

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



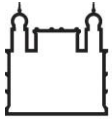
Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)

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

PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE

5 DOSES



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina febre amarela (atenuada)

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

Frasco-ampola de vidro incolor com 5 doses + ampola com 2,5mL de diluente
Acondicionado em cartucho contendo 10 ou 50 frascos-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

No mínimo de 1000 UI 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 e gelatina bovina hidrolisada.

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⁾.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** é uma vacina de vírus vivo atenuado, cepa 17DD, obtida por atenuação 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, apresentação de antígenos virais ao sistema imune, e 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).

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 ⁽¹⁾ na grande maioria dos vacinados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

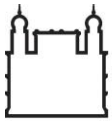
Este medicamento é contraindicado para menores 6 meses de idade.

- Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade, devido ao risco de meningoencefalite.
- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade).
- Uso de terapias imunossupressoras, como corticoides em doses acima de 2mg/kg/dia em crianças e 20 mg/dia em adultos de prednisona ou equivalente, por 14 dias ou mais, quimioterapia, radioterapia, pulsoterapia com metilprednisolona.
- Pessoas em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infliximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquimumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história progressiva de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timentomia).
- Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com neoplasia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

A vacinação em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da **vacina febre amarela (atenuada)** (ovo de galinha ou gelatina) somente deverá ser realizada após avaliação médica. Nestes casos, caso seja indicada a vacinação, a mesma deve ser feita em ambiente hospitalar.



A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico. A contagem de células CD4 e carga viral devem ser avaliadas pelo médico antes da vacinação.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes tem maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. Estas pessoas não devem ser vacinadas antes de avaliação médica.

Pacientes transplantados de medula óssea devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

Pessoas com histórico familiar próximo (pais, irmãos, filhos) de eventos adversos graves após a vacina febre amarela (atenuada) devem ter o risco/benefício da vacinação avaliado pelo médico.

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⁽⁹⁾. Em nutrizes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar à mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e mantê-lo congelado por 28 dias, em freezer ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 10 dias após a vacinação. Caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano⁽³⁸⁾.

Categoria de gravidez: C. Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso pediátrico

A vacina não é recomendada para crianças entre 6 meses e 8 meses e 29 dias de idade, a não ser em circunstâncias específicas e de acordo com recomendação expressa das autoridades de saúde.

Uso em adultos e idosos

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

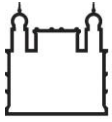
Uso em imunossuprimidos

Ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES

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 em lactentes menores de 2 anos com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta, com menor imunidade à vacina febre amarela e aos componentes caxumba e rubéola da vacina tríplice viral ⁽¹²⁾.

As vacinas injetáveis de vírus vivos 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°C 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°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 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 (0,5 mL) por via subcutânea a partir dos 9 (nove) meses de idade.

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.

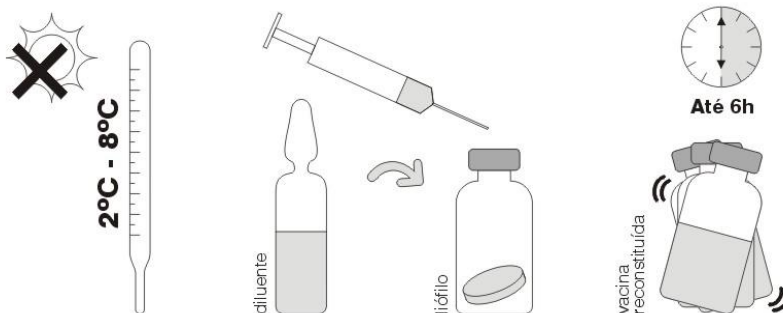
- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.

- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2°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, 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 febre amarela** por via de administração não recomendada.

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

- No mínimo de 1000 UI 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

As informações de eventos adversos foram retiradas de estudos clínicos e experiências pós-comercialização disponíveis. A vacina febre amarela (atenuada) é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaleia, mialgia e febre.

As reações adversas reportadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns	>1/10
Comuns	> 1/100 e <1/10
Incomuns	> 1/1000 e < 1/100

Raras	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reação muito comum (> 1/10): mialgia, cefaleia.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): náuseas, febre, febre > 38°C, eritema, dor no local da aplicação.

Reação muito rara (≤ 1/10.000): reação de hipersensibilidade, reação anafilática, doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela e doença neurológica associada a vacina febre amarela

Doença Viscerotrópica aguda (DVA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença viscerotrópica é um evento muito raro, causado pela disseminação do vírus vacinal da febre amarela, em geral, na primeira semana após a vacinação, podendo levar à choque, falência múltipla de órgãos e apresentando uma alta letalidade. Há relatos de doença viscerotrópica 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 a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela, não apresentavam problemas na produção, controle de qualidade ou ocorrência de mutações do vírus vacinal, que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que este evento se deva a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos ^(2, 17, 23, 24).

Em um estudo de vigilância pós-comercialização, no período de 1999-2009, no Brasil, foi encontrada uma incidência de 0,019 casos de DVA-VFA por 100.000 doses aplicadas ⁽³³⁾.

Doença neurológica aguda (DNA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA pode surgir de uma a quatro semanas após a vacinação e, em geral, tem bom prognóstico. As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o cérebro e as meninges (membrana que envolve cérebro) e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB) ⁽¹³⁾.

Um estudo de vigilância pós-comercialização mostrou uma incidência de DNA-VFA no Brasil, no período de 2007 a 2012, variando de 0,2 a 0,9 casos por 100.000 doses aplicadas ⁽³²⁾.

Reações de Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer após a vacinação e são muito raras. As reações anafiláticas são também muito raras e podem ser atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina.

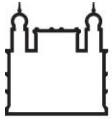
Reações adversas relatadas no período de Pós-Comercialização:

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos foram relatados na fase de pós-comercialização da **vacina febre amarela (atenuada)**, mas não tiveram associação causal comprovada com a vacina. Estes eventos foram relatados raramente, mas as taxas de incidência exatas não podem ser calculadas, e suas frequências são reportadas como desconhecidas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: exantema, prurido generalizado, rash máculo-papular, petéquias, abscesso, celulite.

Distúrbios do sistema conjuntivo e musculoesquelético: artralgia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: paralisia facial, convulsão febril, convulsão afebril, trombose cerebral, síncope, agitação psicomotora, hipotonia, letargia, ataxia.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Distúrbios renais e urinária: disúria.

Distúrbios respiratórias, torácicas e mediastinais: tosse seca, rinorreia, coriza, dor de garganta.

Distúrbios do sangue ou sistema linfático: linfonomegalia, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de ativação macrofágica.

Distúrbios cardíacos: cianose, taquicardia.

Distúrbios oculares: visão turva, edema ocular, coceira ocular, vermelhidão nos olhos.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia

Distúrbios gerais e relacionadas ao local de aplicação: fadiga, letargia, palidez.

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, cefaleia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

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

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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose até 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave ^(30,31).

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0002

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

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil – CEP: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

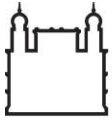
SAC: 0800 021 0310

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correa Francfort, N° 88 - Embu das Artes/SP



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

CEP: 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

e/ou

Fundação Oswaldo Cruz/Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos
Manguinhos – Rio de Janeiro

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

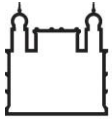


ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:	08/02/2024
---	------------

IV) REFERENCIAS

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. Nascimento Silva JR, **Camacho LAB**, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia MLS, Yamamura AMY, Martins RM, Leal MLF, Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; **29**:6327-6334.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3^a ed. Brasília, 2014.
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.

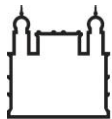
17. Whittenbury A., G. Ramirez, H. Hernández, A. M. Roper, S. Waterman, M. Ticona, M. Brinton, J. Uchuya, M. Gershman, W. Toledo, E. Staples, C. Campos, M. Martinez, G. J. Chang, C. Cabezas, R. Lanciotti, S. Zaki, J. M. Montgomery, T. Monath, E. Hayes. 2009. Viscerotropic disease following yellow fever 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.
31. CARNEIRO, Marcelo; LARA, Beanir da Silva; SCHIMIDT, Betina and GAIS, Ledian. Overdose of yellow fever vaccine in the Southern region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2011, vol.44, n.2, pp.252-253.



32. Martins Rde M, Pavão AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, Fernandes AR, Sato HK, de Figueiredo PM, von Doellinger Vdos R0, Leal Mda L1, Homma A2, Maia Mde L Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676-82.
33. Martins Rde Menezes et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil *Procedia in Vaccinology* 2 (2010) 178–183
34. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*, 2014; 32:4977–4984.
35. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. WHO Technical Report series, N° 978 Annex 5, 2013
36. Nota Técnica Conjunta sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM). Janeiro 2018. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-fa-reumato-sbr-sbim-sbi-sbmt-180131.pdf>. Acesso em 26/04/2018
37. Staples JE Monath TP, Gershman MD, Barret ADT. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 7th Edition. China, Saunders, 2018, p. 1251.
38. Nota Informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST – Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Abril 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>.
39. Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR – Nota técnica febre amarela 2 – Atualização. Abril 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/sbr-nota-tecnica-febre-amarela-2-atualizacao/>
40. Febre Amarela – Guia para Profissionais de Saúde. 1ª edição, Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>

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



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

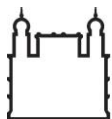
Fundação Oswaldo Cruz



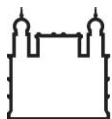
Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

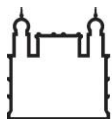
24/09/2015	0853133151	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					APRESENTAÇÃOES (retirada da apresentação: Frasco-ampola de vidro âmbar com 10 doses + ampola com 5,0mL de diluente) 1. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 AMP VD 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	1385496168	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



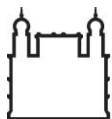
14/11/2017	2204887171	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração na presente bula referente à apresentação de 5 doses.	NA	NA
20/07/2018	0582392187	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração na presente bula. A alteração ocorreu somente na bula que possui Libbs e Bio-Manguinhos como fabricantes, devido à inclusão da Libbs como local de fabricação	NA	NA



04/09/2019	2111051194	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2019	1972864/19-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	02/09/2019	III) DIZERES LEGAIS	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
10/09/2019	2139904192	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2019	1972864/19-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	02/09/2019	Não houve alteração na bula 5 doses. Apenas atualização de versão de código interno nas bulas de 10 e 50 doses.	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



06/12/2019	3375809193	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2018	1115368/18-7	10279 – Alteração de texto de bula	05/12/2019	FORMA FARMACÊUTICA COMPOSIÇÃO 2. RESULTADO DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	PO LIOF INJ CT 10 FA VD AMB X 10 DOS + BL 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 PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 FR DIL X 25ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 FR DIL X 25ML
------------	------------	---	------------	--------------	---------------------------------------	------------	---	--------	--

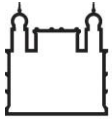


Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

08/08/2022	4522162227	10456 PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração do conteúdo na bula 5 doses, apenas organização do item Dizeres Legais	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
08/02/2024		10456 PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2022	2723796226	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	05/02/2024	COMPOSIÇÃO 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS 10 DOSES + BL 10 AMP VD TRANS 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



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



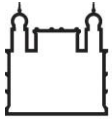
Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

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 para suspensão injetável + diluente

APRESENTAÇÕES

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

No mínimo de 1000UI 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 e gelatina bovina hidrolisada.

Diluente:

Água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

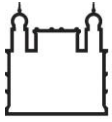
A **vacina febre amarela (atenuada)** é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivírus*. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam.

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⁾.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **vacina febre amarela (atenuada)** é uma vacina de vírus vivo atenuado, cepa 17DD, obtida por atenuação 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, apresentação de antígenos virais ao sistema imune e 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).

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 ⁽¹⁾ na grande maioria dos vacinados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para menores 6 meses de idade.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade, devido ao risco de meningoencefalite.

- Imunodeficiência congênita ou secundária por doença (neoplasias, AIDS e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade).
- Uso de terapias imunossupressoras, como corticoides em doses acima de 2mg/kg/dia em crianças e 20 mg/dia em adultos de prednisona ou equivalente, por 14 dias ou mais, quimioterapia, radioterapia, pulsoterapia com metilprednisolona.
- Pessoas em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infliximabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquimumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5 como maraviroc).
- Pessoas com história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timentomia).
- Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com neoplasia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

A vacinação em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da **vacina febre amarela (atenuada)** (ovo de galinha ou gelatina) somente deverá ser realizada após avaliação médica. Nestes casos, caso seja indicada a vacinação, a mesma deve ser feita em ambiente hospitalar.

A **vacina febre amarela (atenuada)** não é contraindicada em pacientes infectados com HIV, desde que sejam assintomáticos, ou a critério médico. A contagem de células CD4 e carga viral devem ser avaliadas pelo médico antes da vacinação.

Há indicações de que pessoas portadoras de doenças autoimunes tem maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela (atenuada)**. Estas pessoas não devem ser vacinadas antes de avaliação médica

Pacientes transplantados de medula óssea devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

Pessoas com histórico familiar próximo (pais, irmãos, filhos) de eventos adversos graves após a **vacina febre amarela (atenuada)** devem ter o risco/benefício da vacinação avaliado pelo médico

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 ⁽⁹⁾.

Em nutrízes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar à mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e mantê-lo congelado por 28 dias, em freezer ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 10 dias após a vacinação. Caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano ⁽³⁸⁾.

Categoria de gravidez: C. Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso pediátrico

A vacina não é recomendada para crianças entre 6 meses e 8 meses e 29 dias de idade, a não ser em circunstâncias específicas e de acordo com recomendação expressa das autoridades de saúde.

Uso em adultos e idosos

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

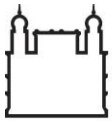
Uso em imunossuprimidos

Ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES

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 em lactentes menores de 2 anos com a vacina tríplice viral resulta em interferência na resposta, com menor imunidade à vacina febre amarela e aos componentes caxumba e rubéola da vacina tríplice viral ⁽¹²⁾.

As vacinas injetáveis de vírus vivos 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°C 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°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 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 (0,5 mL) por via subcutânea a partir dos 9 (nove) meses de idade.

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.

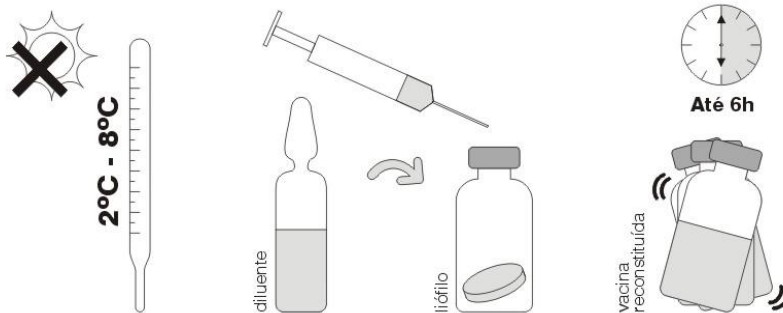
- A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor.

- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2°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, 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 febre amarela** por via de administração não recomendada.

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

- No mínimo de 1000UI 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

As informações de eventos adversos foram retiradas de estudos clínicos e experiências pós-comercialização disponíveis. A vacina febre amarela (atenuada) é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. Os sintomas gerais relatados do 3º ao 10º dia são leves e desaparecem espontaneamente. Estes incluem: cefaleia, mialgia e febre.

As reações adversas reportadas são listadas abaixo de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns	>1/10
Comuns	> 1/100 e <1/10
Incomuns	> 1/1000 e < 1/100

Raras	$> 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$

Reação muito comum ($> 1/10$): mialgia, cefaleia.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): náuseas, febre, febre $> 38^{\circ}\text{C}$, eritema, dor no local da aplicação.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): reação de hipersensibilidade, reação anafilática, doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela e doença neurológica associada a vacina febre amarela

Doença Viscerotrópica Aguda (DVA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença viscerotrópica é um evento muito raro, causado pela disseminação do vírus vacinal da febre amarela, em geral, na primeira semana após a vacinação, podendo levar à choque, falência múltipla de órgãos e apresentando uma alta letalidade. Há relatos de doença viscerotrópica 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 a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela, não apresentavam problemas na produção, controle de qualidade ou ocorrência de mutações do vírus vacinal, que pudessem explicar tais eventos. Admite-se que este evento se deva a fatores de suscetibilidade individual, ainda desconhecidos^(2, 17, 23, 24).

Em um estudo de vigilância pós-comercialização, no período de 1999-2009, no Brasil, foi encontrada uma incidência de 0,019 casos de DVA-VFA por 100.000 doses aplicadas⁽³³⁾.

Doença neurológica aguda (DNA) associada à vacina febre amarela (VFA):

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA pode surgir de uma a quatro semanas após a vacinação e, em geral, tem bom prognóstico. As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o cérebro e as meninges (membrana que envolve cérebro) e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB)⁽¹³⁾.

Um estudo de vigilância pós-comercialização mostrou uma incidência de DNA-VFA no Brasil, no período de 2007 a 2012, variando de 0,2 a 0,9 casos por 100.000 doses aplicadas⁽³²⁾.

Reações de Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer após a vacinação e são muito raras. As reações anafiláticas são também muito raras e podem ser atribuídas às proteínas do ovo, ou a outros componentes da vacina, como a gelatina.

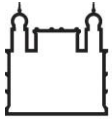
Reações adversas relatadas no período de Pós-Comercialização:

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos foram relatados na fase de pós-comercialização da **vacina febre amarela (atenuada)**, mas não tiveram associação causal comprovada com a vacina. Estes eventos foram relatados raramente, mas as taxas de incidência exatas não podem ser calculadas, e suas frequências são reportadas como desconhecidas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: exantema, prurido generalizado, rash máculo-papular, petéquias, abscesso, celulite.

Distúrbios do sistema conjuntivo e musculoesquelético: artralgia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: paralisia facial, convulsão febril, convulsão afebril, trombose cerebral, síncope, agitação psicomotora, hipotonia, letargia, ataxia.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Distúrbios renais e urinária: disúria.

Distúrbios respiratórias, torácicas e mediastinais: tosse seca, rinorreia, coriza, dor de garganta.

Distúrbios do sangue ou sistema linfático: linfonomegalia, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de ativação macrofágica.

Distúrbios cardíacas: cianose, taquicardia.

Distúrbios oculares: visão turva, edema ocular, coceira ocular, vermelhidão nos olhos.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia.

Distúrbios gerais e relacionadas ao local de aplicação: fadiga, letargia, palidez.

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, cefaleia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias.

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

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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, , disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A administração acidental de dose até 25 vezes mais concentrada não resultou em evento adverso grave ^(30, 31).

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0002

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

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

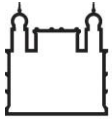
Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro - RJ

CEP: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

Indústria Brasileira



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

Fabricado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

e/ou

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Manguinhos – Rio de Janeiro - RJ

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:	08/02/2024
---	-------------------

IV) REFERENCIAS

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.

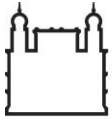
7. Galler R., P. R. Post, C. N. D. Santos, I. I. Ferreira. 1998. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine.* 16:1024-1028.

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. Nascimento Silva JR, **Camacho LAB**, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia MLS, Yamamura AMY, Martins RM, Leal MLF, Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; 29:6327-6334.
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.
31. CARNEIRO, Marcelo; LARA, Beanir da Silva; SCHIMIDT, Betina and GAIS, Lediana. Overdose of yellow fever vaccine in the Southern region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2011, vol.44, n.2, pp.252-253.
32. Martins Rde M, Pavão AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, Fernandes AR, Sato HK, de Figueiredo PM, von Doellinger Vdos R0, Leal Mda L1, Homma A2, Maia Mde L Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014 Nov 20;32(49):6676-82.
33. Martins Rde Menezes et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil *Procedia in Vaccinology* 2 (2010) 178–183.
34. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*, 2014; 32:4977–4984.
35. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. WHO Technical Report series, N° 978 Annex 5, 2013.
36. Nota Técnica Conjunta sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM). Janeiro 2018. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-fa-reumato-sbr-sbim-sbi-sbmt-180131.pdf>. Acesso em 26/04/2018.
37. Staples JE Monath TP, Gershman MD, Barret ADT. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 7th Edition. China, Saunders, 2018, p. 1251.
38. Nota Informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST – Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Abril 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>.
39. Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR – Nota técnica febre amarela 2 – Atualização. Abril 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/sbr-nota-tecnica-febre-amarela-2-atualizacao/>
40. Febre Amarela – Guia para Profissionais de Saúde. 1ª edição, Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

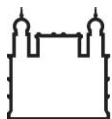


Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

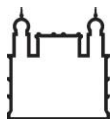
Bio-Manguinhos

Histórico de Alteração da Bula

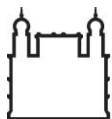
Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/09/2015	0853133151	PRODUTO 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 L POLIOF INJ CT BL 10 FA VD AMB + 10 AMP VD INC DIL X 5,0 ML
14/11/2017	2204887171	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração na presente bula. A alteração ocorreu somente na apresentação de 50 doses para profissional de saúde	NA	NA



20/07/2018	0582392187	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração na presente bula. A alteração ocorreu somente na bula que possui Libbs e Bio-Manguinhos como fabricantes, devido à inclusão da Libbs como local de fabricação	NA	NA
04/09/2019	2111051194	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração na presente bula. A alteração ocorreu somente na bula 5 doses, devido à inclusão da Libbs como local de fabricação	NA	NA



10/09/2019	2139904192	NA	NA	NA	NA	NA	Houve apenas atualização de versão de código interno nas bulas de 10 e 50 doses.	VP/VPS	NA
06/12/2019	3375809193	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2018	1115368/18-7	10279 – Alteração de texto de bula	05/12/2019	FORMA FARMACÊUTICA 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	PO LIOF INJ CT 10 FA VD AMB X 10 DOS + BL 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 PO LIOF INJ CT BL 10 FA VD INC + 10 FR DIL X 25ML PO LIOF INJ CT 5 BL 10 FA VD INC + 50 FR DIL X 25ML



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

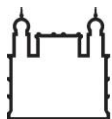
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

08/08/2022	4522162227	10456 PRODUTO BIOLÓGICO O – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2021	7705404211	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	28/07/2022	III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS X 10 DOS + BL 10 AMP VD INC DIL X 5,0 ML



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

08/02/2024		10456 PRODUTO BIOLÓGICO O – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2022	2723796226	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	05/02/2024	COMPOSIÇÃO 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS 10 DOSES + BL 10 AMP VD TRANS 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
-------------------	--	---	------------	------------	---	------------	--	--------	--