



ADACEL®

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

1 dose de 0,5mL contém:

Toxóide diftérico.....	≥ 2,0 UI* (2Lf)
Toxóide tetânico.....	≥ 20,0 UI* (5Lf)
Toxóide pertussis.....	2,5 µg
Hemaglutinina filamentosa.....	5,0 µg
Fímbrias 2 e 3.....	5,0 µg
Pertactina.....	3,0 µg

ADACEL®
vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 1 frasco-ampola com 0,5mL de suspensão.

A **vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) – dTpa - ADACEL®** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR**.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

- Substância ativa por dose de 0,5mL:

Toxoide diftérico	≥ 2UI* (2Lf)
Toxoide tetânico	≥ 20UI* (5Lf)
Toxoide pertussis.....	2,5 microgramas
Hemaglutinina filamentosa.....	5 microgramas
Pertactina.....	3 microgramas
Fímbrias 2 e 3.....	5 microgramas
2-Fenoxietanol.....	3,3mg (0,6% v/v)
Fosfato de alumínio como adjuvante.....	1,5mg (0,33mg de Al)

* Limite de confiança inferior (p=0,95) de atividade determinada de acordo com os ensaios descritos na Farmacopéia Européia.

- Outros componentes:

Água para injeção.....q.s.p. 0,5mL

Esta vacina pode conter traços residuais de glutaraldeído e formaldeído.

ESTA VACINA É INDICADA APENAS COMO DOSE DE REFORÇO.

1. INDICAÇÕES

ADACEL® é indicada para:

Imunização ativa contra o tétano causado pelo *C. tetani*, difteria causada pelo *C. diphtheriae* e a coqueluche causada pela *B. pertussis* em pessoas com 4 anos ou mais de idade como vacina de reforço, segundo as recomendações locais de vacinação.

Imunização passiva contra a coqueluche na primeira infância após a vacinação da mulher grávida (vide itens “**5. Advertências e Precauções**” e “**8. Posologia e Modo de Usar – Gravidez**”).

Indivíduos que tiveram coqueluche, tétano ou difteria continuam com indicação de imunização, uma vez que estas infecções não conferem imunidade em todos os casos ou imunidade permanente.

ADACEL® pode ser utilizada no gerenciamento de lesões propensas a tétano, com ou sem administração concomitante de imunoglobulina contra o Tétano, de acordo com as recomendações oficiais

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O perfil de imunogenicidade de **ADACEL®** provém de dois bancos de dados de estudos clínicos: o primeiro consiste de três ensaios clínicos históricos conduzidos no Canadá entre Julho de 1997 e Agosto de

1999; e o segundo contempla cinco ensaios conduzidos entre Outubro de 2000 e Fevereiro de 2003. Um total de 324 adolescentes entre 11 e 17 anos de idade e 638 adultos entre 18 e 60 anos receberam uma dose de **ADACEL**[®] nos três primeiros ensaios Canadenses, fornecendo uma base de dados de imunogenicidade de 962 pacientes vacinados. No segundo conjunto de dados clínicos, um total de 265 crianças entre 4 e 6 anos de idade, 1.895 adolescentes entre 11 e 17 anos de idade, 1.421 adultos entre 18 e 64 anos de idade e 1.094 com 65 anos ou mais de idade receberam uma dose de **ADACEL**[®], resultando em uma base de dados de 4.675 pacientes vacinados.

Tétano e Difteria

Uma dose única de **ADACEL**[®] induziu altas concentrações séricas de antitoxinas diftérica e tetânica. O perfil imunogênico foi comparável àquele conferido pela quinta dose com a vacina DTPa-IPV, aos 4 a 6 anos de idade, ou reforço com vacina adsorvida difteria e tétano (dT) em adolescentes e adultos.

Nos estudos históricos canadenses, a eficácia protetora de **ADACEL**[®] contra tétano e difteria foi baseada nos níveis de soroproteção alcançados de $\geq 0,10$ UE/mL para antitoxina tetânica e de $\geq 0,10$ UI/mL para antitoxina diftérica. Nos outros seis estudos clínicos, um nível de soroproteção de $\geq 0,10$ UI/mL foi utilizado como base para ambas as concentrações de antitoxinas tetânica e diftérica.

Um mês após a aplicação de uma dose de reforço com **ADACEL**[®], os níveis soroprotetores ($\geq 0,10$ UE/mL ou $\geq 0,10$ UI/mL) contra toxina tetânica foram atingidos em mais de 98% de todos os indivíduos vacinados.

O nível soroprotetor de antitoxina ($\geq 0,10$ UI/mL) contra difteria foi atingido em 100% dos indivíduos vacinados entre 4 e 6 anos, em mais de 85% dos vacinados entre 11 e 64 anos e em 77% dos indivíduos vacinados a partir de 65 anos. No grupo de adultos a partir de 65 anos de idade, um nível de soroproteção de $\geq 0,01$ UI/mL foi atingido por aproximadamente 90% dos vacinados.

Pertussis

Nos grupos entre 4 e 6 anos e 11 a 64 anos, os pacientes vacinados apresentaram um grande aumento nos níveis séricos de anticorpos contra pertussis um mês após uma dose única de **ADACEL**[®]. O aumento nos níveis séricos de anticorpos contra pertussis no grupo a partir de 65 anos de idade foi menos pronunciado. Entretanto, neste último grupo, os níveis séricos dos anticorpos contra todos os componentes pertussis aumentaram pelo menos 4,4 vezes em comparação aos níveis pré-imunização, sugerindo um melhor grau de proteção contra a coqueluche.

A eficácia protetora da dose de reforço com **ADACEL**[®] contra coqueluche não foi avaliada em um estudo clínico de fase 3. Correlatos de proteção imunológica não têm sido universalmente aceitos. Entretanto, correlacionando-se dados de imunogenicidade e dados de eficácia obtidos a partir de um estudo controlado de eficácia protetora e utilizando-se uma vacina combinada com os mesmos componentes, pode-se inferir a eficácia contra a coqueluche. No estudo de eficácia nomeado Sweden I, a vacina DTPa com formulação para vacinação primária e reforço infantil, fabricada pela Sanofi Pasteur Limited, mostrou uma eficácia protetora de 84,9% contra pertussis em crianças após o esquema primário de 3 doses.

A eficácia de **ADACEL**[®] em adolescentes e adultos nos 3 estudos canadenses baseia-se na comparação dos níveis de anticorpos contra pertussis atingidos pelos indivíduos vacinados com **ADACEL**[®] com aqueles obtidos no grupo de crianças após 3 doses da vacina DTPa no estudo de eficácia Sweden I.

A eficácia de **ADACEL**[®] em crianças, adolescentes e adultos como dose de reforço é baseada na comparação dos níveis de anticorpos contra pertussis atingidos em indivíduos vacinados com **ADACEL**[®] no estudo clínico Td506 com o soro obtido do subgrupo de crianças após 3 doses de vacina DTPa no estudo de eficácia Sweden I, conforme consta no Estudo de Correlação Sorológica de **ADACEL**[®].

Uma vez que as formulações de **ADACEL**[®] e da DTPa diferem apenas na quantidade de toxoide pertussis (2,5mcg em **ADACEL**[®] e 10mcg na vacina DTPa) e sabendo que **ADACEL**[®] induz níveis superiores de anticorpos contra pertussis em crianças, adolescentes e adultos até os 64 anos de idade, é razoável inferir que uma dose de reforço de **ADACEL**[®] nestas faixas etárias confere eficácia protetora contra pertussis que é, no mínimo, igual ao atingido com a vacina DTPa em crianças. Na população a partir de 65 anos, o nível de anticorpos contra o antígeno hemaglutinina filamentososa alcançado após a imunização foi semelhante àquele observado em estudo prévio com adultos e foi muitas vezes maior ao observado no estudo Sweden I. Os níveis de anticorpos contra toxoide pertussis, fimbrias 2 e 3 e pertactina nesta faixa etária foram inferiores aos observados no estudo Sweden I. Entretanto, conforme visto anteriormente, os níveis de

anticorpos observados no grupo a partir de 65 anos demonstraram um aumento de pelo menos 4,4 vezes em relação aos níveis pré-imunização, sugerindo uma melhora no nível de proteção contra pertussis.

Duração da Imunidade

O acompanhamento de longo prazo dos níveis de anticorpos no soro de adolescentes e adultos que receberam uma dose única de **ADACEL®** demonstram que os níveis protetores para a antitoxina tetânica ($\geq 0,01$ EU/mL) e antitoxina diftérica ($\geq 0,01$ EU/mL) persistem em 100% e 99,1% dos participantes, respectivamente, 10 anos após a vacinação. Enquanto os níveis de proteção dos anticorpos contra pertussis ainda não tenham sido claramente definidos, observou-se que, 10 anos após a vacinação, os seus níveis diminuíram para os níveis pré-vacinação.

O acompanhamento de sorologia e dados de re-vacinação com **ADACEL®** sugerem que esta vacina pode ser utilizada substituindo a vacina dT para reforço.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os componentes pertussis acelulares da vacina são produzidos a partir da bactéria *Bordetella pertussis*, purificados e adsorvidos: toxoide pertussis, hemaglutinina filamentosa, fimbrias tipos 2 e 3 e pertactina. O toxoide pertussis, a hemaglutinina filamentosa e a pertactina são antígenos separadamente purificados a partir do sobrenadante do meio de cultura. As fimbrias tipos 2 e 3 são extraídas e copurificadas a partir das células bacterianas. O toxoide pertussis é detoxificado com glutaraldeído e a hemaglutinina filamentosa é tratada com formaldeído. Os antígenos individuais são adsorvidos em fosfato de alumínio.

A bactéria *Corynebacterium diphtheriae* é cultivada em Meio de Muller modificado e após purificação, a toxina diftérica é detoxificada com formaldeído. A toxina tetânica, obtida após cultivo *Clostridium tetani*, é detoxificada com formaldeído e purificada.

Os toxoides diftérico e tetânico são individualmente adsorvidos em fosfato de alumínio.

Os componentes adsorvidos de difteria, tétano e pertussis acelular são combinados com fosfato de alumínio (como adjuvante), 2-fenoxietanol (como excipiente) e água para injeção.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- **ADACEL®** não deve ser administrada a nenhum paciente com histórico de reação alérgica grave a qualquer componente da vacina ou após administração anterior desta vacina ou uma vacina contendo os mesmos componentes ou constituintes.

- Geralmente, a vacinação deve ser adiada em casos de febre moderada ou alta e/ou doença aguda. A ocorrência de febre baixa não constitui uma contraindicação.

- Encefalopatia dentro de 7 dias após dose prévia de vacina contendo o componente pertussis não atribuível a outra causa identificável é uma contraindicação para vacinação com **ADACEL®**.

Este medicamento é contraindicado para vacinação primária e em crianças menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Não existem dados disponíveis sobre o uso de **ADACEL®** na profilaxia da infecção por difteria em casos de contato.

- Formaldeído e glutaraldeído são utilizados no processo de fabricação desta vacina e por isso traços residuais podem estar presentes no produto final. Portanto, reações de hipersensibilidade podem ocorrer.

- Uma análise feita pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos (IOM) encontrou evidências de relação causal entre o toxoide tetânico e a neurite braquial e a Síndrome de Guillain-Barré. Se a Síndrome de Guillain-Barré ou a neurite braquial ocorreram após aplicação anterior de uma vacina contendo toxoide tetânico, a decisão de administrar **ADACEL®** ou qualquer outra vacina contendo toxoide tetânico deve-se basear em considerações cuidadosas dos potenciais benefícios e possíveis riscos.

- Esta vacina não deve ser administrada em indivíduos com desordem neurológica progressiva ou instável, epilepsia não controlada ou encefalopatia progressiva, até que o tratamento tenha sido estabelecido, as condições sejam estabilizadas e os benefícios claramente superem os riscos.

- Como para qualquer vacina, a aplicação de **ADACEL®** pode não proteger 100% das pessoas suscetíveis.

- Indivíduos imunocomprometidos (tanto por doença quanto por tratamento) podem não obter a resposta imune esperada. Se possível, deve-se considerar o adiamento da vacinação até o término de qualquer tratamento imunossupressivo. Entretanto, a vacinação de indivíduos com imunodeficiência crônica, como a infecção por HIV, é recomendada mesmo que a resposta imune seja limitada.

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

- Como qualquer vacina injetável, **ADACEL®** deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer desordem sanguínea, pois pode ocorrer sangramento após uma aplicação intramuscular nestes pacientes.

- Antes da aplicação de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para prevenir uma reação alérgica ou qualquer outra reação. Supervisão e tratamento médico apropriado devem estar prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático raro após a administração da vacina.

Como medida de precaução, injeção de epinefrina (1:1.000) deve estar imediatamente disponível em caso de reações anafiláticas não esperadas ou reações alérgicas graves.

- Doses frequentes de reforço de toxoide tetânico têm sido associadas ao aumento de reações adversas e devem ser evitadas.

Gravidez

- Dados em animais

O efeito de **ADACEL®** no desenvolvimento embriofetal e pré-desmame foi avaliado em dois estudos de toxicidade de desenvolvimento utilizando coelhas prenhas. Os animais receberam **ADACEL®** duas vezes antes da gestação, durante o período de organogênese (dia 6 da gestação) e depois durante a gravidez no dia 29 da gestação, 0,5mL/coelho/ocasião por injeção intramuscular (um aumento de 17 vezes em comparação à dose humana de **ADACEL®** com base no peso corporal). Não foram observados eventos adversos na gravidez, parto, lactação, desenvolvimento embriofetal ou pré-desmame. Não houve malformações fetais relacionadas com a vacina ou outras evidências de teratogênese observadas neste estudo.

- Dados em humanos

ADACEL® pode ser utilizado durante o segundo ou terceiro trimestre da gestação de acordo com recomendações oficiais (vide “**8. Posologia e Modo de Usar**”)

Dados de segurança de vários estudos publicados – 4 estudos controlados randomizados (resultados para 310 gestações), 1 estudo observacional prospectivo (resultados para 546 gestações), 5 estudos observacionais retrospectivos (resultados para 124.810 gestações) e da vigilância passiva de mulheres que receberam **ADACEL®** ou **ADACEL® Polio**, que contém os mesmos componentes tétano, difteria e pertussis acelular de **ADACEL®**, durante o 2º ou 3º trimestre não demonstraram eventos adversos relacionados à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. Dados humanos de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de **ADACEL®** durante o primeiro trimestre de gravidez não estão disponíveis.

Imunogenicidade

- Imunogenicidade em mulheres grávidas:

As respostas dos anticorpos de pertussis em mulheres grávidas são geralmente similares às em mulheres não-grávidas. A vacinação durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez é ideal para a transferência de anticorpos para o feto em desenvolvimento.

- Imunogenicidade contra coqueluche em crianças (<3 meses de idade) nascidas de mulheres vacinadas durante a gravidez:

Dados de 2 estudos controlados e randomizados publicados demonstraram maiores concentrações de anticorpos de pertussis em recém-nascidos aos 2 meses de idade (ou seja, antes de suas vacinações primárias) em crianças de mulheres vacinadas com **ADACEL®** durante a gravidez comparadas com crianças de mulheres não vacinadas contra coqueluche durante a gravidez.

No primeiro estudo, 33 mulheres grávidas receberam **ADACEL®** e 15 receberam um placebo salino entre as semanas 30 a 32 da gestação. A Média Geométrica de Concentração (GMC) em EU/mL para os anticorpos anti-pertussis para os antígenos PT, FHA, PRN e FIM em crianças de mulheres vacinadas foram, respectivamente, 68,8; 234,2; 226,8; e 1867,0 no nascimento, e 20,6; 99,1; 75,7; e 510,4 aos 2 meses de idade. No grupo controle de crianças, os GMCs correspondentes foram 14,0; 25,1; 14,4; e 48,5 no nascimento, e 5,3; 6,6; 5,2; e 12,0 aos 2 meses. Os valores das razões de GMC (**ADACEL®**/ grupo de controle) foram 4,9; 9,3; 15,8; e 38,5 no nascimento, e 3,9; 15,0; 14,6; e 42,5 aos 2 meses.

No segundo estudo, 134 mulheres grávidas receberam **ADACEL®** e 138 receberam uma vacina controle de tétano e difteria em uma média gestacional de 34,5 semanas. Os GMCs (EU/mL) para os anticorpos anti-coqueluche para os antígenos PT, FHA, PRN, e FIM em crianças de mulheres vacinadas foram, respectivamente, 54,2; 184,2; 294,1; e 939,6 no nascimento, e 14,1; 51,0; 76,8; e 220,0 aos 2 meses de idade. No grupo controle de crianças, os GMCs correspondentes foram 9,5; 21,4; 11,2; e 31,5 no nascimento, e 3,6; 6,1; 4,4; e 9,0 aos 2 meses. Os valores das razões de GMC (**ADACEL®**/grupo de controle) foram 5,7; 8,6; 26,3; e 29,8 no nascimento, e 3,9; 8,4; 17,5; e 24,4 aos 2 meses.

Essas concentrações maiores de anticorpos devem proporcionar imunização passiva contra coqueluche para as crianças durante os primeiros 2 a 3 meses de vida, assim como tem mostrado nos estudos de efetividade observacional.

- Imunogenicidade em bebês e crianças nascidas de mulheres vacinadas durante a gravidez:

Para crianças de mulheres vacinadas com **ADACEL®** ou **ADACEL® Polio** durante a gravidez, a imunogenicidade da vacinação infantil de rotina foi verificada em diversos estudos publicados. Os dados da resposta infantil aos antígenos de pertussis e os de não-pertussis foram avaliados durante o primeiro ano de vida.

Anticorpos maternos desenvolvidos após a vacinação com **ADACEL®** ou **ADACEL® Polio** em grávidas pode ser associado com o embotamento da resposta imune infantil à imunização ativa contra coqueluche. Não há evidências que sugiram que esse embotamento seja clinicamente relevante na proteção contra coqueluche.

Dados de diversos estudos não mostraram relevância clínica do embotamento devido à vacinação em grávidas com **ADACEL®** ou **ADACEL® Polio** e a resposta dos bebês e crianças aos antígenos de difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b, vírus de pólio inativado, ou pneumococo.

Efetividade

- Efetividade contra coqueluche em crianças nascidas de mulheres vacinadas durante a gravidez:

A efetividade nos primeiros 2-3 meses de vida das crianças nascidas de mulheres vacinadas contra coqueluche durante o terceiro trimestre da gravidez foi avaliada em 3 estudos observacionais. A efetividade geral foi de >90%.

Tabela 1 – Eficácia da vacina (EV) contra a coqueluche em bebês jovens nascidos de mães vacinadas durante a gravidez com **ADACEL® ou **ADACEL® Polio** em três estudos retrospectivos.**

Localização	Vacina	EV (95% IC)	Método de estimativa EV	Período de acompanhamento da criança
Reino Unido	ADACEL® Polio	93% (81, 97)	caso-controle incomparável	2meses

EUA	ADACEL®*	91,4% (19,5; 99,1)	modelo de regressão de coorte	2 meses
Reino Unido	ADACEL® Polio	93% (89, 95)	triagem (caso cobertura)	3 meses

* Aproximadamente 99% das mulheres foram vacinadas com ADACEL®

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

Lactação

Não se sabe se as substâncias ativas presentes em ADACEL® são excretadas no leite materno, porém anticorpos contra os antígenos vacinais foram encontrados em prole de coelhos em fase de amamentação. Um estudo de desenvolvimento conduzido em coelhos não demonstrou qualquer efeito danoso dos anticorpos maternos induzidos pela vacinação ao desenvolvimento pós-natal da prole.

Entretanto, o efeito de ADACEL® em crianças em fase de amamentação quando realizada a administração desta vacina em suas mães não foi estudado. Os riscos e benefícios da vacinação devem ser avaliados antes de tomar a decisão de imunizar mães que estão amamentando.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ADACEL® pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza, vacina hepatite B e vacina papilomavírus humano.

Outras vacinas atenuadas ou inativadas podem ser administradas simultaneamente, seguindo a idade apropriada, condição de imunização prévia do indivíduo a ser vacinado e quando em conformidade com as recomendações nacionais.

Locais de aplicação distintos e seringas separadas devem ser usadas em caso de administração concomitante.

Tratamentos imunossupressores podem interferir no desenvolvimento da resposta imune esperada para ADACEL®.

A interferência de ADACEL® em testes laboratoriais e/ou em diagnósticos não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ADACEL® deve ser armazenada em refrigerador entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Descarte a vacina caso ela sofra congelamento.

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade de ADACEL® é de 48 meses. A data refere-se ao último dia do mês indicado na embalagem.

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 aparência normal de ADACEL® é de uma suspensão turva, esbranquiçada e uniforme.

Todos os produtos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados para a presença de partículas estranhas e/ou descoloração antes da administração. Se ocorrer um destes casos, a vacina não deve ser utilizada.

Após o uso, qualquer dose remanescente e o recipiente devem ser descartados com segurança, preferencialmente inativados por calor ou incineração, de acordo com os procedimentos locais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem

A mesma posologia de 1 dose intramuscular de 0,5mL se aplica a todas as faixas etárias, a partir de 4 anos de idade.

O cronograma de imunização deve basear-se em recomendações oficiais, quando disponíveis.

Devem ser seguidas as recomendações oficiais sobre os intervalos de reforço entre **ADACEL®** e doses precedentes de reforço de vacinas contendo componentes diftéricos e/ou tetânicos.

ADACEL® pode substituir uma vacina contendo componentes diftéricos e/ou tetânicos para reforço da imunidade contra pertussis, em adição a tétano e difteria.

A revacinação com **ADACEL®** pode ser realizada para reforçar a imunidade contra difteria, tétano e pertussis, desde que administrada em um intervalo de 5-10 anos.

ADACEL® pode ser administrada a mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre para fornecer imunização passiva aos bebês contra coqueluche (ver itens “**1. Indicações**” e “**5. Advertências e Precauções – Gravidez**”).

Modo de usar

Antes da aplicação, agitar bem o frasco-ampola até obter uma suspensão turva e uniforme. Não remova o batoque ou o lacre de alumínio.

Seringas e agulhas estéreis distintas devem ser utilizadas para cada paciente para prevenção de transmissão de agentes infecciosos através do sangue. As agulhas não devem ser reencapadas, mas descartadas de acordo com guias de biossegurança.

A administração da vacina deve ser feita por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide.

A vacina não deve ser administrada na região do glúteo ou pela via subcutânea. Não administrar por via intravascular. Certifique-se de que a agulha não penetrou um vaso sanguíneo.

Em caso de administração concomitante com outra vacina, as aplicações devem ser feitas preferencialmente em membros diferentes.

Doses fracionadas (<0,5mL) não devem ser administradas. A eficácia e a segurança de doses fracionadas não foram determinadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, **ADACEL®** pode provocar algumas reações adversas.

- Dados de estudos clínicos:

Em estudos clínicos, **ADACEL®** foi administrada em um total de 7.292 participantes, dos quais 298 eram crianças entre 4 e 6 anos de idade, 3.393 adolescentes entre 11 e 17 anos de idade, 2.448 adultos entre 18 e 64 anos de idade e 1.153 adultos a partir de 65 anos de idade.

Dor no local da aplicação foi a reação local mais frequente. A maioria das reações locais ocorreram dentro de 3 dias após a vacinação e a sua duração média foi inferior a 3 dias. A reação sistêmica mais frequente em adolescentes e adultos até 64 anos de idade foi dor de cabeça, enquanto mialgia foi a reação mais frequente em adultos a partir de 65 anos de idade. Cansaço e decréscimo de energia foram as reações mais frequentes em crianças. Estas reações foram geralmente passageiras e de intensidade leve a moderada.

Em um amplo estudo piloto em adolescentes e adultos com até 64 anos de idade, a incidência de reações adversas locais e sistêmicas após a vacinação com **ADACEL®** foram comparáveis àquelas observadas em indivíduos que receberam dose de reforço de vacina adsorvida difteria e tétano (dT). Em ambos os grupos, **ADACEL®** e dT, reações adversas foram mais frequentemente observadas em adolescentes do que em adultos. Em um amplo estudo subsequente com adultos a partir de 65 anos de idade, a incidência de reações adversas sistêmicas e locais após a vacinação com **ADACEL®** foi comparável ao reportado pelo grupo controle que recebeu a vacina dT.

Em um ensaio clínico, 517 adolescentes saudáveis, masculinos e femininos, de idades dos 10 aos 17 anos, receberam a vacina HPV recombinante concomitantemente com uma dose de **ADACEL®** e com uma dose da vacina meningocócica quadrivalente conjugada, grupos A, C, W-135 e Y. Os perfis de segurança foram semelhantes em ambos os grupos do estudo, de vacinação separada ou concomitante. Foram observadas maiores frequências de edema (10,9% vs 6,9%) no local da injeção da vacina HPV recombinante, hematoma (5,8% vs 2,2%) e dor (81,9% vs 75,6%) no local da injeção de **ADACEL®** no grupo de administração concomitantemente. A diferença de risco observada entre os grupos concomitante e não-concomitante foi menor que 7%. Os eventos adversos foram notificados como de intensidade leve a moderada pela maioria dos participantes.

Em um outro estudo clínico de suporte, 843 adolescentes saudáveis, masculinos e femininos, de idades entre os 11 e 17 anos, receberam a primeira dose da vacina HPV recombinante concomitante com uma dose da vacina dTpa-IPV. A frequência e gravidade dos eventos adversos solicitados foram, geralmente, comparáveis em ambos os grupos do estudo, concomitante e separado. Foram reportadas maiores frequências de edema no local da injeção da vacina HPV (8,9% vs 4,6%) e cefaleia (26,9% vs 19,4%) após a administração. Os eventos adversos foram reportados como de intensidade leve a moderada pela maioria dos participantes.

Tabela 2 – Percentual de reações adversas após administração de **ADACEL®** em estudos clínicos realizados em crianças entre 4 e 6 anos, adolescentes entre 11 e 17 anos, adultos entre 18 e 64 anos e adultos com 65 anos ou mais entre o D0 e D14 após a vacinação

	Crianças entre 4 e 6 anos N ^a =298	Adolescentes entre 11 e 17 anos N ^a =1.184	Adultos entre 18 e 64 anos N ^a =1.752	Adultos a partir de 65 anos N ^a =1.153
Desordens Nutricionais e do Metabolismo				
Anorexia	21,5	Não solicitado	Não solicitado	Não solicitado
Desordens do Sistema Nervoso				
Dor de Cabeça	16,4	43,7	33,9	18,2
Desordens Gastrointestinais				
Náusea	9,4	13,3	9,2	Não solicitado
Diarreia	14,4	10,3	10,3	Não solicitado
Vômitos	8,1	4,6	3,0	Não solicitado
Desordens Subcutâneas e da Pele				
Exantema	8,4	2,7	2,0	Não solicitado
Desordens Ósseas, Tecido Conjuntivo e Musculoesquelético				
Fraqueza ^b ou mialgia ^c	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulações doloridas ou edemaciadas	4,0	11,3	9,1	Não solicitado
Desordens Gerais e Condições do Local de Administração				
Dor no local de aplicação	39,6	77,8	65,7	43,0

Edema no local de aplicação	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritema no local de aplicação	34,6	20,8	24,7	24,3
Edema no linfonodo axilar	5,4	6,6	6,5	Não solicitado
Cansaço ^d e Mal-estar ^e	31,5	30,2	24,3	17,2
Calafrios	7,1	15,1	8,1	Não solicitado
Febre	8,7	5,0	1,4	0,5

^a Número de participantes na população de segurança para cada grupo.

^b Dor no corpo e fraqueza muscular foi o termo solicitado em estudos com crianças, adolescentes e adultos entre 18 e 64 anos de idade.

^c Mialgia foi o termo solicitado em estudos clínicos com adultos a partir de 65 anos de idade.

^d Cansaço foi o termo solicitado em estudos com crianças, adolescentes e adultos 18-64 anos de idade.

^e Mal-estar foi o termo solicitado em estudos com adultos a partir de 65 anos de idade.

Tabela 3 – Frequência (%) de reações solicitadas observadas em adolescentes e adultos após readministração de ADACEL® em 5 e 10 anos, respectivamente.

Reações Solicitadas	Readministração de ADACEL®	
	Após 5 anos*	Após 10 anos†
	Adolescentes e Adultos 16 - 69 anos (N= 544)	Adultos 20 - 72 anos (N= 361)
Reações no Local da Administração		
Dor	87,6	87,8
Eritema/ Vermelhidão	28,6	23,1
Edema	25,6	20,5
Reações Sistêmicas		
Febre	6,5	4,2
Cefaleia	53,2	40,6
Mialgia	61,0	60,1
Mal-estar	38,2	29,4

* Reações adversas observadas entre 0 a 14 dias após vacinação.

† Reações adversas observadas entre 0 a 7 dias após vacinação.

- Dados após a comercialização

Além dos dados de estudos clínicos, os eventos adversos a seguir foram relatados durante a comercialização de ADACEL®. Devido ao fato destes eventos serem voluntariamente relatados por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à vacina. As decisões de incluir esses eventos na bula foram baseadas em um ou mais dos seguintes fatores: gravidade do evento, frequência de relatos, ou forte indicio de relação causal com ADACEL®.

- Distúrbios do sistema imunológico

Reações de hipersensibilidade (anafilática), como angioedema, edema, exantema e hipotensão.

- Distúrbios do sistema nervoso

Parestesia, hipoestesia, síndrome de Guillain-Barré, neurite braquial, paralisia facial, convulsão, síncope, mielite.

- Distúrbios cardíaco

Miocardite

- Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele

Prurido, urticária.

- Distúrbios do sistema músculo-esquelético e conjuntivo

Miosite.

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reações extensas no local de aplicação (>50mm) e edema do membro que pode se estender do local de injeção até uma ou duas articulações após administração de **ADACEL®** em adolescentes e adultos. A maioria destas reações apareceu entre 24 e 72 horas após a vacinação e podem estar associadas com eritema, calor, sensibilidade ou dor no local de injeção e se resolveram espontaneamente entre 3 e 5 dias.

Hematoma no local da injeção, edema no local da injeção e abscessos estéreis.

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há estudos específicos sobre este assunto. Em caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Atendimento de Consumidor (SAC) para que o devido acompanhamento seja dado.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.8326.0400

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontário, Canadá

IB020523A

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2023.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
27/06/2014	0510187/14-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/2014	0510187/14-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
23/07/2014	0590964/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/07/2014	0590964/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/07/2014	Seções 1, 4, 6 e 8	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
04/03/2015	0186397/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/07/2014	0572837/14-1	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/08/2014	Nome de Marca	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL



06/09/2016	2258259/16-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/07/2014	0533646/14-5	1692- PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	08/08/2016	Seção 2, 8 e 9	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
10/01/2020	0093592/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2019	0630709/19-4	10305 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊN CIA DE TITULARIDA DE DE REGISTRO (INCORPORA ÇÃO DE EMPRESA)	16/09/2019	Dizeres legais	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
27/01/2020	0268033/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2019	0630709/19-4	10305 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊN CIA DE TITULARIDA DE DE REGISTRO (INCORPORA ÇÃO DE EMPRESA)	16/09/2019	Dizeres legais	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL



29/01/2020	0292717/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2019	0630709/19-4	10305 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊN CIA DE TITULARIDA DE DE REGISTRO (INCORPOR ÇÃO DE EMPRESA)	16/09/2019	Dizeres legais	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
15/03/2021	1005618/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2021	1005618/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2021	Apresentaç ão Dizeres legais Seção 9 Seção 10	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
09/12/2021	5073879/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2020	2514730/20-7	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	29/11/2021	1.Indicaçõ es 5. Advertênci as e Precauções 8. Posologia e modo de usar	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL



09/11/2022	4919816/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/11/2022	4919816/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/11/2022	9. Reações Adversas	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
17/05/2023	0500257/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/06/2022	4302400/22-9	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração Do Prazo De Validade Do Produto Terminado - Moderada	02/05/2023	7. Cuidados de armazena mento do medicame nto	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	5. Advertênci as e Precauções Dizeres Legais	VPS	1 FA x 1 Dose x 0,5 mL