



I) Identificação do medicamento  
**Vacina combinada contra hepatite A e B  
r-DNA inativada**

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES  
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

Suspensão injetável para administração intramuscular  
A Vacina contra HA e HB r-DNA inativada é uma vacina formulada pela combinação de bulks de preparações do vírus purificado e inativado da hepatite A (HA) e do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) purificado (geneticamente manipulado), separadamente adsorvidos em sais de alumínio. O HAV é propagado em células diplóides humanas MRC5. HBsAg é produzido por cultura, em um meio seletivo de células de levedura geneticamente manipuladas.

A Vacina contra HA e HB r-DNA atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde para fabricação de substâncias biológicas.

A Vacina contra HA e HB r-DNA é apresentada em 1 seringa contendo 1mL do produto.

Cada dose de 1,0mL da vacina contém não menos do que 720 Unidades ELISA de vírus HA inativado e 20µg de proteína recombinante HBsAg.

**Excipientes:** sais de alumínio, aminoácidos para injeções, formaldeído, sulfato de neomicina, 2-fenoxietanol, polissorbato 20, cloreto de sódio e água para injeções.

II) Informações ao paciente

**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

A vacina contra HA (hepatite A) e HB r-DNA (hepatite B) é utilizada na prevenção das hepatites A e B. Ou seja, a vacina estimula o organismo a produzir defesas contra os agentes causadores destas doenças, prevenindo-as no futuro. A vacina se destina a prevenção e não ao tratamento.

**POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

A Vacina contra HA e HB r-DNA é indicada para prevenção das hepatites A e B.

**RISCOS DO MEDICAMENTO  
CONTRA-INDICAÇÕES**

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser administrada em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, ou em indivíduos que apresentaram sinais de hipersensibilidade (alergia) após administração anterior da Vacina contra HA e HB r-DNA ou das vacinas monovalentes contra a hepatite A e hepatite B.

**ADVERTÊNCIAS**

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

**PRECAUÇÕES**

Assim como em outras vacinas, a administração da Vacina contra HA e HB r-DNA deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, no entanto, não representa contra-indicação.

A vacina não prevenirá a doença causada por outros agentes como hepatite C, hepatite E e outros patógenos conhecidos por infectar o fígado.

Assim como para todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico e a supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis em caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**  
É improvável que a vacina produza efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

**Gravidez e lactação**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A Vacina contra HA e HB r-DNA pode ser administrada ao mesmo tempo que as vacinas contra a difteria, tétano, pertussis acelular, poliomielite (vírus inativado), *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV/Hib) ou contra o sarampo-caxumba-rubéola, no segundo ano de vida. Para isso, devem ser usados diferentes seringas e locais de injeção.

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento ou vacina.**

**Não use este medicamento sem o conhecimento do médico, pode ser perigoso para sua saúde.**

**COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**ASPECTO FÍSICO**

Durante a armazenagem, um depósito branco fino, e uma camada superior límpida e incolor, podem ser observadas. A vacina deve ser bem agitada, a fim de obter-se uma suspensão branca, levemente opaca e deve ser visualmente inspecionada antes da administração, para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Caso um destes venha a ser observado, descartar a vacina.

**Modo de uso**

A Vacina contra HA e HB r-DNA deve ser administrada por via intramuscular, na região deltoide do braço em adultos e crianças mais velhas. A aplicação pode ser feita na parte ântero lateral da coxa em bebês.

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

**POSOLOGIA**

**Dose**

Uma dose de 1,0 mL da Vacina contra HA e HB r-DNA é recomendada para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre as doses e a duração do tratamento.**

As reações gerais em crianças e adolescentes, mais comumente relatadas são: cansaço, dor de cabeça, irritabilidade/agitação, febre, sonolência, perda de apetite e sintomas gastrintestinais.

**O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA VACINA DE UMA VEZ SÓ?**  
Não existem registros de casos de uso de grande quantidade desta vacina.

**ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**  
A Vacina contra HA e HB r-DNA deve ser armazenada entre +2°C e +8°C e protegida da luz. **Não congele;** descartar se a vacina tiver sido congelada.

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

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde  
**PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: vacinas contra a hepatite, Código ATC J07BC.

A Vacina contra HA e HB r-DNA confere imunidade contra infecção por HAV e HBV, induzindo anticorpos específicos anti-VHA e anti-HBs.

**RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudos clínicos envolvendo indivíduos com 1 a 15 anos de idade, as taxas de soropositividade para anticorpos anti-VHA foram de 99,1% um mês após a primeira dose, e 100% após a segunda dose, administrada no 6º mês (ou seja, mês 7). As taxas de soropositividade para anticorpos anti-HBs foram 74,2% um mês depois da primeira dose, e 100% após a segunda dose, administrada no 6º mês (ou seja, mês 7). As taxas de soroproteção para anti-HBs (títulos  $\geq 10$  mIU/mL) nesses pontos de tempo foram 37,4% e 98,2%, respectivamente.

Quando a segunda dose foi administrada no mês 12, as taxas de soropositividade para anti-HAV foram 99,0%, e as taxas de soropositividade para anti-HBs foram 99,0% no mês 13, com taxas de soroproteção de 97,0%.

Em um estudo comparativo conduzido em adolescentes (usando-se o esquema de 2 doses) versus um esquema alternativo, consistindo de 3 doses da vacina combinada, contendo 360 Unidades ELISA de vírus HA inativado e 10 µg de HBsAg em um volume de dose de 0,5 mL, as taxas de soroproteção para anti-HBs nos pontos de tempo intermediários antes da 2ª dose da Vacina contra HA e HB r-DNA foram mais baixas, em comparação com aquelas obtidas com o esquema alternativo consistindo de 3 doses, mas a não-inferioridade foi demonstrada após a conclusão do esquema (mês 7).

Os anticorpos anti-HAV e anti-HBs demonstraram persistência por pelo menos 24 meses após o início de um esquema de 0, 6 meses da Vacina contra HA e HB r-DNA. As taxas de soropositividade foram de 100% e 94,2%, respectivamente, para anticorpos anti-HAV e anti-HBs no mês 24. A taxa de soroproteção para anti-HBs neste ponto de tempo foi de 93,3%. Nesse estudo, a resposta imune para ambos os antígenos foi comparável àquela observada após um esquema de 3 doses da vacina combinada, contendo 360 Unidades ELISA de vírus inativado da hepatite A e 10 µg de antígeno de superfície da hepatite B recombinante, em um volume de dose de 0,5 mL.

A persistência dos anticorpos anti-HAV e anti-HBs no mês 24 demonstrou ser similar após um esquema de 0, 6 meses ou um esquema de 0, 12 meses.

Em adultos com idades a partir de 16 anos, que receberam um esquema de três doses da Vacina contra HA e HB r-DNA, a proteção contra a hepatite A e a hepatite B desenvolve-se dentro de um período de 2-4 semanas. Nos estudos clínicos, os anticorpos humorais específicos contra a hepatite A foram observados em aproximadamente 94% dos adultos, um mês após a primeira dose, e em 100% um mês após a terceira dose (isto é, mês 7). Os anticorpos humorais específicos contra a hepatite B foram observados em 70% dos adultos após a primeira dose, e em aproximadamente 99% após a terceira dose.

Para uso em circunstâncias excepcionais em adultos, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias, além de uma quarta dose no 12º mês, resulta em níveis de soroproteção de anticorpos anti-HBv em 82% e 85% dos vacinados, respectivamente, na 1ª e 5ª semanas após a terceira dose. Um mês após a quarta dose, todos os vacinados demonstraram níveis de soroproteção de anticorpos. As taxas de soropositividade para anticorpos anti-HAV foram 100% e 99,5% na 1ª e 5ª semanas, respectivamente, após a terceira dose, e atingiram 100% um mês após a quarta dose.

Em dois estudos clínicos de longa duração conduzidos em adultos, a persistência dos anticorpos anti-HAV e anti-HBs foi comprovada até 60 meses após o início de um ciclo de vacinação primária com a Vacina contra HA e HB r-DNA na maioria dos vacinados. A cinética de declínio de anticorpos anti-HAV e anti-HBs demonstrou ser similar àquela observada com as vacinas monovalentes.

**INDICAÇÕES**

A Vacina contra HA e HB r-DNA é indicada para uso em adultos e crianças não imunes, a partir de 1 ano de idade, que estão em risco de contrair infecção pelos vírus da hepatite A e hepatite B.

**CONTRA INDICAÇÕES**

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser administrada em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, ou em indivíduos que apresentaram sinais de hipersensibilidade após administração prévia da Vacina contra HA e HB r-DNA ou das vacinas monovalentes contra a hepatite A ou hepatite B.

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

A Vacina contra HA e HB r-DNA deve ser administrada por via intramuscular, na região deltoide do braço em adultos e crianças mais velhas. A aplicação pode ser feita na parte ântero lateral da coxa em bebês. Uma vez que a injeção intradérmica ou a administração

para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Caso um destes venha a ser observado, descartar a vacina.

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

#### POSOLOGIA

##### Dose

Uma dose de 1,0 mL da Vacina contra HA e HB r-DNA é recomendada para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade.

Esquema primário de vacinação

*Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade:*

O ciclo primário padrão de vacinação com a Vacina contra HA e HB r-DNA consiste de três doses: a primeira administrada na data escolhida, a segunda um mês depois e a terceira seis meses após a primeira dose.

Em circunstâncias excepcionais em adultos, quando uma viagem estiver prevista dentro de um prazo de um mês ou mais após o início do ciclo de vacinação, e não houver tempo suficiente para que um esquema padrão de 0, 1 e 6 meses seja concluído, um esquema de 0, 7 e 21 dias, pode ser usado. Quando este esquema for aplicado, uma quarta dose é recomendada 12 meses após a primeira dose.

*Crianças de 1 a 15 anos de idade:*

O ciclo primário padrão de vacinação com a Vacina contra HA e HB r-DNA consiste de duas doses: a primeira é administrada na data escolhida e a segunda entre seis e doze meses após a primeira dose. Como a proteção contra a hepatite B não será obtida em todos os vacinados até depois da segunda dose, é importante que a segunda dose seja administrada, para assegurar a proteção contra a hepatite B.

O esquema recomendado deve ser seguido. Uma vez iniciado, o ciclo primário de vacinação deve ser concluído com a mesma vacina.

##### Dose de reforço

Os dados de persistência de anticorpos a longo prazo após a imunização com a Vacina contra HA e HB r-DNA em adultos, em um esquema de 0, 1 e 6 meses estão disponíveis para até 60 meses após a vacinação. Os títulos de anticorpos anti-HBs e anti-HAV observados após um ciclo primário de vacinação com a vacina combinada estão na mesma faixa observada após a imunização com as vacinas monovalentes. A cinética de declínio de anticorpos também é similar. Portanto, a orientação geral para vacinação de reforço pode ser extraída da experiência com as vacinas monovalentes.

##### Hepatite B

A necessidade de uma dose de reforço da vacina contra a hepatite B, em indivíduos sadios que receberam um ciclo completo de vacinação primária, não foi estabelecida. No entanto, alguns programas de vacinação oficiais atualmente incluem uma recomendação para uma dose de reforço da vacina contra a hepatite B, que deve ser respeitada.

Para alguns indivíduos ou pacientes expostos ao HBV (ex: pacientes submetidos a hemodiálise ou imunocomprometidos), deve-se considerar a imunização preventiva, para assegurar um nível de anticorpos de proteção  $\geq$  10 UI/litro.

##### Hepatite A

Ainda não se estabeleceu inteiramente se os indivíduos imunocompetentes que responderam à imunização contra a hepatite A precisarão de doses de reforço, já que a proteção, na ausência de anticorpos detectáveis, pode ser assegurada pela memória imunológica. As orientações para o reforço baseiam-se na pressuposição de que os anticorpos são necessários para a proteção. Prevê-se que os anticorpos anti-HAV persistam por pelo menos 10 anos. Em situações nas quais uma dose de reforço das vacinas contra a hepatite A e a hepatite B for necessária, a Vacina contra HA e HB r-DNA pode ser administrada. Como alternativa, os indivíduos que receberam imunização primária com Vacina contra HA e HB r-DNA podem receber uma dose de reforço das vacinas monovalentes.

##### ADVERTÊNCIAS

Assim como em outras vacinas, a administração da vacina contra HA e HB r-DNA deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave.

A vacina não prevenirá a infecção causada por outros agentes, como hepatite C e hepatite E, e outros patógenos conhecidos por infectar o fígado.

A Vacina contra HA e HB r-DNA não é recomendada para profilaxia após a exposição (ex: ferimento por agulha).

Assim como para todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis em caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

**ATENÇÃO:** É possível que certos indivíduos estejam no período de incubação de uma infecção por hepatite A ou hepatite B na ocasião da vacinação. Não se sabe se a Vacina contra HA e HB r-DNA prevenirá a hepatite A e hepatite B nestes casos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

É improvável que a vacina produza efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

##### Gravidez e lactação:

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Dados adequados em seres humanos sobre o uso durante a gravidez e lactação, e estudos adequados de reprodução em animais não estão disponíveis. No entanto, assim como para todas as vacinas inativadas, não se prevê que prejudique o feto. A Vacina contra HA e HB r-DNA deve ser usada com cautela em mulheres que estão amamentando e só deve ser usada durante a gravidez quando houver um risco evidente de infecção por hepatite A e hepatite B.

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

Uso em crianças e idosos:

Devem ser observadas as mesmas precauções para adultos.

Grupos de risco:

A vacina não foi testada em pacientes com imunidade

B foram administradas concomitantemente com imunoglobulinas específicas, não foi observada nenhuma influência sobre a soroconversão, embora isso possa resultar em títulos mais baixos de anticorpos.

Estudos clínicos demonstraram que a Vacina contra HA e HB r-DNA pode ser administrada concomitantemente com as vacinas contra difteria, tétano, pertussis acelular, poliomielite (vírus inativado), *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV/ Hib) ou contra o sarampo-caxumba-rubéola, no segundo ano de vida. Nesses estudos, as vacinas injetáveis foram administradas em locais diferentes de injeção.

Embora a administração concomitante da

Vacina contra HA e HB r-DNA com outras vacinas não tenha sido especificamente estudada, prevê-se que, se forem usadas seringas diferentes e outros locais de injeção, nenhuma interação será observada. Pode-se esperar que, em pacientes recebendo tratamento imunossupressor ou pacientes com imunodeficiência, uma resposta adequada possa não ser atingida.

A Vacina contra HA e HB r-DNA não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

##### REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

##### ESTUDOS CLÍNICOS

##### Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

Em estudos clínicos controlados, os eventos adversos relatados com mais frequência foram reações no local da injeção, incluindo dor, rubor e endurecimento.

As reações gerais que podem ocorrer em associação temporal com a vacinação com a Vacina contra HA e HB r-DNA incluem:

##### Corpo em geral

*Muito comuns:* fadiga;

*Comuns:* cefaléia, mal-estar;

*Incomuns:* febre.

##### Sistema Gastrointestinal

*Comuns:* náusea;

*Incomuns:* vômito.

Em um estudo comparativo, observou-se que a frequência de eventos adversos solicitados após a administração da Vacina contra HA e HB r-DNA não é diferente da frequência de eventos adversos solicitados após a administração das vacinas monovalentes.

##### Crianças de 1 a 15 anos de idade, inclusive

Em estudos clínicos controlados, os eventos adversos relatados com mais frequência foram reações no local da injeção, incluindo dor rubor e endurecimento.

As reações gerais solicitadas em estudos clínicos controlados, que podem ocorrer em relação temporal com a vacinação com a Vacina contra HA e HB r-DNA em crianças e adolescentes, incluem:

##### Corpo em geral

*Muito comuns:* fadiga, cefaléia, irritabilidade/agitação;

*Comuns:* febre.

##### Sistema Nervoso Central e Periférico

*Comuns:* sonolência;

##### Sistema Gastrointestinal

*Muito comuns:* perda de apetite;

*Comuns:* sintomas gastrointestinais.

Em um estudo comparativo, observou-se que a porcentagem de indivíduos relatando eventos adversos solicitados, após um ciclo primário de vacinação com a Vacina contra HA e HB r-DNA foi similar àquela observada com a vacina combinada contendo 360 unidades ELISA de vírus HA inativado e 10µg de HBsAg em uma dose de 0,5 mL.

##### VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Durante a vigilância pós-comercialização com a vacina combinada em um esquema de três doses, contendo 360 unidades ELISA de vírus HA inativado e 10µg de HBsAg em uma dose de 0,5 mL (recomendada para crianças a partir de 1 ano até 15 anos de idade, inclusive), ou 720 unidades ELISA de vírus HA inativado e 20µg de HBsAg em uma dose de 1 mL (recomendada a partir de 16 anos de idade), os seguintes eventos adversos com relação temporal com a vacinação foram relatados:

##### Corpo como um todo

*Muito raros:* sintomas semelhantes à gripe (febre, calafrios, cefaléia, mialgia, artralgia), fadiga, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e anafilatóides, e síndrome semelhante à Doença do Soro.

##### Cardiovasculares Gerais

*Muito raros:* síncope, hipotensão.

##### Sistema Nervoso Central e Periférico

*Muito raros:* vertigem, parestesia.

##### Sistema Gastrointestinal

*Muito raros:* náusea, vômito, diminuição do apetite, diarreia, dor abdominal.

##### Fígado e Sistema Biliar

*Muito raros:* testes anormais da função hepática.

##### Distúrbios Neurológicos

*Muito raros:* convulsões.

##### Plaquetas, Sangramento e Coagulação

*Muito raros:* trombocitopenia, púrpura trombocitopênica.

##### Pele e Anexos

*Muito raros:* erupção cutânea, prurido, urticária.

##### Glóbulos Brancos e Sistema Reticuloendotelial

*Muito raros:* linfadenopatia.

Após o extenso uso das vacinas monovalentes contra a hepatite A e/ou hepatite B, os seguintes eventos indesejáveis também foram relatados em associação temporal com a vacinação:

##### Sistema Nervoso Central e Periférico

*Muito raros:* casos de distúrbios neurológicos periféricos e/ou centrais, e podem incluir esclerose múltipla, neurite óptica, mielite, paralisia facial, polineurite, como a síndrome de Guillain-Barré (com paralisia ascendente), meningite, encefalite, encefalopatia.

##### Pele e Anexos

*Muito raros:* eritema exsudativo multiforme.

##### Vasculares Extracardíacos

*Muito raros:* vasculite.

##### SUPERDOSE

Não existem registros de casos de superdosagem com a Vacina contra HA e HB r-DNA.

##### ARMAZENAGEM

A Vacina contra HA e HB r-DNA deve ser armazenada entre +2°C e +8°C e protegida da luz. Não congele; descartar se a vacina tiver sido congelada.

##### IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e data de validade:

vide cartucho.