

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

**VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS E
HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)**

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

PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL+ SUSPENSÃO INJETÁVEL

**5 DOSES
10 DOSES**

BULA PROFISSIONALDE SAÚDE

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* B (conjugada)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* B (conjugada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável (Hib)+ Suspensão injetável (DTP)

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO INTRAMUSCULAR

APRESENTAÇÕES

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (DTP) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) – (Hib) é formada pela vacina adsorvida contra DTP e pela vacina conjugada contra Hib. É apresentada em frascos-ampola contendo 5 doses/frasco-ampola e 10 doses/frasco-ampola.

5 frascos - ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos - ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)

5 frascos - ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos - ampola 5,0mL componente DTP (10 doses)

10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos - ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)

USO PEDIÁTRICO

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina reconstituída (0,5mL) contém:

Vacina Hib:

No mínimo 10µg de polissacarídeo capsular purificado (PRRP) de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) conjugada com aproximadamente 30µg de toxóide tetânico.

Excipiente: Lactose

Vacina Adsorvida DTP:

Toxóide diftérico - suficiente para a indução de 2UI (Unidades Internacionais) de antitoxina em cobaia.

Toxóide tetânico - suficiente para a indução de 2UI de antitoxina em cobaia.

Vacina pertussis (coqueluche) - mínimo de 4UI de Dose Individual Humana.

Excipientes: hidróxido de alumínio, timerosal e solução fisiológica tamponada

II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A Vacina DTP e Hib consiste na combinação de duas vacinas: vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) – (Hib), conjugada com proteína tetânica, sob a forma de pó liofilizado, e vacina adsorvida Difteria, Tétano e Pertussis (DTP), sob a forma de suspensão injetável.

A vacina Hib é liofilizada, composta do polissacarídeo capsular poliribosil-ribitol fosfato (PRRP) purificado de Hib, covalentemente ligado ao toxóide tetânico. A vacina DTP é uma suspensão composta pelos toxóides diftérico e tetânico, obtidos pela inativação das respectivas toxinas pelo

formaldeído, combinados com a vacina pertussis, obtida a partir da bactéria *Bordetella pertussis* inativada pelo formaldeído, adsorvidos em gel de hidróxido de alumínio e adicionados de timerosal como conservante.

As vacinas conjugadas de polissacarídeos-proteínas fazem parte de uma nova classe de vacinas, planejadas para imunizar crianças contra doenças causadas por bactérias cuja virulência está ligada à presença de cápsula de polissacarídeos extracelulares. Isto inclui a cepa de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Estes conjugados foram avaliados em crianças e todos efetivamente elevaram a resposta dependente da célula T. Demonstrou-se clinicamente que as vacinas Hib são capazes de induzir imunidade de proteção nos grupos etários mais suscetíveis (isto é, crianças nos primeiros dois anos de vida).

Estudos realizados com a Vacina DTP e Hib, demonstraram alta imunogenicidade, com taxas de soroproteção equivalentes às da vacina de referência. As taxas de soroproteção anti-Hib (anti-PRP $\geq 0,15\text{mg/mL}$) foram de 98% após 2 doses e 100% após 3 doses desta vacina. A soroproteção com níveis elevados de anticorpos contra Hib ($\geq 1\mu\text{g/mL}$), indicativa de soroproteção a longo prazo, foi obtida em 83% dos casos após 2 doses e 98% após 3 doses. Após a administração de 3 doses, as taxas de soroproteção anti-*Bordetella pertussis* e anti-tétano obtidas foram de 100%, enquanto que a taxa de soroproteção anti-difteria foi de 98%. Para garantir a imunidade a médio e longo prazo, é necessário que seja feito o esquema completo de vacinação, incluindo reforço, conforme orientado pelo Programa Nacional de Imunizações (1).

A aplicação intramuscular da Vacina DTP e Hib estimula a produção dos respectivos anticorpos. Os reforços são feitos com a vacina DTP, de acordo com as normas do Programa Nacional de Imunizações/MS.

2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração em larga escala da Vacina DTP e Hib no Brasil e em vários países, causou drástica redução (cerca de 95%) na incidência das meningites por *Haemophilus influenzae* tipo B e em 20% das pneumonias causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B (1, 2). Tem sido observada também a manutenção de baixa incidência das outras doenças para as quais a vacina está indicada (2).

3 - INDICAÇÕES

A Vacina DTP e Hib é indicada para imunização ativa de crianças a partir de dois meses de idade contra difteria, tétano, coqueluche e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B.

4 - CONTRAINDICAÇÕES

A Vacina DTP e Hib está contraindicada para crianças que apresentaram reação anafilática sistêmica grave (hipotensão, choque, dificuldade respiratória) nas primeiras duas horas após a aplicação de dose anterior (3).

Devido à importância da imunização ativa contra o tétano e difteria, os indivíduos com história de reação anafilática à Vacina DTP e Hib, devem ser encaminhados a um especialista para verificar se têm alergia específica a estes componentes da vacina, de modo que a vacinação possa ser realizada com segurança utilizando a vacina dupla contra difteria e tétano infantil ou adulto, ou o toxóide tetânico (4).

Não devem ser administradas doses subseqüentes da vacina contra a coqueluche às crianças em que se manifestou encefalopatia nos sete primeiros dias após vacinação anterior, mesmo que a associação causal com a vacina não possa ser estabelecida. O esquema vacinal básico será completado com a vacina dupla contra difteria e tétano infantil (4).

As evidências científicas não sustentam uma relação causal entre a imunização que inclua o componente DTP e síndrome da morte súbita infantil, espasmos infantis, ou doença neurológica aguda que resulte em lesão neurológica permanente (4).

5 - MODO DE USAR

A Vacina DTP e Hib é apresentada como um pó liofilizado injetável branco homogêneo e uma suspensão injetável esbranquiçada e opalescente.

Deve ser usada seringa e agulha estéril para cada dose de vacina administrada.

Via de administração

A Vacina DTP e Hib deve ser administrada por VIA INTRAMUSCULAR.

Sob nenhuma circunstância deve ser administrada por via intravenosa.

Instruções para uso e reconstituição da Vacina

Reconstituir o pó liofilizado com o volume total da suspensão injetável. Juntar lentamente, com auxílio de seringa e agulha estéreis, o conteúdo do frasco-ampola do componente DTP ao frasco-ampola do componente Hib liofilizado e agitar suavemente sem deixar que forme espuma, de maneira a obter uma suspensão homogênea (até a completa dissolução do líofilo). Após a reconstituição, a suspensão deve permanecer esbranquiçada e opalescente.

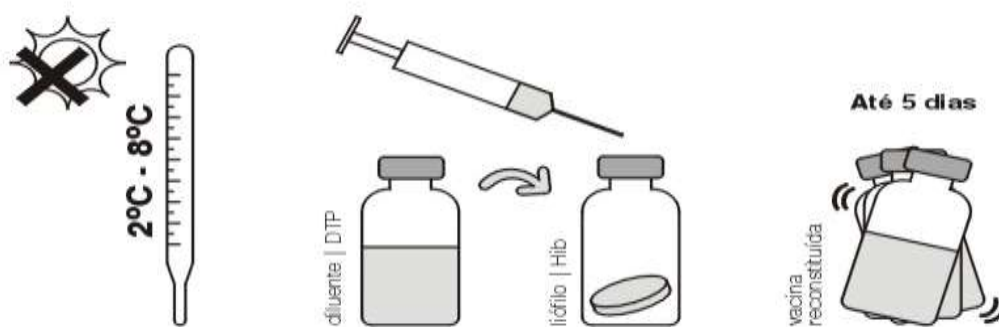
O componente DTP, a ser utilizado como diluente, e a vacina reconstituída, deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer material particulado e/ou variação dos aspectos físicos antes da administração. Descartar e comunicar ao laboratório produtor, caso alguma partícula seja observada.

Cuidados após a reconstituição

Após a reconstituição, o frasco-ampola deve ser mantido entre 2°C e 8°C ao abrigo da luz.

A SUSPENSÃO DA VACINA APÓS A RECONSTITUIÇÃO DEVE SER MANTIDA A TEMPERATURAS DE 2°C A 8°C.

APÓS A RECONSTITUIÇÃO, UTILIZAR A VACINA EM ATÉ 5 (CINCO) DIAS.



6 – POSOLOGIA

Uma dose equivalente a 0,5 mL da Vacina DTP e Hib deve ser administrada por via intramuscular, no vastolateral da coxa, aos 2, 4 e 6 meses de idade, com intervalo ideal entre as doses de 60 dias e mínimo de 30 dias. Doses de reforço poderão ser indicadas a critério das Autoridades de Saúde. Em crianças acima de dois anos de idade, pode ser utilizada a região deltóide, na face externa superior do braço.

7 - ADVERTÊNCIAS

Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados, devem estar prontamente disponíveis, caso ocorra um raro evento anafilático após a administração da vacina.

A administração da Vacina DTP e Hib deve ser adiada em crianças com quadro neurológico em atividade.

Nos casos em que, após uma dose prévia da Vacina DTP e Hib, a criança tenha apresentado convulsões (até 72h após a vacinação) e/ou eventos hipotônico-hiporresponsivos (até 48h após a vacinação), a vacina deve ser aplicada sob supervisão médica, em ambiente hospitalar, ou, de preferência, pode-se administrar separadamente, em locais de aplicação diferentes, as vacinas DTP acelular e contra Hib, também, sob supervisão médica.

Não se contraindica uma nova dose da Vacina DTP e Hib nos casos em que, até 48 horas após uma dose prévia desta vacina, a criança vacinada tenha apresentado febre superior a 39,5°C e/ou crise de choro intenso e incontrolável (com duração de mais de 3 horas). Nestas situações, procede-se normalmente a administração da Vacina DTP e Hib e recomenda-se o uso de analgésicos e antitérmicos profiláticos sob orientação médica.

O componente Hib não protege contra a doença causada por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra a meningite causada por outros microrganismos.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é considerada uma contraindicação para a administração da Vacina DTP e Hib. Entretanto, crianças com imunodeficiências congênicas ou adquiridas podem não ficar protegidas contra as doenças que a vacina evita.

A criança não está devidamente protegida contra difteria, tétano e coqueluche e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, enquanto o esquema de vacinação recomendado pelas Autoridades de Saúde não estiver completo. Como ocorre com qualquer vacina, a Vacina DTP e Hib pode não oferecer proteção a 100% dos indivíduos que a recebem.

8 - USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Não é recomendado o uso da Vacina DTP e Hib em pessoas com sete anos de idade ou mais.

9 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interações descritas para esta vacina.

10 - REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A adição do antígeno Hib à vacina contra DTP para aplicação em uma única injeção não implica em aumento significativo de reações adversas, sendo menor do que a soma das reações resultantes da aplicação separada e simultânea (5).

Em estudo clínico controlado com a Vacina DTP e Hib, sinais e sintomas foram ativamente monitorados e registrados após a administração da vacina. Foram registradas reações locais e sistêmicas, que em geral, não foram consideradas graves e nem aumentaram a frequência com as doses subsequentes. Entre as reações locais, as mais frequentemente relatadas dentro das primeiras 48 horas foram dor (36%) e rubor leve no local da injeção (34%), que desapareceram espontaneamente. Outros sintomas locais relatados foram edema leve (28%) e endurecimento no local da injeção. As reações sistêmicas relatadas dentro das primeiras 48 horas, foram leves e desapareceram espontaneamente. A reação mais relatada foi febre variando de 37,5 a 38,9 °C (39%), seguida de irritabilidade (34%), sonolência (21%), perda de apetite (9%), febre acima de 39 °C (1%) (1).

Também, podem ocorrer vômitos (6%) e choro prolongado e incontrolável (1%) (6).

Em estudo de vigilância ativa de eventos adversos após a aplicação da Vacina DTP e Hib em 21.064 crianças, observaram-se episódios hipotônico-hiporresponsivos (hipotonia, diminuição da resposta a estímulos e alteração da cor da pele - palidez ou cianose) na frequência de 1:1505 crianças vacinadas e convulsão febril ou afebril na frequência de 1:5266 crianças vacinadas. Não foram observados eventos graves em associação causal com a vacina (7).

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas têm sido relatadas raramente.

O componente pertussis pode ocasionar reações de menor ou maior gravidade como convulsões ou encefalopatia e episódios hipotônico-hiporresponsivos. Na eventualidade do surgimento de qualquer reação de natureza neurológica, a continuação de uso da vacina deve ser avaliada.

AS REAÇÕES ADVERSAS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADAS AO CENTRO DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

11 - SUPERDOSE

Não existem registros de casos de superdosagem com a Vacina DTP e Hib. Nesses casos, deve-se procurar orientação médica, devendo tal ocorrência ser notificada imediatamente ao centro de saúde e ao laboratório produtor.

12 - ARMAZENAGEM

A Vacina DTP e Hib deve ser armazenada sob refrigeração de 2°C a 8°C, protegida da luz. O prazo de validade do produto é de 24 (vinte e quatro) meses, a contar de sua data de fabricação. **NÃO PODE SER CONGELADA.**

III) DIZERES LEGAIS

Registro no MS Nº 1.1063.0121

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ Nº 3726

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Componente DTP

Fabricado por: Instituto Butantan

Envasado por: Fundação Oswaldo Cruz - Bio-Manguinhos

Componente Hib

Fabricado por: Fundação Oswaldo Cruz - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 - RJ

Tel.: 0800 0210 310

Indústria Brasileira

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

DISPENSÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:	26/10/2020
--	------------

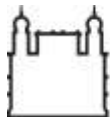
REFERÊNCIAS:

1. Clemens SAC, Azevedo T, Homma A. Feasibility of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2,4, and 6 months of age. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. mai-jun 2003; 36(3):321-330.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Série histórica de óbitos e casos de doenças de Notificação Compulsória no Brasil (1980-2005). [Acessado em 20 julho 2006]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/area.cfm?id_area=451.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação 1998;17-25.
4. American Academy of Pediatrics. [Pertussis (Whooping Cough)]. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:[511].
5. Decker MD, Edwards KM, Bogaerts HH. Combination Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines, 4th Edition. Philadelphia: Saunders 2004;825-861.
6. American Academy of Pediatrics. [Pertussis]. In: Peter G, eds. 1994 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1994:[362].

7. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, Silva MM, Perisse AR, Maia MLS, Homma A. Eventos Adversos Associados à Vacina contra DTP/Hib no Programa Nacional de Imunizações Brasileiro. Dados de arquivo, Bio-Manguinhos/Fiocruz e Ministério da Saúde; aprovado para apresentação no 11º Congresso Mundial de Saúde Pública -Rio de Janeiro, 21-25 de agosto de 2006.

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 ²¹	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
-	-	-	07/02/2012	-	Notificação de Alteração de bula – Memento terapêutico	-	-	VPS	-5 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 5,0mL componente DTP (10 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)
-	-	-	15/07/2010	601995/10-1	Alteração de texto de bula – adequação RDC 47/2009.	-	Apresentações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Modo de Uso Posologia Cuidados de conservação	VP/VPS	-5 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 5,0mL componente DTP (10 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)
-	-	-	26/09/2019	-	Notificação de Alteração de bula – Memento terapêutico	-	Identificação Apresentações Composição Características Farmacológicas Resultados de Eficácia Indicações Advertências	VP/VPS	-5 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 5,0mL componente DTP (10 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)
26/10/2020	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	-	-	-	-	REAÇÕES ADVERSAS - VigiMed (VPS)	VP/VPS	-5 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 5 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

BUL- PRF- VZDE-005		de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Alteração no número de telefone do SAC para 0800 (VP/VPS)		-10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 5,0mL componente DTP (10 doses) -10 frascos-ampola componente Hib liofilizado + 10 frascos-ampola 2,5mL componente DTP (5 doses)
--------------------------	--	--	--	--	--	--	---	--	---