

## Dizeres de Texto de Bula – Profissionais de Saúde

### **vacina raiva (inativada)**

#### **APRESENTAÇÃO**

Pó liofilizado injetável e diluente para suspensão injetável.

- Cartucho contendo 10 frascos + 10 seringas com 0,5mL de diluente.

A **vacina raiva (inativada)** pode ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR** ou por **VIA INTRADÉRMICA**.

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO**

- Liofilizado:

Vírus Inativados da raiva (Wistar PM/WI38 1503-3M).....3,25UI\*

Maltose (estabilizante).....25mg

Albumina humana (estabilizante).....25mg

- Diluente:

Solução de cloreto de sódio 0,4%.....qsp.....0,5mL

A vacina também pode conter traços de estreptomicina, neomicina e/ou polimixina B.

\* Potência mensurada utilizando o teste de teor de glicoproteínas pelo método ELISA.

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

##### **1. INDICAÇÕES**

A **vacina raiva (inativada)** é indicada para a prevenção da raiva em crianças e adultos. Esta vacina pode ser administrada antes e após a exposição, como uma vacinação primária ou como uma dose de reforço.

A vacinação pré-exposição deve ser oferecida aos indivíduos com alto risco de contaminação pelo vírus da raiva, para todos os que estão em risco permanente, como: pessoas que trabalham em laboratório de diagnóstico, de pesquisa, ou produção do vírus da raiva. Para estes indivíduos, um teste sorológico é recomendado a cada 6 meses.

A vacinação pré-exposição também deve ser considerada para indivíduos em risco frequente de exposição ao vírus da raiva, tais como:

- Veterinários, assistentes de veterinários, tratadores de animais potencialmente expostos a animais infectados com o vírus da raiva;
- Caçadores e guarda de caça, fazendeiros, trabalhadores florestais, taxidermistas (profissionais que preparam animais para exposição) e espeleólogos (profissionais que estudam as cavidades naturais como as cavernas);
- Outras pessoas (especialmente crianças) que vivem ou viajam para áreas de alto risco.

Os testes de sorologia para anticorpos da raiva devem ser realizados em intervalos regulares de acordo com o risco de exposição ao vírus.

A dose de reforço deve ser administrada de acordo com o risco de exposição do indivíduo. O tipo da lesão, o estado imunológico do paciente e estado do animal infectado irá determinar o tipo de tratamento, conforme as Tabelas 1 e 2 a seguir:

**Tabela 1:**

Circunstâncias	Conduta		Comentários
	animal	paciente	
Animal não disponível para avaliação – circunstâncias suspeitas ou não suspeitas	-	Direcionar para o centro antirrábico	O ciclo completo de tratamento <sup>(b)</sup> deve ser sempre concluído
Animal morto – circunstâncias suspeitas ou não suspeitas	Cérebro enviado para um laboratório autorizado para análise	Direcionar para o centro antirrábico para tratamento	O tratamento <sup>(b)</sup> pode ser descontinuado em caso de resultado negativo ou deve ser continuado em caso de resultado positivo
Animal vivo – circunstâncias não suspeitas	Manter sob vigilância veterinária <sup>(a)</sup>	Decisão para tratamento antirrábico adiada	O tratamento <sup>(b)</sup> será prosseguido dependendo da vigilância veterinária do animal
Circunstâncias suspeitas	Manter sob Vigilância veterinária <sup>(a)</sup>	Direcionar para o centro antirrábico	O tratamento <sup>(b)</sup> pode ser descontinuado se a vigilância invalidar as dúvidas iniciais ou, caso contrário, deve ser continuado

<sup>(a)</sup> De acordo com as recomendações da OMS, o período de observação mínimo para vigilância veterinária de cachorros e gatos é de 10 dias.

<sup>(b)</sup> O tratamento é recomendado de acordo com a gravidade do ferimento: vide Tabela 2 a seguir.

**Tabela 2:**

Categoria da Severidade	Tipo de contato com o animal selvagem presumido ou confirmado raivoso ou um animal que não pode ser colocado sob supervisão.	Tratamento Recomendado
I	Tocar ou alimentar os animais; lambedura na pele intacta (sem exposição).	Nenhum, se um histórico confiável do caso estiver disponível. <sup>(a)</sup>
II	Mordidas leves na pele lesada, pequenos arranhões ou arranhadura superficial sem sangramento (exposição).	Administrar a vacina imediatamente.  Interrompa o tratamento se o animal permanecer saudável durante um período de observação de 10 dias <sup>(b)</sup> ou se for comprovado que ele é negativo para raiva por um laboratório confiável, usando técnicas de diagnóstico apropriadas.  Trate como categoria III se houver exposição a morcegos.

III	<p>Mordedura ou arranhadura transdérmica<sup>(c)</sup> únicas ou múltiplas. Contaminação das membranas mucosas ou pele lesada com saliva (através da lambedura de animais). Exposição devido ao contato direto com morcegos</p>	<p>Administrar a vacina antirrábica imediatamente e imunoglobulina antirrábica, de preferência o mais rápido possível após o início da profilaxia pós-exposição.</p> <p>A imunoglobulina antirrábica pode ser injetada até 7 dias após a administração da primeira dose da vacina.</p> <p>Interrompa o tratamento se o animal permanecer saudável ao longo de um período de observação de 10 dias ou se for negativo para raiva por um laboratório confiável, usando técnicas de diagnóstico apropriadas.</p>
-----	---	---

<sup>(a)</sup> Se um cão ou gato aparentemente saudável em/ou de uma área de baixo risco for colocado em observação, o tratamento pode ser adiado.

<sup>(b)</sup> Este período de observação aplica-se apenas a cães e gatos. Exceto para espécies ameaçadas ou em perigo, outros animais domésticos e selvagens com suspeita de raiva devem ser sacrificados e seus tecidos examinados quanto à presença de antígeno da raiva por meio de técnicas laboratoriais apropriadas.

<sup>(c)</sup> Mordidas, especialmente na cabeça, pescoço, rosto, mãos e genitais, são exposições de categoria III devido à rica inervação dessas áreas.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não foram realizados estudos de eficácia. Os resultados dos estudos de imunogenicidade encontram-se descritos abaixo.

Foram realizados estudos clínicos para avaliar a imunogenicidade da vacina em situações de pré e pós-exposição. Um título de Anticorpos Neutralizantes do Vírus da Raiva  $\geq 0,5$  UI / mL, considerado pela OMS como conferindo proteção, foi usado como prova do nível de anticorpos protetores.

### Profilaxia Pré-exposição

O esquema de vacinação pré-exposição é composto de 3 doses divididas em D0, D7 e D28 (ou D21) por via intramuscular (0,5 mL) e foi avaliada em vários estudos clínicos em população adulta e pediátrica. Após a vacinação, todos os indivíduos vacinados atingiram título de anticorpos neutralizantes da raiva  $> 0,5$  UI/mL, considerado pela OMS capaz de conferir proteção.

O acompanhamento por 10 anos de 49 pacientes que receberam as 3 injeções, seguida por uma dose de reforço após 1 ano, demonstrou uma manutenção de soroconversão em mais de 95% dos vacinados por até 10 anos.

O cronograma de pré-exposição de uma semana por via intramuscular (uma dose de 0,5 mL em D0 e uma dose de 0,5 mL em D7) foi avaliado em um estudo em 75 indivíduos (incluindo 35 crianças de 2 a 17 anos).

No D21, 98,6% dos indivíduos alcançaram um título de anticorpos séricos  $\geq 0,5$  UI / mL.

Um ano depois, após uma PEP simulada com duas doses de 0,5 mL injetadas com 3 dias de intervalo (em D0 e D3) por via intramuscular, uma resposta anamnésica alta e rápida foi demonstrada em todos os sujeitos do D7.

Em 5 estudos realizados com a **vacina raiva (inativada)** com 392 indivíduos no contexto de uma avaliação do regime convencional de 3 doses (em D0, D7, D21 ou D28) por via intramuscular, todos os

indivíduos atingiram um título de anticorpos séricos  $\geq 0,5$  UI / mL, em D21 ou D28, após as 2 doses (em D0 e D7), pouco antes da injeção da terceira dose.

O cronograma de pré-exposição de uma semana por via intradérmica (duas doses de 0,1 mL em D0 e duas doses de 0,1 mL em D7) foi avaliada em um estudo com 75 indivíduos (incluindo 36 crianças de 2 a 17 anos).

No D21, 97,2% dos indivíduos alcançaram um título de anticorpos séricos  $\geq 0,5$  UI / mL.

Um ano depois, após uma PEP simulada com duas doses de 0,1 mL injetadas com 3 dias de intervalo (em D0 e D3) por via intradérmica, uma resposta anamnésica alta e rápida foi demonstrada em todos os indivíduos em D7, exceto um indivíduo que permaneceu soronegativo em todos os momentos, apesar de completar todas as vacinações do estudo.

Em outro estudo conduzido com 430 indivíduos que receberam uma dose de 0,1 mL de **vacina raiva (inativada)** em D0 e uma dose de 0,1 mL em D7 por via intradérmica, 99,1% dos indivíduos atingiram um título de anticorpo sérico  $\geq 0,5$  IU / mL em D21.

### **Profilaxia Pós-exposição**

Dois esquemas intramusculares pós-exposição (regime de Essen de 5 doses [D0, D3, D7, D14 e D28] e regime de Zagreb de 4 doses [2 doses em D0, em seguida, 1 dose em cada D7 e D21] e imunoglobulina conforme apropriado) foram avaliados em vários estudos clínicos em populações adultas e pediátricas. Quase todos os vacinados alcançaram um título de anticorpos neutralizantes da raiva  $\geq 0,5$  UI / mL no D14.

Em um estudo de fase III, incluindo 600 indivíduos expostos com idades entre 11 meses e 50 anos de idade, dois esquemas de PEP intradérmicos foram testados: regime de 4 locais de uma semana (4 doses em cada D0, D3 e D7) com e sem ERIG em D0, e regime da Cruz Vermelha Tailandesa (CVT) atualizado (2 doses em cada D0, D3, D7 e D28) com ERIG em D0. Regime do Instituto Pasteur Camboja (2 doses em cada D0, D3 e D7) também foi documentado até D28 como parte do regime CVT. Quase todos os vacinados atingiram um título de anticorpos neutralizantes da raiva  $\geq 0,5$  UI/mL no D14. Cinco anos depois e antes do PEP simulado ser recebido, o nível de proteção de anticorpos neutralizantes da raiva foi mantido em mais de 84% dos indivíduos que receberam regime de 4 locais de uma semana com ou sem ERIG, e em 64,1% (IC95% 55,1; 72,3) dos indivíduos que receberam o regime CVT atualizado com ERIG. Onze dias após a simulação de PEP com regime de ID de "visita única 4 doses", todos os indivíduos tinham título de anticorpos neutralizantes da raiva  $\geq 0,5$  UI/mL.

A eficácia da **vacina raiva (inativada)** foi avaliada em 44 indivíduos adultos mordidos por animais com contaminação por raiva confirmada. Os indivíduos receberam a vacina de acordo com o regime de 5 doses de Essen (D0, D3, D7, D14 e D28 por via intramuscular) e imunoglobulina conforme apropriado. Nenhum desses indivíduos desenvolveu a doença.

A eficácia da **vacina raiva (inativada)** também foi confirmada em dois estudos que usaram tempos de administração recomendados no passado. No primeiro estudo, 106 pacientes receberam 6 injeções via intramuscular em D0, D3, D7, D14, D28 e D91. No segundo estudo, 40 pacientes receberam injeções via intradérmica nas duas deltóides locais em D0, D3, D7 e em 1 local em D28 e D90. Todos os pacientes receberam imunoglobulina conforme apropriado. Todos eles foram mordidos por animais confirmadamente infectados, e nenhum deles desenvolveram a doença.

### População pediátrica

Não há diferença clinicamente significativa na imunogenicidade da vacina em crianças em comparação com os adultos.

Em um estudo avaliando o cronograma de pré-exposição de uma semana por via intradérmica (duas doses de 0,1 mL de **vacina raiva (inativada)** em D0 e duas doses de 0,1 mL em D7) ou por via intramuscular (uma dose de 0,5 mL de **vacina raiva (inativada)** em D0 e uma dose de 0,5 mL em D7) em 71 crianças de 2 a 17 anos de idade, todas as crianças atingiram um título de anticorpos séricos  $\geq 0,5$  UI / mL no D21. Um ano depois, após uma PEP simulada com duas doses injetadas com 3 dias de intervalo (em D0 e D3) por via intramuscular ou intradérmica, uma resposta anamnésica alta e rápida foi demonstrada em todos os sujeitos do D7.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de ação

A proteção após a vacinação é fornecida pela indução de ANVR (Anticorpos Neutralizantes do Vírus da Raiva).

A vacina é preparada a partir de vírus da raiva da cepa WISTAR PM/WI38-1503-3M, cultivados em célula VERO. Em seguida, o vírus é inativado pela beta-propiolactona e purificado por ultracentrifugação. Os vírus causadores da raiva pertencem à família *Rhabdoviridae*, e se caracterizam por apresentar uma única cadeia de ácido ribonucleico.

A raiva é uma patologia bastante grave cuja encefalite pode manifestar-se sob diferentes formas: espasticidade, demência ou paralisia, todas elas de igual gravidade e que quase sempre levam o paciente a morte.

No Brasil, o cão é o principal reservatório/transmissor da raiva urbana. Na zona rural, o morcego constitui o mais importante veículo do vírus rábico, sendo responsável por enzootias em bovinos. Outros animais ocasionalmente envolvidos na transmissão da raiva para humanos são: gatos, macacos, raposas, etc. Os primeiros sinais clínicos da raiva humana surgem em média de 20 a 90 dias após a infecção; entretanto, o período de incubação pode ser muito mais curto (menos de uma semana) ou muito mais longo (de alguns meses a mais de um ano).

O período de incubação é mais curto quando a doença acomete crianças ou quando a infecção viral ocorre em sítios bastante inervados como: cabeça, face, pescoço, dedos e órgãos sexuais. Uma vez que foram relatados períodos de incubação da doença muito longos, mesmo pessoas que se apresentam para avaliação e tratamento muito tempo após uma mordida, ou exposição considerada de risco, devem ser tratadas de forma semelhante àquelas que referem exposição recente.

A utilização da **vacina raiva (inativada)** na prevenção da raiva humana abrange a profilaxia pré-exposição (vacinação preventiva) e a profilaxia pós-exposição (vacinação curativa).

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

### Profilaxia pré-exposição

Reação de hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer componente da **vacina raiva (inativada)** ou após a administração prévia da vacina ou uma vacina contendo os mesmos componentes.

A vacina deve ser adiada em caso de doença febril ou aguda.

Observação: Em caso de risco substancial de exposição ao vírus da raiva, deve-se sempre levar em consideração a relação risco/benefício da administração da **vacina raiva (inativada)** em indivíduos portadores de condições de saúde que normalmente contraindicariam o emprego de vacinas.

### **Profilaxia pós-exposição**

Em virtude da evolução fatal da infecção pelo vírus da raiva, a profilaxia pós-exposição não apresenta qualquer contraindicação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Proteção**

Como em qualquer vacina, a vacinação com a **vacina raiva (inativada)** pode não proteger 100% dos indivíduos vacinados. Para atingir um nível suficiente de proteção de anticorpos, as recomendações para o uso da **vacina raiva (inativada)** devem ser rigorosamente seguidas (consulte a Seção 8), pois uma resposta imune insuficiente pode levar a casos fatais de raiva.

### **Indivíduos imunocomprometidos**

Em indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, a resposta imunológica à vacina pode ser insuficiente. Portanto, é recomendado monitorar de 2 a 4 semanas após a última dose da vacinação, com testes sorológicos, o nível de ANVR (Anticorpos Neutralizantes do Vírus da Raiva) em tais indivíduos, para garantir que uma resposta imune aceitável foi induzida. Doses adicionais devem ser administradas, conforme necessário.

Se a vacinação pós-exposição for necessária, apenas o esquema completo de vacinação deve ser administrado. Além disso, a imunoglobulina antirrábica deve ser administrada em associação com a vacina para a categoria II e III de exposição.

### **Precauções de administração**

Antes da injeção de qualquer produto biológico, deve-se tomar todas as precauções conhecidas para a prevenção de reações alérgicas ou outras reações. Como em todas as vacinas injetáveis, o tratamento e a supervisão médica adequada, devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

Como medida de precaução, a injeção de epinefrina (1:1000) deve estar imediatamente disponível em caso de reações anafiláticas inesperadas ou alergias graves.

Para garantir uma proteção contínua, um exame sorológico (análise de títulos de anticorpos neutralizantes) por RFFIT (Teste Rápido de Inibição de Focos Fluorescentes) deve ser realizado a cada 6 meses em indivíduos com exposição contínua e pode ser realizado a cada 2 anos após os reforços em 1 e 5 anos em indivíduos com exposição frequente à raiva.

O nível de anticorpos mínimo aceitável neste teste é definido como  $\geq 0,5\text{UI} / \text{mL}$  ou neutralização completa do vírus, na diluição 1:5 de soro.

Se o resultado for abaixo do nível aceitável, uma dose de reforço deve ser administrada.

Como a administração intramuscular pode causar hematoma no local de aplicação, a **vacina raiva (inativada)** não deve ser ministrada em pessoas com alguma desordem de coagulação, como hemofilia ou trombocitopenia, ou em pessoas em terapia anticoagulante, a menos que os benefícios potenciais sejam

claramente superiores ao risco. Se a decisão for pela administração da vacina a estas pessoas, a injeção deve ser feita com precaução para evitar o risco de formação de hematoma após a aplicação.

Antes da administração da **vacina raiva (inativada)**, deve-se conhecer o estado de saúde recente do paciente, o histórico familiar e pessoal do paciente, o histórico de imunização e qualquer evento adverso após vacinações anteriores.

Nos indivíduos que tiveram história de reação séria ou grave dentro de 48 horas da aplicação anterior de uma vacina contendo componentes semelhantes à **vacina raiva (inativada)**, a vacinação deve ser cuidadosamente analisada.

Com relação à administração intradérmica da **vacina raiva (inativada)**, é essencial que esta seja realizada apenas por equipe médica treinada nesta técnica, a fim de garantir que a vacina seja administrada por via intradérmica. Para a via intradérmica, seringa e agulha apropriadas devem ser usadas.

A **vacina raiva (inativada)** não deve ser administrada por via intravascular. Certifique-se de que a agulha não irá atingir nenhum vaso sanguíneo.

Esta vacina não deve ser aplicada na região glútea.

### **Neomicina, estreptomicina e polimixina**

Cada dose da **vacina raiva (inativada)** pode conter traços indetectáveis de neomicina, estreptomicina e polimixina, utilizados durante a produção da vacina, portanto, deve-se tomar cuidado quando a vacina é administrada em indivíduos com hipersensibilidade a esses antibióticos (ou outros antibióticos da mesma classe, se apropriado).

### **Apneia**

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48 a 72 horas devem ser considerados ao administrar a série de imunizações primárias em bebês muito prematuros (nascidos com menos de 28 semanas de gestação) e, particularmente, naqueles com histórico anterior de imaturidade respiratória.

Como o benefício da administração desta vacina é elevado neste grupo de recém-nascidos, a vacinação não deve ser suspensa ou atrasada.

### **Reações relacionadas à ansiedade**

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer, após, ou mesmo antes de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à injeção da agulha. Isso pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, como distúrbios visuais transitórios e parestesia. É importante que existam procedimentos para evitar desmaios.

### **Gravidez**

#### *Profilaxia pré-exposição*

Não foram realizados estudos de reprodução animal com a **vacina raiva (inativada)**. Dados sobre o uso desta vacina em grávidas são limitados.

A **vacina raiva (inativada)** deve ser administrada em mulheres grávidas apenas se claramente necessário, e após avaliação dos riscos e benefícios.

#### *Profilaxia pós-exposição*

Devido à gravidade da doença, a gravidez não é uma contraindicação.

**Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Lactação**

##### *Profilaxia pré-exposição*

Não se sabe se esta vacina é excretada no leite humano. É necessário ter cuidado quando a **vacina raiva (inativada)** é administrada em uma mãe que amamenta.

##### *Profilaxia pós-exposição*

Devido à gravidade da doença, a lactação não é uma contraindicação.

#### **Fertilidade**

A **vacina raiva (inativada)** não foi avaliada quanto à diminuição da fertilidade masculina ou feminina.

#### **Condução de um veículo ou execução de outras tarefas perigosas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Houve relatos frequentes de tontura pós-vacinação. Este evento adverso pode temporariamente afetar a habilidade de conduzir veículos e operar máquinas.

#### **Interferência com testes de laboratório e diagnósticos**

A interferência da **vacina raiva (inativada)** em testes de laboratório e/ou diagnóstico não foi estudada.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Tratamento imunossupressor, incluindo terapia sistêmica a longo prazo com corticosteroide, podem interferir na produção de anticorpos e causar falha na imunização. Portanto, é aconselhável realizar um teste sorológico de 2 a 4 semanas após a última aplicação.

A **vacina raiva (inativada)** pode ser administrada simultaneamente com a vacina de febre tifóide (polissacarídica), desde que administradas em dois locais de injeção separados.

Em caso de administração concomitante com qualquer outro medicamento, incluindo imunoglobulinas da raiva, locais de injeção separados e seringas separadas devem ser utilizados.

Como a imunoglobulina da raiva interfere no desenvolvimento da resposta imune à vacina, a recomendação de administração da imunoglobulina da raiva deve ser rigorosamente seguida.

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

A **vacina raiva (inativada)** deve ser armazenada e transportada entre +2°C e +8°C. Não deve ser colocada no congelador ou "freezer".

#### **Prazo de validade**

Desde que mantida sob refrigeração entre +2°C e +8°C, o prazo de validade da **vacina raiva (inativada)** é de 36 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade 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.**

**Após preparo, usar imediatamente.**

Esta vacina consiste de um pó liofilizado injetável acompanhado de uma solução diluente. O pó liofilizado injetável deve ser homogêneo e branco e o solvente deve ser uma solução límpida. Após a reconstituição, a suspensão deve ser homogênea e 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**

Antes da reconstituição, o pó liofilizado tem uma coloração uniforme branca.

Uma vez que a vacina é reconstituída com 0,5 mL de diluente, uma dose por via intramuscular consiste em 0,5 mL de vacina reconstituída e uma dose por via intradérmica consiste em 0,1 mL de vacina reconstituída por local de injeção.

### **Para a reconstituição da vacina:**

- Retire o lacre do frasco do produto liofilizado;
- Injetar o diluente contido na seringa pré-preenchida ou no frasco de solução diluente para dentro do frasco que contém o pó liofilizado;
- Agite delicadamente para obter uma suspensão homogênea da vacina. A vacina reconstituída apresenta aspecto de um líquido límpido, homogêneo e livre de partículas;
- Remova e descarte a seringa que foi utilizada para reconstituição da vacina;
- Utilize uma nova seringa com uma nova agulha para retirar a dose correta de suspensão;
- Substitua a agulha por uma agulha para injeção intramuscular/intradérmica. O comprimento da agulha utilizada para administração da vacina deve ser adaptado ao paciente e à rota de administração;
- Se administrada pela via intramuscular, a vacina deve ser usada imediatamente.
- Se administrada pela via intradérmica, a vacina pode ser usada até 6 horas após reconstituição desde que seja mantida a não mais que 25°C e protegida da luz. Depois da reconstituição, usando técnica asséptica, uma dose da vacina deve ser retirada de um frasco. O restante pode ser usado para outro paciente. Uma nova agulha estéril e seringa devem ser usadas para retirar e administrar cada dose da vacina para cada paciente para evitar infecção cruzada. A vacina não utilizada deve ser descartada após 6 horas.

A **vacina raiva (inativada)** é administrada por via intramuscular, na região deltoide, em adultos e crianças ou região ântero-lateral da coxa em bebês e crianças pequenas.

Também pode ser administrada por via intradérmica, de preferência na parte superior do braço ou antebraço.

Esta vacina não deve ser administrada por via subcutânea e intravascular. Assegurar que a agulha não penetre um vaso sanguíneo.

A **vacina raiva (inativada)** não deve ser aplicada na região glútea, pois os níveis mais baixos de anticorpos neutralizantes foram observados quando esta área é utilizada. Como a **vacina raiva (inativada)** não contém conservante, a utilização da vacina deve ser imediata após a reconstituição.

A posologia da **vacina raiva (inativada)** em adultos e crianças é a mesma: 0,5 mL por via intramuscular e 0,1 mL por via intradérmica.

O cronograma de vacinação deve ser adaptado de acordo com as circunstâncias da exposição e o estado imune antirrábico do paciente.

### Profilaxia pré-exposição

Para a imunização pré-exposição, os indivíduos podem ser vacinados de acordo com um dos esquemas de vacinação apresentados na Tabela 3 e de acordo com as recomendações locais oficiais, quando disponíveis:

**Tabela 3: Esquema de vacinação pré-exposição**

	D0	D7	D21 ou D28
Regime convencional via intramuscular – 0,5 mL	1 dose	1 dose	1 dose
Regime de 1 semana <sup>(a)</sup> via intramuscular – 0,5 mL	1 dose	1 dose	
Regime convencional via intradérmica – 0,1 mL	1 dose	1 dose	1 dose
Regime de 1 semana <sup>(a)</sup> via intradérmica – 0,1 mL	2 doses <sup>(b)</sup>	2 doses <sup>(b)</sup>	

<sup>(a)</sup> Este regime não deve ser usado para indivíduos imunocomprometidos (ver seção 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

<sup>(b)</sup> Uma injeção em cada braço (para adultos e crianças) ou em cada coxa anterolateral (bebês e crianças pequenas).

Além disso, doses de reforço e/ou teste sorológico regular de anticorpos neutralizantes podem ser indicados de acordo com o recomendado.

Uma a três semanas após a última dose deve ser verificada a taxa de anticorpos neutralizantes no indivíduo vacinado. O reforço periódico é recomendado em consequência às dosagens de anticorpos neutralizantes para a raiva com a seguinte periodicidade de amostragem:

- 06 meses para indivíduos que manuseiam o vírus rábico vivo (laboratório de diagnóstico, pesquisa ou produção);
- 12 meses para indivíduos em contínuo risco de exposição.

O reforço deverá ser administrado quando o título de anticorpos obtido for inferior a 0,5UI / mL, nível este considerado protetor de acordo com a OMS.

Para indivíduos não expostos ao risco, deve-se fazer uma dose de reforço 1 ano após a primeira dose e depois um reforço a cada 3 anos. Conforme a tabela a seguir:

**Tabela 4: Recomendação para vacinação primária e dose de reforço**

<b>Vacinação Primária</b>	3 injeções	D0, D7 e D28*
<b>Primeiro reforço</b>	1 ano depois	
<b>Reforços posteriores</b>	Cada 3 anos	

\* A injeção D28 pode ser administrada em D21.

A **vacina raiva (inativada)** pode ser administrada como uma dose reforço após a vacinação primária com **vacina raiva (inativada)** preparada em células VERO ou em células diploides humana - HDCV.

### **Profilaxia pós-exposição**

A profilaxia pós-exposição deve ser iniciada o mais rápido possível após a suspeita de exposição à raiva.

### **Tratamento de primeiros socorros**

O tratamento dos ferimentos é muito importante e deve ser feito imediatamente após as mordidas e arranhões.

Em todos os casos, o cuidado adequado da ferida (enxágue e lavagem completa de todas as feridas e arranhões com sabão ou detergente e grandes quantidades de água e ou agentes virucidas) deve ser realizado imediatamente ou o mais rápido possível após a exposição. Estes procedimentos devem ser realizados antes da administração de **vacina raiva (inativada)** ou imunoglobulinas antirrábicas, quando indicadas.

A administração da vacina antirrábica deve ser realizada estritamente de acordo com a categoria de exposição, o estado imunológico do paciente e o estado animal para raiva (de acordo com as recomendações descritas na Tabela 2 – seção **1. INDICAÇÕES**).

Dependendo da gravidade dos ferimentos, imunoglobulinas antirrábicas (RIGs) podem ser administradas em associação com a vacina. Neste caso, consulte as instruções na bula da imunoglobulina.

Se necessário, o tratamento pode ser complementado pela administração de profilaxia do tétano, tratamento e/ou antibioticoterapia.

### **Indivíduos totalmente imunizados**

Vacinação em indivíduos previamente imunizados (vacinação preventiva completa comprovada):

- Vacinação com menos de 1 ano: 1 injeção (D0);
- Vacinação com mais de 1 ano e menos de 3 anos: 3 injeções (D0, D3 e D7);
- Vacinação com mais de 3 anos ou incompleta: Vacinação curativa completa com soroterapia se for necessária.

Se for necessário, o tratamento será completado pela administração de vacina tétano e antibióticos para evitar outras infecções.

De acordo com a recomendação da OMS, os indivíduos previamente imunizados são pacientes que podem documentar PrEP completa anterior (profilaxia pré-exposição) ou PEP (profilaxia pós-exposição) e pacientes que descontinuaram uma série de PEP após pelo menos duas doses de uma cultura de células ou vacina antirrábica baseada em ovo embrionado.

Esses indivíduos devem receber uma dose da vacina por via intramuscular (dose de vacina de 0,5 mL) ou por via intradérmica (dose de vacina de 0,1 mL) em cada um dos dias 0 e 3. Alternativamente, 4 injeções intradérmicas (dose de vacina de 0,1 mL) podem ser administradas em 4 locais distintos em D0.

A imunoglobulina antirrábica não é indicada para indivíduos previamente imunizados.

### **Indivíduos não imunizados**

Indivíduos não imunizados podem ser vacinados de acordo com um dos esquemas de vacinação apresentados na Tabela 5:

**Tabela 5: Esquemas de vacinação pós-exposição em indivíduos não imunizados**

	D0	D3	D7	D14	D21	D28
<b>Regime Essen</b> <b>Via intramuscular - 0.5 mL</b>	1 dose	1 dose	1 dose	1 dose		1 dose
<b>Regime Zagreb</b> <b>Via intramuscular - 0.5 mL</b>	2 doses <sup>(a)</sup>		1 dose		1 dose	
<b>Regime atualizado Cruz Vermelha Tailandesa</b> <b>Via intradérmica - 0.1 mL</b>	2 doses <sup>(b)</sup>	2 doses <sup>(b)</sup>	2 doses <sup>(b)</sup>			2 doses <sup>(b)</sup>
<b>Regime Instituto Pasteur Camboja</b> <b>Via intradérmica - 0.1 mL</b>	2 doses <sup>(b)</sup>	2 doses <sup>(b)</sup>	2 doses <sup>(b)</sup>			
<b>Regime de 1 semana, quatro locais</b> <b>Via intradérmica - 0.1 mL</b>	4 doses <sup>(c)</sup>	4 doses <sup>(c)</sup>	4 doses <sup>(c)</sup>			

<sup>(a)</sup> - uma injeção em cada um dos dois deltóides (para adultos e crianças) ou locais anterolaterais da coxa (bebês e crianças pequenas)

<sup>(b)</sup> - para ser injetado em 2 locais distintos, se possível contra-lateralmente.

<sup>(c)</sup> - para ser injetado em 4 locais distintos.

Para exposições de categoria III (ver Tabela 2 – seção **1. INDICAÇÕES**), a imunoglobulina antirrábica deve ser administrada em associação com a vacina. Neste caso, a vacina deve ser administrada contra-lateralmente, se possível.

A vacinação não deve ser descontinuada a menos que o animal seja declarado não infectado com o vírus da raiva de acordo com uma avaliação veterinária (supervisão do animal e/ou análise laboratorial).

Em áreas enzoóticas de raiva, a administração de duas doses da vacina em D0 pode ser justificada, por exemplo: no caso de lesões que são extremamente graves ou perto do sistema nervoso, ou quando o indivíduo é imunodeficiente, ou quando a consulta médica não foi imediata após a exposição.

## Populações Especiais

### População Pediátrica

Não há especificidades quanto à dose ou esquema de vacinação, para a população pediátrica.

### Indivíduos Imunocomprometidos

#### Profilaxia pré-exposição

Para indivíduos imunocomprometidos, regimes convencionais de 3 doses (ver seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** – Profilaxia Pré-exposição) devem ser usados e o teste de sorologia de anticorpos neutralizantes deve ser realizado 2 a 4 semanas após a última dose da vacinação, para avaliar a possível necessidade de uma dose adicional da vacina.

#### Profilaxia pós-exposição

Para indivíduos imunocomprometidos, apenas esquema de vacinação completo (ver seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** – Profilaxia Pós-exposição – Indivíduos não imunizados) deve ser administrado.

A imunoglobulina antirrábica deve ser administrada em associação com a vacina para ambas exposições de categorias II e III (ver Tabela 2 – seção **1. INDICAÇÃO**).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum:  $\geq 10\%$
- Comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$
- Incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$
- Raro:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$
- Muito raro:  $< 0,01\%$ , incluindo relatos isolados
- Desconhecido: Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Em estudos clínicos, mais de 13.000 indivíduos (de 2 meses a 98 anos de idade) receberam pelo menos uma dose de **vacina raiva (inativada)**.

Uma análise agrupada foi realizada em 4 estudos clínicos randomizados e controlados que compartilham os mesmos padrões de segurança, integrando dados de 1.151 indivíduos (17 bebês/crianças menores de 24 meses de idade, 510 crianças e adolescentes e 624 adultos de 18 a 60 anos de idade). Nestes estudos, a vacina foi administrada por via intramuscular (N = 477) ou por via intradérmica (N=674). Em um destes estudos utilizando a via intradérmica (N = 599), a maioria dos indivíduos recebeu Imunoglobulina Antirrábica Equina (ERIG) concomitantemente com a primeira dose da **vacina raiva (inativada)**.

As reações adversas foram geralmente de intensidade leve e surgiram 3 dias após a vacinação. A maioria das reações resolveu-se espontaneamente em 1 a 3 dias após o início. As reações adversas sistêmicas mais frequentes em todas as faixas etárias (exceto bebês/crianças pequenas) foram cefaleia, mal-estar e mialgia. As reações no local da injeção (dor, eritema e inchaço) foram mais frequentes após a injeção via intradérmica em comparação com a injeção via intramuscular. A dor no local da injeção foi a reação mais frequente no local da injeção para ambas as vias de administração.

A tabela abaixo apresenta as frequências de reações adversas solicitadas (registradas dentro de 7 dias) e reações adversas não solicitadas (registradas dentro de 28 dias), relatadas após qualquer dose de **vacina raiva (inativada)**. A reação no local da injeção é apresentada de acordo com a via de administração (intramuscular ou intradérmica). As reações sistêmicas são apresentadas agrupadas.

**Tabela 6: Reações adversas sistêmicas e no local de injeção solicitadas e não solicitadas até 28 dias após qualquer dose da vacina raiva (inativada) (análise de segurança agrupada)**

Reações adversas	Adultos 18 anos ou mais N=624 <sup>(a)</sup>	População Pediátrica Menos de 18 anos N=527 <sup>(b)</sup> , incluindo 17 indivíduos com menos de 24 meses de idade
	% <sup>†</sup> - Frequência	% <sup>†</sup> - Frequência
<b>CSO: Desordens do Sistema Sanguíneo e Linfático</b>		
<b>Linfoadenopatia</b>	Comum - 1,0 %	Comum - 1.1 %
<b>CSO: Desordens do Sistema Imunológico</b>		
<b>Reações de hipersensibilidade (e.g. rash, urticária, prurido (coceira)).</b>	Incomum – 0,8 %	Incomum – 0,6%
<b>CSO: Desordens Gastrointestinais</b>		
<b>Náusea</b>	Incomum – 0,2%	-
<b>Dor abdominal</b>	Incomum – 0,2%	Incomum – 0,2%
<b>Diarreia</b>	Incomum – 0,3 %	-
<b>Vômitos</b>	-	Incomum – 0,6%
<b>CSO: Desordens Gerais e Condições do Local de Administração</b>		
<b>Dor no local de injeção</b>	Muito comum – 21,9%	Muito comum – 17,0%

<b>Reações adversas</b>	<b>Adultos</b> 18 anos ou mais N=624 <sup>(a)</sup>	<b>População Pediátrica</b> Menos de 18 anos N=527 <sup>(b)</sup> , incluindo 17 indivíduos com menos de 24 meses de idade
- via intramuscular		
- via intradérmica	Muito comum – 58,8%	Muito comum - 57%
<b>Eritema no local de injeção</b>	Comum- 2,0%	Comum – 1,8%
- via intramuscular		
- via intradérmica	Muito comum – 12,3%	Muito comum – 50,8%
<b>Prurido no local de injeção</b>	Comum – 1,0%	-
- via intramuscular		
- via intradérmica	Comum – 1,3%	Incomum – 0,6%
<b>Edema no local da injeção</b>	Comum – 2,3%	Comum – 2,3%
- via intramuscular		
- via intradérmica	Comum – 5,3%	Muito comum – 24,4%
<b>Endurecimento do local de injeção</b>	Comum – 1,0%	-
- via intramuscular		
- via intradérmica	-	-
<b>Hematoma no local da injeção</b>	-	-
- via intramuscular		
- via intradérmica	Incomum – 0,3%	-
<b>Mal-estar</b>	Muito comum – 33,9%	Muito comum – 24,4%
<b>Pirexia</b>	Comum – 4,2 %	Comum – 9,9 %
<b>Astenia</b>	Incomum – 0,8 %	-
<b>Calafrios</b>	Incomum – 0,2 %	Incomum - 0,2 %
<b>Choro inconsolável (apenas em bebês/crianças pequenas)</b>	-	Muito comum – 23,5%
<b>CSO: Desordens do Sistema Nervoso</b>		
<b>Dor de cabeça</b>	Muito comum – 34,6%	Muito comum – 24,3%
<b>Tonturas/Vertigem</b>	Incomum – 0,3 %	-
<b>Sonolência (apenas em bebês/crianças pequenas)</b>	-	Muito comum – 17,6 %
<b>Irritabilidade (apenas em bebês/crianças pequenas)</b>	-	Muito comum – 35,3 %
<b>CSO: Desordens Nutricionais e Metabólicas</b>		
<b>Diminuição do apetite</b>	Incomum – 0,2%	Comum – 0,9 %
<b>CSO: Desordens Musculoesqueléticas e do Tecido Conjuntivo</b>		
<b>Mialgia</b>	Muito comum – 30,1%	Muito comum – 21,6%

<sup>(a)</sup> Via intramuscular: N=306; via intradérmica N=318

<sup>(b)</sup> Via intramuscular: N=171; via intradérmica N=356

<sup>†</sup> Para cada reação, a frequência foi definida pelo número de indivíduos que experimentaram a reação pelo menos uma vez durante o período de observação dividido pelo número de indivíduos com dados disponíveis.

CSO: Classe de Sistema de Órgão

Para uma visão abrangente da segurança da vacina, foram incluídas reações adversas relevantes adicionais de outros estudos não selecionados para análise de segurança agrupada. Suas frequências são estimadas com base no número total de indivíduos incluídos nos estudos clínicos, onde a segurança da **vacina raiva (inativada)** foi avaliada (um total de mais de 5.000 indivíduos, incluindo mais de 1.000

crianças menores de 18 anos de idade; divisão por faixa etária não estava disponível para todos os estudos).

**Tabela 7: Reações adversas adicionais de outros estudos clínicos**

<b>Reações Adversas</b>	<b>Adultos</b> 18 anos ou mais N > 2.600	<b>População pediátrica</b> Menores de 18 anos N > 1.000
	% - Frequência	% - Frequência
<b>CSO: Desordens Gerais e Condições do Local de Administração</b>		
<b>Sintomas de gripe</b>	Comum – 1,1%	-
<b>CSO: Desordens do Sistema Nervoso</b>		
<b>Insônia (apenas em bebês/crianças pequenas)</b>	-	Comum – 8,5%
<b>CSO: Desordens Musculoesqueléticas e do Tecido Conjuntivo</b>		
<b>Artralgia</b>	Incomum - 0,3%	-
<b>CSO: Desordens do Sistema Respiratório</b>		
<b>Dispneia</b>	Rara – 0,08%	-

• **Reações adversas Pós-Comercialização**

Baseados em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados durante o uso comercial da **vacina raiva (inativada)**. Esses eventos foram relatados muito raramente, porém, a taxa de incidência exata não pode ser calculada com precisão, sua frequência é qualificada como “Desconhecida”.

**Desordens do Sistema Imune**

- Reações anafiláticas, angioedema

**Desordens do ouvido e labirinto**

- Perda auditiva neurossensorial repentina

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).

**Em casos de eventos adversos, notifique 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 ao Consumidor (SAC) para que o devido acompanhamento possa ser dado.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS: 1.2234.0048

**Farm. Resp.:**

Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho  
CRF-SP nº 30.538

**Fabricado por:**

Sanofi Pasteur  
Marcy l'Étoile - França

**Embalado por:**

Sanofi Pasteur  
Val de Reuil - França  
Ou  
Sanofi Pasteur  
Marcy l'Étoile - França

**Importado e registrado por:**

**INSTITUTO BUTANTAN**

Av. Dr. Vital Brasil, 1500 - Butantã  
CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil  
CNPJ: 61.821.344/0001-56

**Indústria Brasileira**

**Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850**

e-mail: sac@butantan.gov.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/08/2023.**

