recomendações expressas das autoridades de saúde.
- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade) ou por tratamento (drogas imunossupressoras acima de 2mg/kg/dia por mais de duas semanas, radioterapia etc.);
- História de doença do timo, como miastenia gravis, timoma ou timectomia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vacinação em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da **vacina febre amarela (atenuada)** (ovo de galinha, gelatina, eritromicina ou canamicina) somente deverá ser realizada após avaliação médica.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico.

A vacina febre amarela (atenuada) somente deve ser utilizada em mulheres grávidas com orientação médica, avaliando possível risco e benefício. No entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto (9).

Existe a possibilidade da vacina febre amarela (atenuada) ser excretada no leite humano e causar infecção em crianças amamentadas ao seio. Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação de mulheres que estão amamentando (10).

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. O seu uso nessa eventualidade somente deve ser realizado após avaliação de risco-benefício, a critério médico.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e Lactação

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é recomendada para grávidas; no entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto (9).

A vacina febre amarela (atenuada) não é recomendada para mães que estejam amamentando (10), devendo ser adiada a vacinação até a criança completar seis meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação.

Uso pediátrico

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é recomendada em crianças menores de 6 meses.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

A **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser usada em pessoas submetidas a tratamento com corticosteróides, antimetabólitos, radiação ou a qualquer outra terapia imunossupressora.

Doenças autoimunes

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. O seu uso nessa eventualidade somente deve ser realizado após avaliação de risco-benefício, a critério médico.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra hepatite B, hepatite A, difteria-tétano-pertussis, febre tifóide, BCG e meningocócica AC, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. (2).

A aplicação simultânea com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta imune, com menor resposta à vacina contra febre amarela (12).

Se a **vacina febre amarela (atenuada)** não for administrada simultaneamente com as vacinas injetáveis de vírus vivo, estas deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

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.

- A vacina liofilizada deve ser armazenada em geladeira entre 2 e 8°C ou a -20°C.
- O prazo de validade desta vacina é de 36 meses a partir da fabricação.
- Cuidados devem ser adotados a fim de manter a integridade tanto da vacina quanto do frasco, como transporte e armazenamento corretos.

- Após a reconstituição, a vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2 e 8°C.
- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
- O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.
- A vacina reconstituída não pode ser congelada.
- O prazo de validade da vacina reconstituída é de até 6 horas desde que mantida em temperaturas entre 2 e 8°C e se adotados cuidados que mantenham a integridade tanto da vacina quanto do frasco.
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina neste período deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

Depois de aberto, este medicamento deve ser usado em até 6 horas.

- A vacina é liofilizada e apresenta-se como uma pastilha móvel de coloração creme.
- O diluente é água para injetáveis estéril e incolor.
- Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução ligeiramente opalescente e de coloração levemente amarelada ou rósea.
- O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.
- Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída a partir dos 9 (nove) meses de idade. A vacinação entre os 6 (seis) e 9 (nove) meses de idade poderá ser feita em situações de alto risco à doença, a critério das autoridades sanitárias.

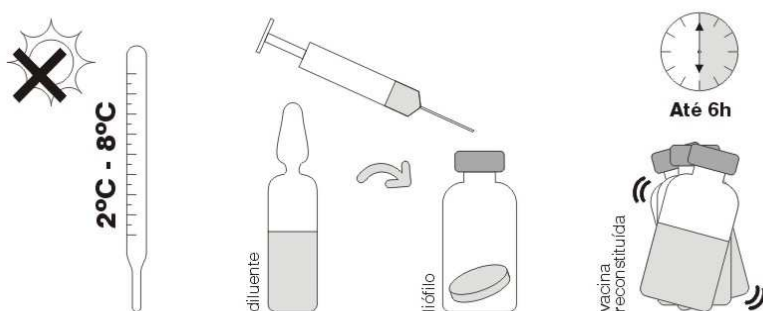
Recomenda-se a revacinação a cada 10 anos. A revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose não é necessária e, por isso, não é recomendada.

- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 e 8°C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, todo o conteúdo do diluente gelado ao frasco da vacina liofilizada.
- Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.
- O volume total obtido após a reconstituição será de aproximadamente 2,5 mL.
- A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.
- O uso de diluentes de outros tipos de vacina ou de outros fabricantes pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

Não há informações sobre risco relacionado ao uso da **vacina contra febre amarela** por via de administração não recomendada.

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

- No mínimo de 1000LD₅₀ do Vírus vivo atenuado da Febre Amarela da Cepa 17 DD ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa).
- A **vacina febre amarela (atenuada)** deve ser administrada por via subcutânea, de preferência na região deltóide, na face externa da parte superior do braço, podendo também ser administrada, no quadrante superior externo da região do glúteo. Uma seringa e uma agulha descartáveis estéreis devem ser usadas para cada aplicação.



9. REAÇÕES ADVERSAS

A vacina febre amarela (atenuada) é em geral, bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves (8, 13, 14, 15, 16).

Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaléia, mialgia e febre.

Eventos adversos comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

| | |
|----------------|------|
| Dor | 9,0% |
| Eritema | 2,0% |
| Febre | 8,0% |
| Febre > 38,5°C | 7,0% |
| Náusea | 8,0% |

Eventos adversos muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

| | |
|----------|-----|
| Cefaléia | 35% |
| Mialgia | 18% |

Evento adverso muito raro (ocorre em menos 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Reação de hipersensibilidade | 0,0009% |
| Reação anafilática | 0,00023% |
| Doença neurológica | 0,0004% |
| Doença viscerotrópica (< 60 anos) | 0,0003% |
| Doença viscerotrópica (> 60 anos) | 0,001% |

A doença viscerotrópica é a disseminação do vírus da febre amarela na qual o vírus vacinal dissemina-se para diversos órgãos, com choque, falência múltipla de órgãos e alta letalidade. A doença viscerotrópica tem sido relatada após a vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) e de outros produtores (2, 21, 22).

Estudos minuciosos realizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz e outras instituições nacionais e internacionais demonstraram que os lotes de vacina relacionados aos eventos adversos de tipo visceralização eram de ótima qualidade e não tinham problemas de produção ou de mutações do vírus vacinal que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que eles se devem a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos (2, 17, 23, 24)

Doença neurológica após a vacina de febre amarela inclui meningoencefalite, em geral benigna, e doenças autoimunes, como ADEM (encefalomielite disseminada aguda) e síndrome de Guillain-Barré (13, 14, 15, 16, 25).

Reações de hipersensibilidade ocorrem nas primeiras 2 horas após a vacinação (erupções, urticária, broncoespasmo) e são extremamente raras. As reações anafiláticas são muito raras e atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina (13, 14, 15, 16, 21).

A vacinação dos viajantes deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais. Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença (19, 26, 27, 28).

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade dos eventos e que implicam atendimento médico, se necessário com hospitalização, tais como: febre, mal estar, dor no corpo intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaléia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Alterações gastrointestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possíveis complicações mais graves.

Também há evidências de que pessoas com histórico de doença do timo, por exemplo, timoma, miastenia gravis, timectomia (29), ou doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, têm risco aumentado de doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela.

OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADOS ÀS AUTORIDADES DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose pelo menos 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave (30).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0002
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ N° 3726
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
Cep: 21040-900
Indústria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



| | |
|---|-------------------|
| ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM: | 21/03/2016 |
|---|-------------------|

IV) REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS:

1. Camacho L.A.B., M. S. Freire, M. L. F. Leal, S. G. Aguiar, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2004. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev. Saúde Pública*. **38**:671-678.
2. Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
3. Ministério da Saúde. SVS. Vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis - febre amarela. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980-2003.
4. Ministério da Saúde. SVS. Situação das Doenças Transmissíveis no Brasil – Febre Amarela Silvestre 2004. Captado em 24 de maio de 2006. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21919.
5. Santos C. N. D., P. R. Post, R. Carvalho, I.I. Ferreira, C. M. Rice, R. Galler. 1995. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research*. 35:35-41.
6. Marchevsky R.S., M. S. Freire, E. S. F. Coutinho, R. Galler. 2003. Neurovirulence of yellow fever 17DD vaccine virus to rhesus monkeys. *Virology*. 316:55-63.
7. Galler R., P. R. Post, C. N. D. Santos, I. I. Ferreira. 1998. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine*. 16:1024-1028.
8. Camacho, L.A.B., S.G. Aguiar, M. S. Freire, M. L. F. Leal, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2005. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized placebo-controlled trial. *Rev. Saúde Pública*. 39: 413-420.
9. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; 24 (9):1421-6.
10. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT, et al. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding, Brazil, 2009. *MMWR* 2010; 59:130-132.
11. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
12. Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 2^a ed. Brasília, 2008.
14. Relatórios do Ministério da Saúde do Brasil.
15. Relatórios das Secretarias Estaduais de Saúde, Brasil.
16. Relatórios da Unidade de Farmacovigilância da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
17. Whittenbury A., G. Ramirez, H. Hernández, A. M. Roper, S. Waterman, M. Ticona, M. Brinton, J. Uchuya, M. Gershman, W. Toledo, E. Staples, C. Campos, M. Martinez, G. J. Chang, C. Cabezas, R.

Lanciotti, S. Zaki, J. M. Montgomery, T. Monath, E. Hayes. 2009. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. **27**:5974-5981.

18. Engel A. R., P. F. C. Vasconcelos, M. A. McArthur, A. D. T. Barrett. 2006. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine*. **24**: 2803-9.

19. Struchiner C. J., P. M. Luz, I. Dourado, H. K. Sato, S. G. Aguiar, J. G. L. Ribeiro, R. C. R. Soares, C. T. Codeço. 2004. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* **132**:939-946.

20. Vasconcelos P. F. C., E. J. Luna, R. Galler, L. J. Silva, T. L. Coimbra, V. L. R. S. Barros, T. P. Monath, S. G. Rodrigues, C. Laval, Z. G. Costa, M. F. G. Vilela, C. L. S. Santos, C. M. O. Papaiordanou, V. A. F. Alves, L.D. Andrade, H. K. Sato, E. S. T. Rosa, G. B. Froguas, E. Lacava, L. M. R. Almeida, A. C. R. Cruz, I. M. Rocco, R. T. M. Santos, O. F. P. Oliva. 2001. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. **358** (9276):91-97.

21. Hayes EB Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007; 101, 967-971

22. Barrett, A.D., Monath, T.P., Barban, V. et al. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Health Congress on medicine and health in the tropics, Marseille France, Monday 12th September 2005 *Vaccine* 2007; **25**: 2758-2765

23. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine: how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21:308-13.

24. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.

25. Mc Mahon AW, Eidex RB, Marfin AA et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 2007; 25:1727-1734.

26. Martins R.M., R. Galler, M. S. Freire, L. A. B. Camacho, M. L. S. Maia, A. Homma. Yellow fever vaccination: some thoughts on how much is enough (Letter to the Editor). 2007. *Vaccine* 25:10-11.

27. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.

28. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.

29. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004; 364 (9438):936.

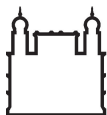
30. Rabello A et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 2002; 35(2): 177-180.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da Notificação/petição que altera a bula | | | | Dados das alterações de Bula | | |
|-------------------------------|---------------|---------|--|---------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| | | | 07/02/2012 | 0108887/12-4 | Notificação de Alteração de bula – Memento terapêutico | NA | - | VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD AMB + 10 AMP VD INC DIL X 5,0 ML PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD INC DIL X 2,5 ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 AMP VD INC DIL X 2,5 ML |
| | | | 15/07/2010 | 602044105 | Alteração de texto de bula – adequação RDC 47/2009 | NA | Apresentações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Modo de Uso Posologia Cuidados de conservação | VP/VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD AMB + 10 AMP VD INC DIL X 5,0 ML PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD INC DIL X 2,5 ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 AMP VD INC DIL X 2,5 ML |



| | | | | | | | | | |
|------------|--|---|------------|---|--|--|---|--------|--|
| 24/09/2015 | | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | APRESENTAÇÕES (retirada da apresentação: Frasco-ampola de vidro âmbar com 10 doses + ampola com 5,0mL de diluente) 1. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP/VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD INC DIL X 2,5 ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 AMP VD INC DIL X 2,5 ML |
| 21/03/2016 | | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/12/2015 | 1110525/15-9 (expediente retificação: 1315325161) | PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do prazo de validade do produto terminado | 21/03/2016 (retificação a 22/02/2016) | 7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO Alteração do prazo de validade de 24 para 36 meses | VP/VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD INC DIL X 2,5 ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 AMP VD INC DIL X 2,5 ML |



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE

10 DOSES

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

APRESENTAÇÕES

Frasco-ampola de vidro âmbar com 10 doses + ampola com 5,0mL de diluente
Acondicionado em cartucho contendo 10 frascos-ampolas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE PARA RESIDENTES OU VISITANTES DE ÁREAS ENDÊMICAS, ÁREAS DE TRANSIÇÃO E ÁREAS DE RISCO POTENCIAL PARA FEBRE AMARELA.

USO ADULTO A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE E REVACINAÇÃO A CADA 10 ANOS.

COMPOSIÇÃO

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

| |
|---|
| No mínimo de 1000LD ₅₀ do Vírus vivo atenuado da Febre Amarela da Cepa 17 DD ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa). |
|---|

| |
|--------------|
| Excipientes: |
|--------------|

| |
|---|
| Sacarose, glutamato de sódio, sorbitol, gelatina bovina hidrolisada, eritromicina e canamicina. |
|---|

| |
|-----------|
| Diluente: |
|-----------|

| |
|--------------------|
| Água para injeção. |
|--------------------|

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina febre amarela (atenuada)** é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela - cepa 17DD de Bio-Manguinhos e cepa WHO-17D – 213 da Organização Mundial da Saúde, demonstrou taxa de soroconversão igual ou superior a 98% em indivíduos previamente soronegativos para as duas vacinas. A intensidade da resposta imune também foi semelhante para as duas vacinas, variando de 14,5 a 18,6 UI/mL. Foi detectada viremia entre os dias três e sete em 2,7% dos participantes vacinados (1).

A resposta imune primária é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos de classe IgM, entre o 4º e 7º dia, e posteriormente de anticorpos de classe IgG.

Os anticorpos neutralizantes aparecem entre 1 e 2 semanas após a vacinação, atingindo nível máximo 3 a 4 semanas depois, e persistem por longo tempo. A imunidade persiste por no mínimo 10 anos, e possivelmente por toda a vida (2).

A eficácia da **vacina febre amarela (atenuada)** é demonstrada através de observações de mais de 60 anos no Brasil e em outros países da América do Sul, sendo muito rara a ocorrência da doença em pessoas vacinadas. Além disso, a imunização durante surtos resulta em rápido desaparecimento dos casos (2). No Brasil, a doença está sob controle através da vacinação sistemática da população sob risco, com poucos casos relatados (3, 4).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** é uma vacina de vírus vivo atenuado, obtida por atenuação da subcepa 17DD do vírus da febre amarela, cultivado em ovos de galinha embrionados livres de germes patogênicos.

A resposta imune é oriunda inicialmente da infecção de células da derme ou outros tecidos subcutâneos próximos ao local da aplicação, com subsequente replicação do vírus e apresentação de antígenos virais ao sistema imune, tendo como consequência a produção de anticorpos, assim como ocorre em uma infecção causada pelo próprio vírus.

A vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos tem sido profundamente estudada, através de caracterização molecular, estudos em animais e estudos clínicos, além de ter mostrado estabilidade genética através de passagens (5, 6, 7, 8).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contra indicado para menores 6 meses de idade.

- Doença febril aguda, com comprometimento do estado geral de saúde.
- Histórico de reações anafiláticas a ovos de galinha e seus derivados, gelatina, eritromicina e canamicina.
- Gestantes, a não ser em situação epidemiológica com alto risco de exposição, seguindo recomendações expressas das autoridades de saúde.
- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade) ou por tratamento (drogas imunossupressoras acima de 2mg/kg/dia por mais de duas semanas, radioterapia etc.);
- História de doença do timo, como miastenia gravis, timoma ou timectomia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vacinação em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da **vacina febre amarela (atenuada)** (ovo de galinha, gelatina, eritromicina ou canamicina) somente deverá ser realizada após avaliação médica.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico.

A vacina febre amarela (atenuada) somente deve ser utilizada em mulheres grávidas com orientação médica, avaliando possível risco e benefício. No entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto (9).

Existe a possibilidade da vacina febre amarela (atenuada) ser excretada no leite humano e causar infecção em crianças amamentadas ao seio. Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação de mulheres que estão amamentando (10).

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. O seu uso nessa eventualidade somente deve ser realizado após avaliação de risco-benefício, a critério médico.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e Lactação

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é recomendada para grávidas; no entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto (9).

A vacina febre amarela (atenuada) não é recomendada para mães que estejam amamentando (10), devendo ser adiada a vacinação até a criança completar seis meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação.

Uso pediátrico

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é recomendada em crianças menores de 6 meses.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da **vacina febre amarela (atenuada)** em pessoas idosas (11). Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

A **vacina febre amarela (atenuada)** não deve ser usada em pessoas submetidas a tratamento com corticosteróides, antimetabólitos, radiação ou a qualquer outra terapia imunossupressora.

Doenças autoimunes

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. O seu uso nessa eventualidade somente deve ser realizado após avaliação de risco-benefício, a critério médico.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra hepatite B, hepatite A, difteria-tétano-pertussis, febre tifóide, BCG e meningocócica AC, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. (2).

A aplicação simultânea com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta imune, com menor resposta à vacina contra febre amarela (12).

Se a **vacina febre amarela (atenuada)** não for administrada simultaneamente com as vacinas injetáveis de vírus vivo, estas deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

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.

- A vacina liofilizada deve ser armazenada em geladeira entre 2 e 8°C ou a -20°C.
- O prazo de validade desta vacina é de 36 meses a partir da fabricação.
- Cuidados devem ser adotados a fim de manter a integridade tanto da vacina quanto do frasco, como transporte e armazenamento corretos.

- Após a reconstituição, a vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2 e 8°C.
- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
- O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.
- A vacina reconstituída não pode ser congelada.
- O prazo de validade da vacina reconstituída é de até 6 horas desde que mantida em temperaturas entre 2 e 8°C e se adotados cuidados que mantenham a integridade tanto da vacina quanto do frasco.
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina neste período deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

Depois de aberto, este medicamento deve ser usado em até 6 horas.

- A vacina é liofilizada e apresenta-se como uma pastilha móvel de coloração creme.
- O diluente é água para injetáveis estéril e incolor.
- Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução ligeiramente opalescente e de coloração levemente amarelada ou rósea.
- O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.
- Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída a partir dos 9 (nove) meses de idade. A vacinação entre os 6 (seis) e 9 (nove) meses de idade poderá ser feita em situações de alto risco à doença, a critério das autoridades sanitárias.

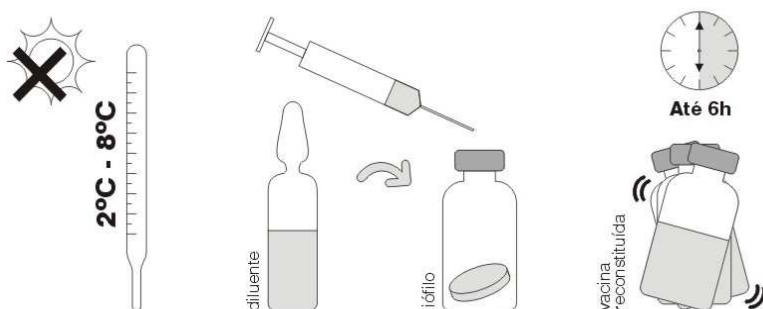
Recomenda-se a revacinação a cada 10 anos. A revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose não é necessária e, por isso, não é recomendada.

- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 e 8°C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, todo o conteúdo do diluente gelado ao frasco da vacina liofilizada.
- Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.
- O volume total obtido após a reconstituição será de aproximadamente 5,0 mL.
- A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.
- O uso de diluentes de outros tipos de vacina ou de outros fabricantes pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

Não há informações sobre risco relacionado ao uso da **vacina contra febre amarela** por via de administração não recomendada.

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

- No mínimo de 1000LD₅₀ do Vírus vivo atenuado da Febre Amarela da Cepa 17 DD ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa).
- A **vacina febre amarela (atenuada)** deve ser administrada por via subcutânea, de preferência na região deltóide, na face externa da parte superior do braço, podendo também ser administrada, no quadrante superior externo da região do glúteo. Uma seringa e uma agulha descartáveis estéreis devem ser usadas para cada aplicação.



9. REAÇÕES ADVERSAS

A vacina febre amarela (atenuada) é em geral, bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves (8, 13, 14, 15, 16).

Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaléia, mialgia e febre.

Eventos adversos comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

| | |
|----------------|------|
| Dor | 9,0% |
| Eritema | 2,0% |
| Febre | 8,0% |
| Febre > 38,5°C | 7,0% |
| Náusea | 8,0% |

Eventos adversos muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

| | |
|----------|-----|
| Cefaléia | 35% |
| Mialgia | 18% |

Evento adverso muito raro (ocorre em menos 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Reação de hipersensibilidade | 0,0009% |
| Reação anafilática | 0,000023% |
| Doença neurológica | 0,0004% |
| Doença viscerotrópica (< 60 anos) | 0,0003% |
| Doença viscerotrópica (> 60 anos) | 0,001% |

A doença viscerotrópica é a disseminação do vírus da febre amarela na qual o vírus vacinal dissemina-se para diversos órgãos, com choque, falência múltipla de órgãos e alta letalidade. A doença viscerotrópica tem sido relatada após a vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) e de outros produtores (2, 21, 22).

Estudos minuciosos realizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz e outras instituições nacionais e internacionais demonstraram que os lotes de vacina relacionados aos eventos adversos de tipo visceralização eram de ótima qualidade e não tinham problemas de produção ou de mutações do vírus vacinal que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que eles se devem a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos (2, 17, 23, 24)

Doença neurológica após a vacina de febre amarela inclui meningoencefalite, em geral benigna, e doenças autoimunes, como ADEM (encefalomielite disseminada aguda) e síndrome de Guillain-Barré (13, 14, 15, 16, 25).

Reações de hipersensibilidade ocorrem nas primeiras 2 horas após a vacinação (erupções, urticária, broncoespasmo) e são extremamente raras. As reações anafiláticas são muito raras e atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina (13, 14, 15, 16, 21).

A vacinação dos viajantes deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais. Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença (19, 26, 27, 28).

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade dos eventos e que implicam atendimento médico, se necessário com hospitalização, tais como: febre, mal estar, dor no corpo intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaléia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Alterações gastrointestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possíveis complicações mais graves.

Também há evidências de que pessoas com histórico de doença do timo, por exemplo, timoma, miastenia gravis, timectomia (29), ou doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, têm risco aumentado de doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela.

OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADOS ÀS AUTORIDADES DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose pelo menos 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave (30).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0002
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ Nº 3726
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
Cep: 21040-900
Indústria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



| | |
|---|-------------------|
| ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM: | 23/03/2015 |
|---|-------------------|

IV) REFERENCIAS

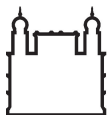
REFERÊNCIAS:

1. Camacho L.A.B., M. S. Freire, M. L. F. Leal, S. G. Aguiar, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2004. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev. Saúde Pública*. **38**:671-678.
2. Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
3. Ministério da Saúde. SVS. Vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis - febre amarela. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980-2003.
4. Ministério da Saúde. SVS. Situação das Doenças Transmissíveis no Brasil – Febre Amarela Silvestre 2004. Captado em 24 de maio de 2006. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21919.
5. Santos C. N. D., P. R. Post, R. Carvalho, I.I. Ferreira, C. M. Rice, R. Galler. 1995. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research*. **35**:35-41.
6. Marchevsky R.S., M. S. Freire, E. S. F. Coutinho, R. Galler. 2003. Neurovirulence of yellow fever 17DD vaccine virus to rhesus monkeys. *Virology*. **316**:55-63.
7. Galler R., P. R. Post, C. N. D. Santos, I. I. Ferreira. 1998. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine*. **16**:1024-1028.
8. Camacho, L.A.B., S.G. Aguiar, M. S. Freire, M. L. F. Leal, J. P. Nascimento, T. Iguchi, J. A. Lozana, R. H. G. Farias, and Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. 2005. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized placebo-controlled trial. *Rev. Saúde Pública*. **39**: 413-420.
9. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; **24** (9):1421-6.
10. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT, et al. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding, Brazil, 2009. *MMWR* 2010; **59**:130-132.
11. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; **23**:3256-63.
12. Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.
13. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 2ª ed. Brasília, 2008.
14. Relatórios do Ministério da Saúde do Brasil.
15. Relatórios das Secretarias Estaduais de Saúde, Brasil.

16. Relatórios da Unidade de Farmacovigilância da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
17. Whittenbury A., G. Ramirez, H. Hernández, A. M. Roper, S. Waterman, M. Ticona, M. Brinton, J. Uchuya, M. Gershman, W. Toledo, E. Staples, C. Campos, M. Martinez, G. J. Chang, C. Cabezas, R. Lanciotti, S. Zaki, J. M. Montgomery, T. Monath, E. Hayes. 2009. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. **27**:5974-5981.
18. Engel A. R., P. F. C. Vasconcelos, M. A. McArthur, A. D. T. Barrett. 2006. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine*. **24**: 2803-9.
19. Struchiner C. J., P. M. Luz, I. Dourado, H. K. Sato, S. G. Aguiar, J. G. L. Ribeiro, R. C. R. Soares, C. T. Codeço. 2004. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* **132**:939-946.
20. Vasconcelos P. F. C., E. J. Luna, R. Galler, L. J. Silva, T. L. Coimbra, V. L. R. S. Barros, T. P. Monath, S. G. Rodrigues, C. Laval, Z. G. Costa, M. F. G. Vilela, C. L. S. Santos, C. M. O. Papaiordanou, V. A. F. Alves, L. D. Andrade, H. K. Sato, E. S. T. Rosa, G. B. Froguas, E. Lacava, L. M. R. Almeida, A. C. R. Cruz, I. M. Rocco, R. T. M. Santos, O. F. P. Oliva. 2001. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. **358** (9276):91-97.
21. Hayes EB Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007; 101, 967-971
22. Barrett, A.D., Monath, T.P., Barban, V. et al. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Health Congress on medicine and health in the tropics, Marseille France, Monday 12th September 2005 *Vaccine* 2007; **25**: 2758-2765
23. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine: how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21:308-13.
24. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.
25. Mc Mahon AW, Eidex RB, Marfin AA et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 2007; **25**:1727-1734.
26. Martins R.M., R. Galler, M. S. Freire, L. A. B. Camacho, M. L. S. Maia, A. Homma. Yellow fever vaccination: some thoughts on how much is enough (Letter to the Editor). 2007. *Vaccine* 25:10-11.
27. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
29. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004; 364 (9438):936.
30. Rabello A et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 2002; 35(2): 177-180.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da Notificação/petição que altera a bula | | | | Dados das alterações de Bula | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---|-------------------|------------------------------|------------------|---|
| Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 24/09/2015 | | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/08/2013 | 0646763136 | PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do prazo de validade do produto terminado | 23/03/2015 | Versão inicial | VP/VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD AMB + 10 AMP VD INC DIL X 5,0 ML |



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE

50 DOSES

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

APRESENTAÇÕES

Frasco-ampola de vidro incolor com 50 doses + frasco com 25mL de diluente acondicionados em cartuchos contendo 10 ou 50 frascos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE PARA RESIDENTES OU VISITANTES DE ÁREAS ENDÊMICAS, ÁREAS DE TRANSIÇÃO E ÁREAS DE RISCO POTENCIAL PARA FEBRE AMARELA.

COMPOSIÇÃO

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

| |
|---|
| No mínimo de 1000LD ₅₀ do Vírus vivo atenuado da Febre Amarela da Cepa 17 DD ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa). |
| Excipientes: Sacarose, glutamato de sódio. |
| Diluyente: Solução salina. |

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina febre amarela (atenuada) é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela - cepa 17DD e cepa WHO-17D - demonstrou taxa de soroconversão igual ou superior a 98% em indivíduos previamente soronegativos para as duas vacinas. A intensidade da resposta imune também foi semelhante para as duas vacinas, variando de 14,5 a 18,6UI/mL. Foi detectada viremia entre os dias três e sete em 2,7% dos participantes vacinados (1).

A resposta imune primária é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos de classe IgM, entre o 4º e 7º dia, e posteriormente de anticorpos de classe IgG.

Os anticorpos neutralizantes aparecem entre 1 e 2 semanas após a vacinação, atingindo nível máximo 3 a 4 semanas depois, e persistem por longo tempo. A imunidade persiste por no mínimo 10 anos, e possivelmente por toda a vida (2).

A eficácia da vacina febre amarela (atenuada) é demonstrada através de observações de mais de 60 anos no Brasil e em outros países da América do Sul, sendo muito rara a ocorrência da doença em pessoas vacinadas. Além disso, a imunização durante surtos resulta em rápido desaparecimento dos casos (2). No Brasil, a doença está sob controle através da vacinação sistemática da população sob risco, com poucos casos relatados (3).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina febre amarela (atenuada) é uma vacina de vírus vivo atenuado, obtida por atenuação da subcepa 17DD do vírus da febre amarela, cultivado em ovos de galinha embrionados livres de germes patogênicos.

A vacina febre amarela (atenuada) é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam.

A vacina febre amarela (atenuada) é considerada segura e altamente imunogênica, induzindo a formação de anticorpos protetores de longa duração.

A resposta imune é oriunda inicialmente da infecção de células da derme ou outros tecidos subcutâneos próximos ao local da aplicação, com subsequente replicação do vírus e apresentação de antígenos virais ao sistema imune, tendo como consequência a produção de anticorpos, assim como ocorre em uma infecção causada pelo próprio vírus.

A vacina febre amarela (atenuada) é o meio mais eficaz para prevenir e controlar a doença, já que interrompe o ciclo de transmissão, e tem por objetivos: conferir proteção individual e coletiva na população, bloquear a propagação geográfica da doença criando uma barreira de imunidade e prevenir epidemias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contra indicado para menores de 6 meses de idade.

- Doença febril aguda, com comprometimento do estado geral de saúde.
- Histórico de reações anafiláticas a ovos de galinha e seus derivados
- Gestantes, a não ser em situação epidemiológica com alto risco de exposição, seguindo recomendações expressas das autoridades de saúde.
- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, aids e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade, lúpus eritematoso) ou por tratamento (drogas imunossupressoras acima de 2mg/kg/dia por mais de duas semanas, radioterapia etc.);
- História de doença do timo, como miastenia gravis, timoma ou timectomia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vacinação em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da vacina febre amarela (atenuada) (ovo de galinha) somente deverá ser realizada após avaliação médica.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez e Lactação

A vacina febre amarela (atenuada) somente deve ser utilizada em mulheres grávidas com orientação médica, avaliando possível risco e benefício. No entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto.

A vacina febre amarela (atenuada) não é recomendada para mães que estejam amamentando, devendo ser adiada a vacinação até a criança completar seis meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação deve-se avaliar o risco teórico x benefício da vacinação.

Uso pediátrico

A vacina febre amarela (atenuada) não é recomendada em crianças menores de 6 meses.

Uso em adultos e idosos

Alguns estudos indicam que há risco aumentado de eventos adversos após a administração da vacina febre amarela (atenuada) em pessoas idosas. Deve-se avaliar o risco x benefício da vacinação contra febre amarela neste grupo etário.

Uso em imunossuprimidos

A vacina febre amarela (atenuada) não deve ser usada em pessoas submetidas a tratamento com corticosteróides, antimetabólitos, radiação ou a qualquer outra terapia imunossupressora.

A vacina febre amarela (atenuada) não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, que não apresentem ainda a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, ou a critério médico.

Doenças autoimunes

Há indicações de que pessoas com timectomia ou doenças do timo ou portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da vacina febre amarela (atenuada).

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina febre amarela (atenuada) tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra sarampo, hepatite B, febre tifóide, poliomielite, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. A administração da vacina febre amarela (atenuada) simultaneamente à vacina contra a cólera gerou resultados conflitantes, com alguns estudos mostrando redução na resposta às vacinas e outros sem evidência de interferência nas respostas sorológicas (4).

Se a vacina febre amarela (atenuada) não for administrada simultaneamente com as vacinas injetáveis de vírus vivo, estas deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias (2,4,6).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

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.

- A vacina liofilizada deve ser armazenada em geladeira entre 2°C e 8°C ou a -20°C.
- O prazo de validade desta vacina é de 24 meses a partir da fabricação.

- Cuidados devem ser adotados a fim de manter a integridade tanto da vacina quanto do frasco, como transporte e armazenamento corretos.
- Após a reconstituição, a vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre 2°C e 8°C.
- Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco da vacina para evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
- O diluente pode ser armazenado no refrigerador ou à temperatura ambiente, e não deve ser congelado.
- A vacina reconstituída não pode ser congelada.
- O prazo de validade da vacina reconstituída é de até 6 horas desde que mantida em temperaturas entre 2°C e 8°C e se adotados cuidados que mantenham a integridade tanto da vacina quanto do frasco.
- Qualquer quantidade não utilizada da vacina neste período deve ser descartada com segurança de acordo com os procedimentos estabelecidos localmente.

Depois de aberto, este medicamento deve ser usado em até 6 horas.

- A vacina é liofilizada e apresenta-se como uma pastilha móvel de coloração rósea.
- O diluente é solução salina incolor, estéril e apirogênica.
- Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução opalescente e amarelada.
- O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.
- Caso um destes venha a ser observado, entrar em contato com o laboratório produtor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

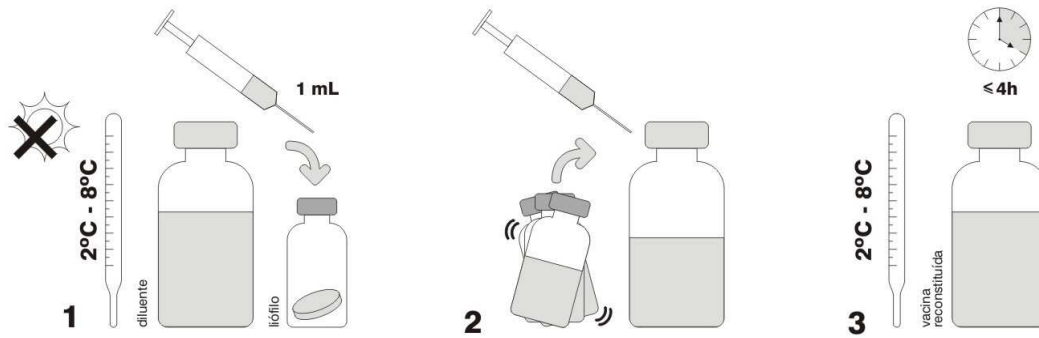
Recomenda-se a administração de uma dose única da vacina reconstituída a partir dos 9 (nove) meses de idade. A vacinação entre os 6 (seis) e 9 (nove) meses de idade poderá ser feita em situações de alto risco à doença, a critério das autoridades sanitárias.

Recomenda-se a revacinação a cada 10 anos. A revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose não é necessária e, por isso, não é recomendada.

- A vacina deve ser reconstituída com 25 mL de diluente fornecido pelo produtor.
- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2°C e 8°C no momento da reconstituição. Por isso, deve ser armazenado em geladeira pelo menos 01 dia antes de seu uso.
- Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com o auxílio de uma agulha e seringa estéreis, 1 mL do diluente gelado (frasco de 25 mL) ao frasco da vacina liofilizada.
- Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.
- Transferir o volume da suspensão para os 24 mL remanescentes no frasco que contém o diluente.
- Misturar suavemente até obter uma suspensão homogênea.
- O volume total obtido após a reconstituição será de aproximadamente 25 mL.
- A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.
- O uso de diluentes de outros tipos de vacina ou de outros fabricantes pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

Não há informações sobre risco relacionado ao uso da vacina febre amarela (atenuada) por via de administração não recomendada.

- A vacina febre amarela (atenuada) deve ser administrada por via subcutânea, de preferência na região deltóide, na face externa da parte superior do braço, podendo também ser administrada, no quadrante superior externo da região do glúteo. Uma seringa e uma agulha descartáveis estéreis devem ser usadas para cada aplicação.



9. REAÇÕES ADVERSAS

A vacina febre amarela (atenuada) é altamente imunogênica (95% a 99%), bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves.

Os sintomas gerais relatados do 5º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaléia, mialgia e febre.

Eventos adversos comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) (2,4,5,6,7,8):

| | |
|----------------|------|
| Dor | 9,0% |
| Eritema | 2,0% |
| Febre | 8,0% |
| Febre > 38,5°C | 7,0% |
| Náusea | 8,0% |

Eventos adversos muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) (2,4,5,6,7,8):

| | |
|----------|-----|
| Cefaléia | 35% |
| Mialgia | 18% |

Evento adverso muito raro (ocorre em menos 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento) (2,4,5,6,7,8):

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Reação de hipersensibilidade | 0,0009% |
| Reação anafilática | 0,000023% |
| Doença neurológica | 0,0004% |
| Doença viscerotrópica (< 60 anos) | 0,0003% |
| Doença viscerotrópica (> 60 anos) | 0,001% |

A doença viscerotrópica é a disseminação do vírus da febre amarela com alta letalidade, na qual o vírus vacinal dissemina-se para diversos órgãos, com choque, derrame pleural e abdominal, falência múltipla de órgãos e alta letalidade.

Reações de hipersensibilidade ocorrem nas primeiras 2 horas após a vacinação (erupções, urticária, broncoespasmo) e são extremamente raras. As reações anafiláticas são muito raras e atribuídas às proteínas do ovo.

A vacinação dos viajantes deve ser individualizada, levando em conta o risco de contrair febre amarela no destino e os riscos de eventos adversos pós-vacinais (2, 5, 6, 9, 12, 17, 19) . Ela deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem para as áreas de risco de transmissão da doença (2, 6).

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade dos eventos e que implicam atendimento médico, se necessário com hospitalização, tais como: febre, mal estar, dor no corpo intensa com duração acima de 3 dias, prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada, cefaléia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

Alterações gastrointestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são sinais de alerta para possíveis complicações mais graves.

Também há evidências de que pessoas com histórico de doença do timo, por exemplo, timoma, miastenia graves, timectomia e lúpus eritematoso, têm risco aumentado de doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela (6).

OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADOS ÀS AUTORIDADES DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose pelo menos 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave (20).

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1063.0002

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ N° 3726

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Cep: 21040-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: (21) 3882-7101

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

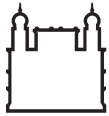
DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



| | |
|---|-------------------|
| ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM: | 20/01/2011 |
|---|-------------------|

IV) REFERENCIAS

1. Monath TP. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA (eds). Vaccines. 4th Edition. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 1095 - 1176.
2. Camacho LAB, Freire MS, Leal MLF et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17 DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Revista de Saúde Pública* 2004;38(5):671-8.
3. Ministério da Saúde. SVS. Vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis - febre amarela. Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 1980-2003.
4. Ministério da Saúde. SVS. Situação das Doenças Transmissíveis no Brasil – Febre Amarela Silvestre 2004. Captado em 24 de maio de 2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21919.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002;51(No.RR-17).
6. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação, 3^a ed. Brasília, 2001.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
8. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Revista da Escola de Saúde Pública* 2005; 39 (3): 416-20.
9. Dados de arquivos. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/Ministério da Saúde do Brasil, dados do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação.
10. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91 - 7.
11. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.
12. WHO. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Report* 2003. 78:349-60.
13. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiology and Infection* 2004; 132: 939-946.
14. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. *Vaccine* 2005; 23 (Letter to the editor - in press).
15. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
16. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358: 121-2.
17. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. *Lancet*, 2001; 358: 98 - 104.
18. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

19. Doblaz A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (in press).
20. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
21. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.
22. Rabello A et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 2002; 35(2): 177-180.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da Notificação/petição que altera a bula | | | | Dados das alterações de Bula | | |
|-------------------------------|---------------|---------|--|---------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| | | | 07/02/2012 | 0108887/12-4 | Notificação de Alteração de bula – Memento terapêutico | NA | - | VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD INC DIL X 25 ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 AMP VD INC DIL X 25 ML |
| | | | 15/07/2010 | 602044105 | Alteração de texto de bula – adequação RDC 47/2009 | NA | Apresentações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Modo de Uso Posologia Cuidados de conservação | VP/VPS | PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD INC DIL X 25 ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 AMP VD INC DIL X 25 ML |