

## LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Havrix®**  
**vacina adsorvida hepatite A (inativada)**

#### APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável para administração intramuscular.  
Embalagem contendo 1 seringa com 0,5 mL ou 1,0 mL.

#### USO INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO

#### COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina contém 720 U. EL./0,5 mL ou 1.440 U. EL./1,0 mL de antígenos do vírus da hepatite A (VHA).

**Excipientes:** hidróxido de alumínio, polissorbato 20, aminoácidos, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, cloreto de potássio e água para injetáveis.

**Resíduo:** sulfato de neomicina.

**Havrix®** é uma suspensão estéril que contém o vírus da hepatite A (cepa HM 175) inativado com formaldeído e adsorvido em hidróxido de alumínio. O vírus é propagado em células diploides humanas MRC-5. Antes da extração do vírus, as células são extensivamente lavadas para eliminar os componentes do meio de cultura. Assim se obtém uma suspensão do vírus com a lise das células, seguida de purificação, empregando-se técnicas de ultrafiltração e de cromatografia em gel. A inativação do vírus é obtida pelo tratamento com formaldeído.

**Havrix®** atende aos requisitos de fabricação de substâncias biológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS).

### II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Havrix®** é indicada para a imunização ativa contra a doença causada pelo vírus da hepatite A (VHA) em indivíduos com risco de exposição a esse patógeno. A vacina não protege contra infecções causadas pelos vírus das hepatites B, C, D e E nem por outros patógenos capazes de infectar o fígado.

Em áreas de baixa a média prevalência de hepatite A, recomenda-se vacinar especialmente pessoas com maior risco de infecção, como:

- Viajantes para áreas onde a incidência de hepatite A é alta.
- Indivíduos das Forças Armadas que viajam para áreas de alta endemicidade ou para regiões onde as condições higiênicas podem causar alto risco de infecção pelo VHA. Para esses indivíduos, indica-se a imunização ativa.
- Pessoas para as quais a hepatite A se constitui em risco ocupacional no trabalho ou que estão sob alto risco de transmissão. Nessa categoria incluem-se os empregados de centros assistenciais, enfermeiros, médicos, pessoal que trabalha em hospitais e instituições, especialmente nas unidades gastroenterológicas e pediátricas, pessoas que trabalham em bueiros, manipuladores de alimentos, entre outros.
- Pessoas com risco aumentado devido ao comportamento sexual: homossexuais e indivíduos com múltiplos parceiros sexuais.
- Hemofílicos.
- Usuários de drogas ilícitas injetáveis.
- Pessoas em contato com indivíduos infectados: como os infectados podem transmitir o vírus durante um período prolongado, recomenda-se a imunização ativa das pessoas que estão em contato direto com indivíduos infectados.
- Indivíduos que necessitam de proteção para controle de surtos epidêmicos ou que estão em áreas de elevada endemicidade relacionada ao VHA.
- Grupos populacionais específicos com maior incidência de hepatite A.
- Pacientes com doença crônica de fígado ou com risco de desenvolver essa enfermidade, por exemplo, os portadores crônicos de hepatite B e C e os viciados em álcool.

Nas áreas com prevalência de intermediária a alta de hepatite A, pode-se considerar indicada a imunização ativa das pessoas suscetíveis.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Resposta Imune

Em estudos clínicos, 99% dos vacinados soroconvertem-se 30 dias após a primeira dose. Nos estudos clínicos em que se analisou a cinética da resposta imune, demonstrou-se a soroconversão imediata e rápida após a administração da dose única de **Havrix**®. A proporção foi de 79% dos pacientes no 13º dia, 86,3% no 15º dia, 95,2% no 17º dia e 100% no 19º dia, portanto em período menor que a média do tempo de incubação da hepatite A (quatro semanas)<sup>10</sup>.

### Persistência da resposta imune

Para assegurar proteção durante longo período, deve-se administrar uma dose de reforço entre 6-12 meses após a primeira dose de **Havrix**® de 1.440 U. EL./1,0 mL para adultos ou de 720 U. EL./0,5 mL para pacientes pediátricos. Em estudos clínicos, virtualmente todos os vacinados tornaram-se soropositivos um mês após a dose de reforço<sup>8</sup>.

Entretanto, se a dose de reforço não for feita entre 6-12 meses após a primeira dose, pode ser adiada em até cinco anos. Em um estudo comparativo, o reforço dado em até cinco anos após a primeira dose produziu níveis de anticorpos similares aos induzidos com a dose de reforço administrada entre 6-12 meses após a primeira dose<sup>9</sup>.

A persistência de longo prazo de títulos de anticorpos contra o VHA após duas doses de **Havrix**® administradas entre 6-12 meses foi avaliada separadamente. Com base nos dados disponíveis de dezessete anos, pode-se prever que no mínimo 95% e 90% dos pacientes permanecem soropositivos ( $\geq 15$  mL UI/mL) 30 e 40 anos após a vacinação, respectivamente.<sup>11,12,13,14</sup>

Tabela 1: Proporção prevista com níveis de anticorpos contra o VHA  $\geq 15$  mL UI/mL e Intervalo de Confiança de 95% para os estudos HAV-112 e HAV-123.

Ano	$\geq 15$ mL UI/mL	IC 95%	
		LI	LS
Previsão para HAV-112			
25	97.69 %	94.22 %	100 %
30	96.53 %	92.49 %	99.42 %
35	94.22 %	89.02 %	98.93 %
40	92.49 %	86.11 %	97.84 %
Previsão para HAV-123			
25	97.22 %	93.52 %	100 %
30	95.37 %	88.89 %	99.07 %
35	92.59 %	86.09 %	97.22 %
40	90.74 %	82.38 %	95.37 %

LI: limite inferior

LS: limite superior

Os dados disponíveis não apoiam a necessidade de reforço para pacientes imunocompetentes após duas doses<sup>15,16</sup>.

### Eficácia de **Havrix**® no controle de surtos

A eficácia de **Havrix**® foi avaliada durante surtos em diferentes populações (Alasca<sup>1,2</sup>, Eslováquia<sup>3</sup>, EUA<sup>4</sup>, Reino Unido<sup>5</sup>, Israel<sup>6</sup> e Itália<sup>7</sup>). Esses estudos demonstraram o controle obtido com o uso de **Havrix**®. Uma cobertura vacinal de 80% resultou no controle dos surtos em 4-8 semanas<sup>1</sup>.

### Impacto da vacinação em massa na incidência da doença

A redução na incidência de hepatite A foi observada em países onde foi implementado o programa de imunização em duas doses de **Havrix**® para crianças em seu segundo ano de vida:

- Em Israel, dados de dois estudos retrospectivos mostraram 88% e 95% de redução na incidência de hepatite A na população em geral de 5 a 8 anos, respectivamente, após a implementação do programa de vacinação. Dados da National Surveillance também mostraram 95% de redução na incidência de hepatite A em comparação a era de pré-vacinação.
- No Panamá, dados de um estudo retrospectivo mostrou 90% de redução na incidência de hepatite A na população vacinada, e 87% na população geral, 3 anos após a implementação do programa de vacinação. Nos hospitais

pediátricos na cidade do Panamá, foi confirmado que casos agudos de hepatite A, não foram mais diagnosticados 4 anos após a implementação do programa de vacinação.

- A redução na incidência de hepatite A na população em geral (vacinadas e não vacinadas) em ambos os países, demonstram a imunidade de rebanho.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Havrix®** oferece imunidade contra a infecção pelo vírus da hepatite A (VHA) por meio da estimulação da resposta imune específica evidenciada pela indução de anticorpos contra o VHA.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Havrix®** não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula ou ao resíduo (ver o item Composição) nem àqueles que já apresentaram sinais de hipersensibilidade após receber essa vacina.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Como ocorre com outras vacinas, é necessário adiar a administração de **Havrix®** a indivíduos com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de infecção leve não representa contraindicação à vacinação.

Devido ao período de incubação do vírus da hepatite A, é possível que a infecção por esse vírus esteja presente no momento da vacinação. Não se sabe se nesses casos a vacina previne a hepatite A.

Em pacientes submetidos a hemodiálise e naqueles com sistema imunológico comprometido, os títulos adequados de anticorpos anti-VHA podem não ser obtidos após dose única de **Havrix®**; tais indivíduos podem necessitar de doses adicionais da vacina.

**Havrix®** contém traços de neomicina. Os médicos devem administrá-la com cuidado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a esse antibiótico.

Da mesma forma que com todas as vacinas injetáveis, devem estar sempre disponíveis tratamento médico e supervisão apropriados em caso de reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio.

**Havrix®** pode ser administrada a pessoas infectadas pelo HIV.

A soropositividade contra hepatite A não é contraindicação.

**Havrix®** não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

**Havrix®** não interfere na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

Não existem dados suficientes disponíveis sobre o uso durante a gravidez ou a lactação em humanos, nem de estudos de reprodução animal. Apesar de se considerar que com as vacinas de vírus inativado o risco para o feto é mínimo, **Havrix®** só deve ser usada durante a gravidez e a lactação se estritamente necessário.

#### **Categoria C de risco na gravidez.**

**Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Havrix®** é inativada; portanto, seu uso concomitante com outras vacinas inativadas não deve interferir nas respostas imunes.

A administração concomitante com vacinas contra febre amarela, febre tifoide, cólera (injetável), tétano ou com vacinas monovalentes e combinadas compostas de sarampo, caxumba, rubéola e varicela não interfere na resposta imune de **Havrix®**.

A administração concomitante com imunoglobulinas não interfere no efeito protetor de **Havrix®**.

Quando a administração concomitante com outras vacinas ou com imunoglobulinas for necessária, deve-se administrar os produtos com diferentes seringas e agulhas e em distintos locais de aplicação.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

#### **Cuidados de armazenamento**

**Havrix®** deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C. Não a congele. Descarte-a se tiver sido congelada. Conservar o produto na embalagem original a fim de protegê-lo da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino e uma camada superior incolor límpida.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Modo de uso**

Administração intramuscular.

A vacina deve ser visualmente inspecionada antes da administração, para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Antes do uso de **Havrix®**, a seringa deve ser bem agitada para que se obtenha uma suspensão branca, ligeiramente opaca. É necessário descartar a vacina se o conteúdo parecer diferente.

#### **Instruções de uso e manuseio:**

**Havrix®** deve ser administrada por **via intramuscular** na região deltoide em adultos e crianças e na parte ântero-lateral da coxa em crianças menores.

A vacina não deve ser administrada por via intramuscular na região glútea.

Também não deve ser administrada por via subcutânea ou intradérmica, pois a administração por essas vias pode produzir uma resposta de anticorpos anti-VHA menor que a ideal.

**Havrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.**

**Havrix®** deve ser utilizada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou com algum distúrbio de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos. Deve-se aplicar pressão firme (sem fricção) no local da injeção por pelo menos dois minutos.

**Havrix®** não deve ser misturada com outras vacinas ou imunoglobulinas na mesma seringa.

#### **Posologia**

##### **Vacinação primária**

Adultos a partir de 19 anos:

Na vacinação primária, usa-se a dose única da vacina para adultos, na concentração de 1.440 U. EL./1,0 mL de suspensão.

Crianças e adolescentes de 1 a 18 anos (inclusive):

Na vacinação primária, usa-se a dose única da vacina pediátrica, na concentração de 720 U. EL./0,5 mL de suspensão.

##### **Vacinação de reforço**

Após a primeira dose de **Havrix®** de 1.440 U. EL./1,0 mL ou de 720 U. EL./0,5 mL, recomenda-se uma dose de reforço entre 6 e 12 meses, para assegurar proteção por tempo prolongado.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em dados de mais de 5.300 indivíduos.

#### **Dados de estudos clínicos**

Reações muito comuns (>1/10): irritabilidade, dor de cabeça, dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga.

Reações comuns (>1/100 a <1/10): perda de apetite, sonolência, sintomas gastrointestinais (como diarreia, náusea e vômito), mal-estar, febre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), reação no local da injeção (como edema ou endureção).

Reações incomuns (>1/1.000 a <1/100): infecção do trato respiratório superior, rinite, vertigem, *rash*, mialgia, rigidez muscular, quadro semelhante a gripe.

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): hipoestesia, parestesia, prurido, calafrios.

#### **Dados pós-comercialização**

Distúrbios do sistema imune: anafilaxia, reações alérgicas, incluindo-se reações anafilactóides e reação semelhante à doença do soro.

Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.

Distúrbios vasculares: vasculite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: edema angioneurótico, urticária e eritema multiforme.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Houve relatos de casos de superdosagem durante a comercialização da vacina. Os eventos adversos apontados nesses relatos foram similares aos reportados com a administração regular da vacina.

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

#### **III – DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0110

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ Nº 11641

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica.

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals - Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden – Alemanha filial de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
17/10/2013	0877733/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/10/2013	0877733/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/10/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML
20/03/2015	0245661/15-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/01/2015	0063024/15-1	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	<p><b>VPS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificação do medicamento;</li> <li>- Indicações;</li> <li>- Resultados de eficácia; -</li> <li>- Características farmacológicas;</li> <li>- Contraindicações;</li> <li>- Advertências e precauções;</li> <li>- Interações medicamentosas;</li> <li>- Cuidados de armazenamento do medicamento;</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> </ul> <p><b>VP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificação do medicamento</li> <li>- Para que este medicamento é indicado?</li> <li>- Como este medicamento funciona?</li> <li>- Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT 1 SER VD INC X 1 ML
03/06/2015	0493493/15-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2015	0184109/15-2	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	Dizeres Legais	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML

### Histórico de Alteração de Bula

27/11/2015	1036412/15-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2015	1036412/15-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2015	<b>VPS</b> - Resultados de eficácia; - Interações medicamentosas; - Reações adversas <b>VP</b> - Interações medicamentosas; - Reações adversas	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML
07/12/2015	1063771/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/12/2015	1063771/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/12/2015	<b>VPS</b> - Resultados de eficácia; - Reações adversas <b>VP</b> - Reações adversas	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML
08/01/2016	1146791/16-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/01/2016	1146791/16-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/01/2016	<b>VPS</b> - Resultados de eficácia; - Reações adversas <b>VP</b> - Reações adversas	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML
11/03/2016	1351608/16-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/12/2015	1119711/15-1	10279-PRODUTO BIOLÓGICO-Alteração de Texto de Bula	03/03/2016	<b>VPS</b> - Interações medicamentosas; <b>VP</b> - Interações medicamentosas;	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML
23/06/2016	1973435/16-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/04/2016	1597848/16-6	1513- PRODUTO BIOLÓGICO- Alteração dos cuidados de conservação	30/05/2016	<b>VPS</b> - Cuidados de armazenamento do medicamento <b>VP</b> -Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT SER VD INC X 0,5 ML 1440 UEL/ML SUS INJ CT SER VD INC X 1 ML
NA	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2020	0750501/20-9	7115 - AFE/AE – Alteração - Responsável Técnico (automático)	12/03/2020	<b>VPS</b> - Composição - Resultados de Eficácia - Reações Adversas - Dizeres legais <b>VP</b> - Composição	VP e VPS	720 UEL/0,5 ML SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			22/09/2020	3246593/20-9	10397 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do produto a granel	22/09/2020			1440 UEL/ML SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML

### Histórico de Alteração de Bula

			22/09/2020	3246162/20-3	10401 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	22/09/2020	- Dizeres legais		
--	--	--	------------	--------------	--	------------	------------------	--	--