



YELLOW FEVER VACCINE (10 doses)

DESCRIPTION:

The Yellow Fever Vaccine is an attenuated live virus vaccine used for active immunization of adults and children as from 6 (six) months of age. It is obtained from an attenuated strain of the live yellow fever virus; called 17D, sub strain 17DD, cultivated in chicken embryonated eggs free from pathogenic agents (SPF), produced in accordance with the standards established by the World Health Organization (WHO).

This vaccine is a freeze-dried product, which shall only be reconstituted with the sterile diluent specifically provided for this purpose.

COMPOSITION:

After reconstitution, each dose of 0.5 mL of the vaccine contains at least, 1000 LD₅₀ (Lethal Dose in mice) or its equivalent in PFU (Plaque Forming Unit) of live attenuated yellow fever virus.

Excipients

Sucrose.....	0.8 mg
Sodium glutamate.....	4.05 mg
Sorbitol	8.5 mg
Hydrolyzed bovine gelatin	5.0 mg
Erythromycin.....	1.50 mcg
Kanamycin.....	5.0 mcg

Diluents: sterile water for injectables.

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

ADMINISTRATION:

One dose of 0.5 mL of the vaccine shall be given by deep subcutaneous or intramuscular routes, preferably on the external side of the upper part of the arm. One sterile syringe and needle shall be used for each injection.

NOTE:

The dose of 0.5 mL must be the same for all ages.

VACCINE RECONSTITUTION:

The vaccine shall be reconstituted with total volume (5,0 mL) of diluent provided by the manufacturer. The vaccine shall neither be reconstituted with other vaccines or other diluents.

Using inappropriate diluents can change the characteristics and properties of the vaccine and/or cause adverse reactions among vaccines.

The diluent provided with the vaccine shall be at a temperature ranging between +2°C and +8°C at the time of reconstitution. Therefore, it shall be placed in the refrigerator for at least 1 (one) day before its use.

Because of the sensitivity of the vaccine to ultraviolet light, it shall be protected from sunlight.

In order to reconstitute the vaccine, a sterile syringe and needle should be used and the volume of the cold diluent (5.0 mL) slowly added to the vial-ampoule containing the freeze-dried vaccine. Shake gently the vial until vaccine reconstitution is complete in order to obtain a uniform suspension without allowing foam formation.

Following reconstitution the vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter prior to administration. If observed the vaccine must be discarded.

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

The reconstituted vaccine is slightly opalescent and yellowish. Due to the large amount of proteins, which are originated from the substrate used in its production (embryonated chicken eggs), there is a chance that small granules and filaments be formed, nevertheless without affecting the effectiveness and safety of the vaccine.

It is recommended to gently and periodically shake the vial-ampoule of the reconstituted vaccine, in order to avoid the increase of small granules and filaments formation.

AFTER RECONSTITUTION, VACCINE SUSPENSION SHALL BE KEPT AT TEMPERATURES PROVEN TO BE BETWEEN +2°C and +8°C, in an ice bag or recyclable ice, thus avoiding that the lid of the vial be in contact with water.

AFTER THE VACCINE HAS BEEN RECONSTITUTED, IT CAN BE USED UNTIL THE END OF THE WORK SESSION, AS LONG AS IT DOES NOT LAST MORE THAN 6 (SIX) HOURS.

IMMUNIZATION SCHEDULE:

Yellow Fever Vaccine administration is recommended as from 6 (six) months of age. Most countries administer Yellow Fever Vaccine, simultaneously and at a different site, with the measles vaccine.

The Yellow Fever Vaccine can be administered simultaneously with any other vaccine (DT, TT, DTP, BCG, polio, hep B, Hib), including other injectable live virus vaccines (measles, measles/mumps/rubella, measles/rubella and chicken pox), as long as the injections are given at different sites. The only exception is the cholera vaccine, which cannot be administered simultaneously with the Yellow Fever Vaccine. These two vaccines shall be administered at least 3 (three) weeks apart (1). However, there are no available data over the possible interference between Yellow Fever Vaccine and vaccines against

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

varicella, rabies, japanese encephalitis and polysaccharide or conjugate pneumococcal vaccines (1,2,3,4).

Immunity occurs from the 10th (tenth) day after the administration of the vaccine, lasting for a period of at least 10 years.

For the purposes of the International Certificate of Vaccination, the same is valid from the 10th day after one dose of the Yellow Fever Vaccine (this protection may last for the entire life of the vaccinated person, according to document "*Amendment of July 11th, 2016 to Annex 7 of the IHR [2005]* "). A booster dose may be required after at least 10 years if it is established as a condition of entry in some countries.

ADVERSE REACTIONS:

Adverse reactions to the Yellow Fever Vaccine are usually mild. Between 2% and 5% of the immunized patients can suffer from headache, myalgia, fever and other mild symptoms between the 5th (fifth) and 10th (tenth) day after vaccination (1,2,3,4,5).

Immediate reactions of hypersensitivity characterized by rashes, hives or bronchospasm occur in less than one in a million immunized individuals and mainly among those who have a clinical history of allergy to chicken egg (1,2,3,4). Should the vaccination of an individual with a clinical history of hypersensitivity to chicken egg be considered to be essential because of the risk of exposure to the yellow fever virus, vaccination shall be carried out under medical supervision.

The Yellow Fever Vaccine presents a minimum degree of neurovirulence, as has been shown in laboratory animals by the intracerebral inoculation in mice and monkeys and also by the occurrence of rare cases of encephalitis after vaccination in human beings. Such cases occurred mainly, but not exclusively, in very young babies. Between 1952 and 1960,

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

when there were no restrictions regarding the minimum age for the administration of Yellow Fever Vaccine, 15 (fifteen) cases occurred, all of them in children younger than 7 (seven) months (1). Over the years, 25 cases of meningoencephalitis temporally associated to Yellow Fever Vaccine had been described in the world (1). 10 cases of autoimmune neurological disease have been notified to the U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System, including Guillain-Barré syndrome and acute disseminated encephalomyelitis. All patients with yellow fever vaccine-associated neurologic disease (YEL-AND) occurred 4 to 23 days after vaccination and after the first dose (3).

As long as contraindications are respected, the Yellow Fever Vaccine produced by Bio-Manguinhos/FIOCRUZ has a well established safety profile for more than six decades of use in Brazil and abroad, and, as of today, more than 300 million doses have already been used. However, since 1999, 5 cases of fatal adverse events associated to the vaccination have been described, with visceral spread of vaccine virus - yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease - YEL-AVD (3,6,7). An International Committee of Experts, gathered by the National Health Foundation (FUNASA) of the Brazilian Ministry of Health, studied the cases in detail and found no evidence of mutations in the vaccine virus. Its conclusion was that these were very rare cases, determined strictly by individual factors and that the risk/benefit ratio is highly favorable to vaccination (2,8,9,10,13).

Vaccines produced by others manufacturers, using the 17D strain, have also presented this type of adverse reaction (1,2,3,11,12,16,17,18). There are evidences indicating that the risk of serious adverse events is higher in older age groups (14,15). The decision to vaccinate elderly travelers should be individualized, taking into account the risk of contracting yellow fever at destination and the risk of post-vaccinal adverse events (3, 14).

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

There are also evidences that individuals with history of thymus disease, such as thymoma, myasthenia gravis and thymectomy for thymoma have higher risk of vaccine-associated viscerotropic disease (1,3).

ADVERSE REACTIONS AFTER VACCINATION SHALL BE REPORTED TO THE HEALTH AUTHORITIES AND THE MANUFACTURING LABORATORY.

CONTRAINDICATIONS:

The Yellow Fever Vaccine shall not be administered to:

1. Individuals with acute febrile disease and a compromised general health state.
2. Individuals with a clinical history of hypersensitivity to chicken eggs and its by-products.
3. Pregnant women, unless under epidemiological emergency circumstances, following express recommendations from the health authorities.
4. Immunodepressed individuals because of a disease (for example: cancer, leukemia, AIDS, etc.) or immunosuppressive therapy.
5. Children younger 6 (six) months of age.
6. Individuals with a clinical history of hypersensitivity to kanamycin and/or erythromycin.
7. Individuals with history of thymus disease, such as thymoma, myasthenia gravis and thymectomy for thymoma.

NOTE:

The Yellow Fever Vaccine can be administered to HIV-infected individuals, however only to asymptomatic people, who do not present the Acquired Immunodeficiency Syndrome, or at the doctor's discretion (1).

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

For theoretical reasons, the Yellow Fever Vaccine is not recommended for pregnant women; nevertheless, there is no evidence that vaccinating a pregnant woman can cause abnormal effects on the fetus.

WARNINGS:

1. Do not give the vaccine by intravenous route. There are no information over the risk related to the administration by not recommended routes.
2. Contact of the vaccine with disinfectants must be avoided.
3. After reconstitution, it is recommended to gently and periodically shake the vial-ampoule of the reconstituted vaccine, in order to avoid the increase of small granules and filaments formation.
4. After the vaccine has been reconstituted, it should be kept at temperatures proven to be between +2°C and +8°C and away from direct light.
5. The reconstituted vaccine shall be used during a period of time no longer than 6 (six) hours.
6. The reconstituted vaccine and the diluent must not be frozen.
7. Whenever it is necessary to administer other vaccines in addition to the Yellow Fever Vaccine, it is recommended to administer all vaccines simultaneously, while following restrictions regarding the ways and sites of injection. If simultaneous administration is not possible, a minimum period of 4 (four) weeks shall be observed between the administration of the Yellow Fever Vaccine and the other vaccines.
8. Using inappropriate diluent can change the characteristics and properties of the vaccine and/or cause adverse reactions among vaccines.
9. If vaccination of an individual with a history of hypersensitivity to vaccine components (such as chicken eggs, gelatin, erythromycin or kanamycin) is considered essential due to

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

risk of exposition to yellow fever virus, vaccination should be done under medical supervision in a medical facility, after careful evaluation of risk and benefit.

10. The Yellow Fever Vaccine is not recommended for pregnant woman; however, there are no evidences that vaccination of pregnant woman is harmful to the fetus.

11. Whether Yellow Fever Vaccine is excreted in breast milk is not known. There have been no reports of adverse events or transmission of the vaccine viruses from nursing mother to infant (3). The theoretical risk and benefit of vaccinating women who are breastfeeding should be evaluated.

12. Some studies indicate that there is a higher risk of adverse events after yellow fever vaccination in older individuals. Risk and benefit of vaccinating this older age group should be evaluated.

13. There are indications that bearers of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE) may be at a greater risk of serious adverse events after administration of the **yellow fever vaccine**.

14. The yellow fever vaccine should not be used in people who have been treated with corticosteroids (in immunosuppressive doses), antimetabolites, radiation or any other immunosuppressive therapy.

DRUG INTERACTIONS:

The yellow fever vaccine has been applied simultaneously or combined with vaccines against hepatitis B, hepatitis A, diphtheria-tetanus-pertussis, typhoid, BCG and meningococcal AC, without interference in immunization or vaccine safety. (19).

The simultaneous application with the MMR vaccine results in interference in the immune response, with less response to the yellow fever vaccine (20).

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine



If the yellow fever vaccine is not administered simultaneously with the injectable vaccines of live virus, these must be applied waiting for a desired interval of 30 days, or at least 15 days.

STORAGE AND TRANSPORTATION:

The Yellow Fever Vaccine shall be stored at a temperature ranging between +2°C and +8°C, protected from light.

The validity of the product is 36 (thirty-six) months, counting from the date of manufacture. The vaccine shall be transported at a temperature ranging between +2°C and +8°C. The vials-ampoules containing the vaccine and the diluent shall be transported together.

PRESENTATION:

The freeze-dried vaccine is presented in a vial-ampoule containing 10 doses and a 5.0 mL ampoule of diluent.

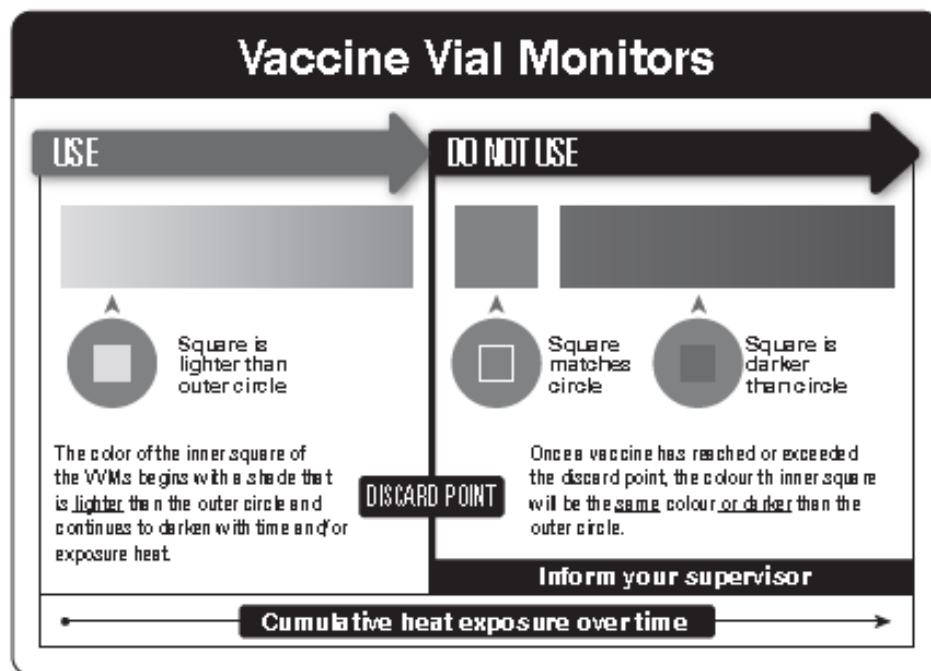
VACCINE VIAL MONITOR

The vial-ampoule of the Yellow Fever Vaccine provided through UNICEF shows Vaccine Vial Monitors - VVM, model VVM14, produced by TEMPTIME Corporation. The vaccine vial monitor for this type of vaccine is attached to the vial-ampoule cap and should be discarded when the vaccine is being reconstituted. The colored dot on the lid of the vial is a VVM. This is a temperature sensitive dot, and it indicates the accumulation of heat to which the vial-ampoule has been exposed. It tells the end user when heat exposure may have degraded the vaccine beyond the acceptable level.

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

The interpretation of the VVM is very simple. Focus on the square on the center. The color of the square shall change progressively. When the color of the square is lighter than the color of the circle, the vaccine can be used. When the color of the square is equal to or darker than the color of the circle, the vial-ampoule shall be disposed.



REFERENCES:

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In Vaccines by Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Third Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2004, p.1095-1176.

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

2. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002;51(No.RR-17).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação, 3ª ed. Brasília, 2001.
5. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. Revista da Escola de Saúde Pública 2005; 39 (3): 416-20.
6. Dados de arquivos. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/Ministério da Saúde do Brasil, dados do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação.
7. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001; 358: 91 - 7.
8. WHO. Yellow fever vaccine. Weekly Epidemiological Report 2003. 78:349-60.
9. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine, Epidemiology and Infection 2004; 132: 939-946.
10. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. Vaccine 2007; 25:10-11.
11. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. Lancet, 2001; 358: 98 - 104.
12. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. Lancet 2001; 358: 121-2.
13. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. Virology 2001; 290: 309-19.

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine



14. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
15. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.
16. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
17. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.
18. Doblas A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow Fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (in press).
19. (2) Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
20. (12) Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.

COMMERCIAL SALE OF THIS PRODUCT IS PROHIBITED

Produced by the Institute of Technology on Immunobiologicals

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Phone/fax: + 55 21 2561-0277

Address: Av. Brasil, 4365 - Manguinhos

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine



Rio de Janeiro, RJ - Brazil - CEP: 21040-900

Brazilian Industry

BUL_ING_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine



**VACCIN
FIÈVRE JAUNE
(10 DOSES)**

DESCRIPTION :

Le **vaccin fièvre jaune** est avec vaccin de virus vivant atténué utilisé pour l'immunisation active contre la fièvre jaune des adultes et des enfants à partir de 6 (six) mois. Il est produit à partir de la culture atténuée du virus de la fièvre jaune, désignée 17D, sous-souche 17DD, dans des œufs de poule embryonnés exempts d'agents pathogènes (SPF), selon les normes établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Ce vaccin est un produit lyophilisé et ne doit être reconstitué qu'avec le diluant stérile fourni spécifiquement à cette effet.

COMPOSITION :

Après la reconstitution, chaque dose de 0,5 mL contient, au minimum, 1000 LD₅₀ (Dose Létale sur souris) ou l'équivalent en PFU (Unité Formatrice de Plaque) de virus vivant atténué de la fièvre jaune.

Excipients

Saccharose	0,8 mg
Glutamate de sodium.....	4,05 mg
Sorbitol	8,5 mg
Gélatine bovine hydrolysée.....	5,0 mg
Érythromycine	1,5 mcg
Kanamycine.....	5,0 mcg

Diluant : eau stérile pour injection.

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

ADMINISTRATION :

Une dose de 0,5 mL du vaccin doit être administrée par voie sous cutanée profonde ou intramusculaire, de préférence sur le côté extérieur de la partie supérieure du bras. Une seringue et une aiguille stériles doivent être utilisées pour chaque injection.

OBSERVATION :

La dose de 0,5 mL du vaccin doit être la même pour tous les âges.

RECONSTITUTION DU VACCIN :

Le vaccin doit être reconstitué avec le volume total (5,0 mL) du diluant fourni par le producteur. **Le vaccin ne doit pas être reconstitué avec d'autres vaccins ou d'autres diluants.**

L'utilisation de diluants incorrects peut modifier les caractéristiques et les propriétés du vaccin et/ou provoquer des réactions chez les individus vaccinés.

Le diluant qui accompagne le vaccin, au moment de la reconstitution, **doit être entre +2°C et +8°C**. Pour cela, **il doit être mis au réfrigérateur au moins 1 (un) jour avant son utilisation.**

À cause de la sensibilité à la lumière ultraviolette, le vaccin doit être conservé à l'abri de la lumière du soleil.

Pour la reconstitution du vaccin, ajouter lentement, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, le volume du diluant froid (5,0 mL) au flacon-ampoule du vaccin lyophilisé. Agiter lentement jusqu'à la reconstitution complète du vaccin, de façon à obtenir suspension uniforme sans permettre la formation de mousse.

Après reconstitution le vaccin doit être inspecté visuellement pour toutes particules étranges avant d'être administré. Si une quelconque particule étrange est observée, le vaccin devra être écarté.

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

Le vaccin reconstitué est légèrement opalescent et jaunâtre. En raison de la présence de grandes quantités de protéines provenant du substrat utilisé dans la production (œufs de poule embryonnés), il existe une possibilité de formation de petits grumeaux et de filaments, sans affecter l'efficacité et la sécurité du vaccin.

Il est recommandé de secouer doucement et périodiquement le flacon du vaccin reconstitué afin d'éviter l'augmentation de la formation de ces petits grumeaux et filaments.

LA SUSPENSION DU VACCIN APRÈS RECONSTITUTION DOIT ÊTRE MAINTENUE RÉFRIGÉRÉE À DES TEMPÉRATURES AVÉRÉES entre + 2 ° C et + 8 ° C, conservée dans un bain de glace ou de la glace recyclable, évitant ainsi le contact du bouchon du flacon-ampoule avec l'eau.

APRÈS LA RECONSTITUTION, UTILISER LE VACCIN JUSQU'À LA FIN DE LA SÉANCE DE TRAVAIL, DÈS LORS QU'ELLE NE DURE PAS PLUS DE 6 (SIX) HEURES.

PROGRAMME D'IMMUNISATION :

L'administration du **vaccin fièvre jaune** est recommandée à partir de l'âge de six (6) mois. La plupart des pays administrent le **vaccin fièvre jaune en même temps** que la vaccination contre la rougeole.

Le vaccin fièvre jaune peut être administré en même temps que tout autre vaccin (DT, TT, DTP, BCG, polio, hép. B, Hib), y compris d'autres vaccins à virus vivants injectables (rougeole, rougeole/oreillons/rubéole, rougeole/rubéole et varicelle); à condition que les points d'application soient différents. La seule exception est le vaccin anticholérique, qui ne peut pas être administré simultanément avec le **vaccin fièvre jaune**. Ces deux vaccins doivent être appliqués à au moins 3 (trois) semaines d'intervalle (1). Cependant, il n'y a pas de données disponibles sur les interactions possibles entre le vaccin fièvre jaune et les vaccins

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

contre la varicelle, la rage, l'encéphalite japonaise et les vaccins pneumococciques polysaccharidiques ou conjugués (1, 2, 3, 4).

L'immunité a lieu à partir du 10^e (dixième) jour après l'administration du vaccin, pendant une période d'au moins 10 ans.

En ce qui concerne le Certificat International de Vaccination, celui-ci est valable à partir du 10^e jour après une dose du **Vaccin Fièvre Jaune** (cette protection pourra durer pour toute la vie de la personne vaccinée, conformément au document « *Amendment of July 11th, 2016 to Annex 7 of the IHR [2005]* »). Une dose de rappel peut être nécessaire après, au moins, 10 ans, si elle est établie comme condition d'entrée dans certains pays. »

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Les réactions indésirables au **vaccin fièvre jaune** sont généralement bénignes. De 2% à 5% des vaccinés peuvent présenter des maux de tête, de la myalgie, de la fièvre et d'autres symptômes légers entre le 5^e (cinquième) et le 10^e (dixième) jour après la vaccination (1,2,3,4,5).

Les réactions d'hypersensibilité immédiate caractérisées par éruptions, urticaire ou bronchospasme se produisent chez moins d'une sur un million de personnes vaccinées, et surtout chez celles qui ont des antécédents d'allergie aux œufs de poule (1,2,3,4). Généralement, les personnes qui mangent des œufs de poule et leurs dérivés peuvent être vaccinés. Si la vaccination d'un individu ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'œuf de poule est considérée comme essentielle en raison du risque d'exposition au virus amaril, **ce patient doit subir un test intradermique sous surveillance médicale.**

Le **vaccin fièvre jaune** présente un degré minimum de neurovirulence, comme démontré par l'inoculation intracérébrale chez les animaux de laboratoire et aussi par la survenue de cas rares d'encéphalite post-vaccinale chez l'âtre humain. Ces cas sont survenus principalement, mais pas exclusivement, chez les très jeunes nourrissons. Dans la période comprise entre 1952

et 1960, où l'âge minimum d'administration du **vaccin fièvre jaune** n'était pas limité, 15 (quinze) cas étaient survenus, tous âgés de moins de 7 mois (1). Vingt-cinq cas de méningo-encéphalite associée temporairement au vaccin fièvre jaune ont été décrits au cours des années dans le monde (1). Dix cas d'anomalies neurologiques auto-immunes ont été rapportés dans l'U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System, y compris le syndrome de Guillain-Barré et l'encéphalomyélite disséminée aiguë. Les modifications neurologiques associées au vaccin fièvre jaune (YEL-AND) sont survenues entre 4 et 23 jours après la vaccination et après la première dose (3) chez tous les patients.

Ses contre-indications étant respectées, le **vaccin fièvre jaune** produit par Bio-Manguinhos/FIOCRUZ a un profil de sécurité bien établi sur plus de six décennies d'utilisation au Brésil et à l'étranger, avec plus de 300 millions de doses utilisées depuis lors. Cependant, cinq événements fatals associés au vaccin fièvre jaune ont été signalés depuis 1999 avec une dissémination viscérale du virus vaccinal - maladie viscérotrope associée au vaccin fièvre jaune - YEL-DAV (3, 6 et 7). Un Comité International d'Experts, organisé par la Fondation Nationale de Santé (FUNASA) du Ministère de la Santé brésilien, qui a étudié les cas en détail, n'a pas montré de mutations dans le virus vaccinal et a conclu qu'il s'agissait d'événements très rares, déterminés par des facteurs strictement individuels et que le rapport bénéfique/risque est très favorable à la vaccination (2,8,9,10 et 13).

Les vaccins produits par d'autres producteurs dans le monde, utilisant la souche 17D, présentaient également ce type de réaction indésirable (1,2,3,11,12,16,17 et 18). Il existe des preuves que le risque de réactions indésirables graves est plus élevé chez les personnes âgées (14, 15). La décision d'administrer le vaccin aux voyageurs âgés devrait être prise au cas par cas, en tenant compte du risque de contracter la fièvre jaune de la destination et du risque d'effets indésirables post-vaccinaux (3, 14).

Il y a également des indications que les individus ayant des antécédents de maladies du thymus, telles que thymome, myasthénie grave et thymectomie due au thymome, sont exposés à un risque accru de maladie viscérotrope associée au vaccin (1, 3).

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

LES RÉACTIONS INDÉSIRABLES APRÈS LA VACCINATION DOIVENT ÊTRE INFORMÉES AUX AUTORITÉS DE SANTÉ ET AU LABORATOIRE PRODUCTEUR.

CONTRE-INDICATIONS :

Le **vaccin fièvre jaune** ne doit pas être administré aux :

1. Personnes atteintes de maladie fébrile aiguë, avec un état général de santé dégradé.
2. Personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux oeufs de poule et leurs dérivés.
3. Femme enceintes, sauf en cas de situation d'urgence épidémiologique, suivant les recommandations des autorités de santé.
4. Personnes immunodéprimées par une maladie (par exemple : cancer, leucémie, SIDA, etc.) ou par des médicaments.
5. Enfants de moins de 6 (six) mois.
6. Personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la kanamycine et/ou erythroromycine.
7. Individus Personnes ayant des antécédents de maladies du thymus, telles que thymome, myasthénie grave et thymectomie due au thymome.

Observation :

Le **vaccin fièvre jaune** peut être administré à des patients infectés par le VIH, mais seulement à ceux qui sont asymptomatiques, qui ne présentent pas encore le Syndrome d'Immunodéficience Acquisée, ou sur des critères médicaux (1).

Pour des raisons théoriques, l'administration du **vaccin fièvre jaune** chez les femmes enceintes n'est pas recommandée ; cependant, il n'y a aucune preuve que la vaccination d'une femme enceinte soit associée à des effets anormaux sur le fœtus.

AVERTISSEMENTS :

1. Ne pas administrer le vaccin par voie intraveineuse. Il n'y a pas d'informations sur les

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

risques associés à l'administration par des voies non recommandées.

2. Il faut éviter le contact du vaccin avec des désinfectants.
3. Après la reconstitution, il est recommandé de secouer doucement et périodiquement le flacon-ampoule du vaccin, de façon à éviter l'augmentation de la formation de petits grumeaux e de filaments.
4. Après la reconstitution, conserver le vaccin à des températures **avérées** entre +2°C et +8°C et à l'abri de la lumière directe.
5. Le vaccin reconstitué doit être utilisé pendant une période maximale de six (6) heures.
6. **Le vaccin reconstitué et le diluant ne doivent pas être congelés.**
7. Lorsqu'il faudra administrer d'autres vaccins en plus du **vaccin fièvre jaune**, il est recommandé que tous les vaccins soient administrés simultanément, en observant uniquement les restrictions quant aux voies d'administration et aux lieux d'application. Lorsque l'administration simultanée ne sera pas possible, il faudra respecter un intervalle minimum de 4 (quatre) semaines entre l'application du **vaccin fièvre jaune** et les autres vaccins.
8. L'utilisation d'un diluant incorrect peut modifier le vaccin et/ou provoquer des réactions graves chez les individus vaccinés.
9. Se la vaccination d'un individu ayant des antécédents d'hypersensibilité aux composants du vaccin (tels que les oeufs de poule, la gélatine, l'erythromycine ou la kanamycine) est considérée essentielle en raison du risque potentiel d'exposition au virus amaril, la vaccination devra avoir lieu sous contrôle médical, dans des installations médicales, et uniquement après une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices.
10. Le vaccin fièvre jaune n'est pas recommandé pour les femmes enceintes ; cependant, il n'y a aucun indice que la vaccination de femmes enceintes soit nocive au fœtus.
11. On ne sait pas si le vaccin fièvre jaune est sécrété dans le lait maternel. Aucun cas de réaction indésirable ou de transmission du virus vaccinal de la femme allaitante au nourrisson n'a été signalé (3). Le risque et le bénéfice théorique de la vaccination des femmes allaitantes doivent être évalués.

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

12. Certaines études indiquent qu'il existe un plus grand risque de réactions indésirables chez les personnes âgées. Les risques et les avantages de la vaccination des personnes âgées doivent être correctement évalués.
13. Il semblerait que les personnes atteintes de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé, courent un risque accru d'événements indésirables graves après l'administration du **vaccin fièvre jaune**.
14. Le vaccin fièvre jaune ne doit pas être utilisé chez les personnes soumises à un traitement avec des corticostéroïdes (immunosuppresseurs), antimétaboliques, ainsi qu'à une radiothérapie ou à toute autre thérapie immunodépressive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A **vaccin fièvre jaune** est appliqué simultanément ou combiné aux vaccins contre l'hépatite B, l'hépatite A, la diphtérie-tétanos-pertussis, la fièvre typhoïde, le BCG et les vaccins méningococciques AC, sans interférence dans l'immunisation ou la sécurité des vaccins. (19). L'application simultanée avec le vaccin MMR entraîne une interférence dans la réponse immune, avec moins de réponse au vaccin fièvre jaune (20).

Si le **vaccin fièvre jaune** n'est pas administré en même temps que les vaccins injectables de virus vivants, ceux-ci doivent être appliqués en respectant un intervalle souhaitable de 30 jours ou d'au moins 15 jours.

STOCKAGE ET TRANSPORT :

Le **vaccin fièvre jaune** doit être stocké à une température entre **+2°C et +8°C**, à l'abri de la lumière.

Le délai de validité du produit est de 36 (trente-six) mois à partir de la date de fabrication.

Le vaccin doit être transporté à une température entre **+2°C et +8°C**. Les flacons-ampoules des vaccins et les ampoules des diluants doivent être transportés ensemble.

PRÉSENTATION :

Le vaccin lyophilisé se présente en flacon-ampoule de 5 doses et une ampoule de 5,0 mL de

BUL_POR_VFA_EXP_05

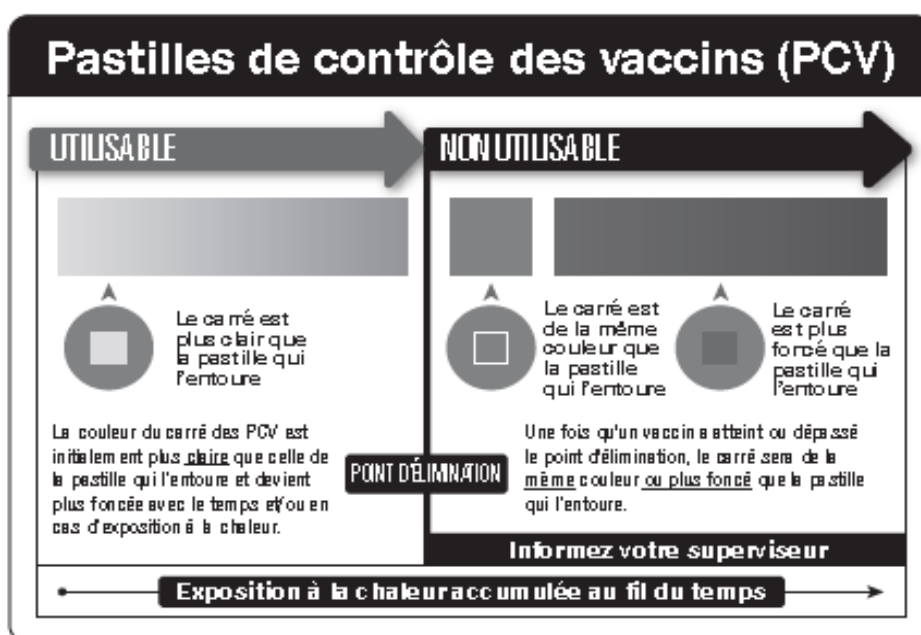
Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

diluant.

PASTILLE DE CONTRÔLE DES VACCINS : Le flacon du vaccin fièvre jaune fourni par l'UNICEF possède une Pastille de Contrôle de Vaccins – VVM, modèle VVM14, produits par TEMPTIME Corporation. La pastille de contrôle de vaccin est fixée sur le bouchon du flacon-ampoule e devra être éliminée lors de la reconstitution du vaccin. Le point coloré qui apparaît sur le bouchon du flacon-ampoule est une VVM. C'est une pastille sensible à la température qui indique l'accumulation de chaleur à laquelle le flacon-ampoule a pu être exposé. Il prévient l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà du niveau acceptable.

L'interprétation du VVM est simple. Observez le carré au centre. Sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur du carrée est plus clair que la couleur du cercle, le vaccin peut être utilisé. Lorsque la couleur du carrée sera égale ou plus foncée que celle du cercle, le flacon-ampoule devra être rejeté.



BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

RÉFÉRENCES :

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In Vaccines by Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Third Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2004, p.1095-1176.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002;51(No.RR-17).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação, 3ª ed. Brasília, 2001.
5. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. Revista da Escola de Saúde Pública 2005; 39 (3): 416-20.
6. Dados de arquivos. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/Ministério da Saúde do Brasil, dados do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação.
7. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001; 358: 91 - 7.
8. WHO. Yellow fever vaccine. Weekly Epidemiological Report 2003. 78:349-60.
9. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine, Epidemiology and Infection 2004; 132: 939-946.
10. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. Vaccine 2007; 25:10-11.
11. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. Lancet, 2001; 358: 98 - 104.
12. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. Lancet 2001; 358: 121-2.
13. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.

14. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.

15. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.

16. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.

17. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.

18. Doblas A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (in press).

19. (2) Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.

20. (12) Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.

VENTE INTERDITE DANS LE COMMERCE

Produit par l'Institut de technologie d'Immunobiologie

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Tél/fax: + 55 21 2561-0277

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos

Rio de Janeiro, RJ - Brésil - CEP: 21040-900

Industrie Brésilienne

BUL_POR_VFA_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

**VACUNA
FIEBRE AMARILLA
(10 dosis)**

DESCRIPCIÓN:

La vacuna fiebre amarilla es una vacuna de virus vivo atenuado utilizada para la inmunización activa contra la fiebre amarilla de adultos y niños a partir de los 6 (seis) meses de edad. Es producida a partir del cultivo de una cepa atenuada Del virus de la fiebre amarilla, designada 17D, subcepa 17DD, en huevos embrionados de gallinas libres de agentes patogénicos (SPF), de acuerdo con las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta vacuna es un producto liofilizado y se debe reconstituir solamente con el diluyente estéril suministrado específicamente para esta finalidad.

COMPOSICIÓN:

Tras la reconstitución, cada dosis de 0,5 mL contiene, como mínimo, 1000 DL₅₀ (Dosis Letal en ratones) o su equivalente en PFU (Unidad Formadora de Placa) de virus vivo atenuado de la fiebre amarilla.

Los excipientes

Sacarosa.....	0,8 mg
Glutamato de sodio.....	4,05 mg
Sorbitol	8,5 mg
Gelatina bovina hidrolizada	5,0 mg
Eritromicina.....	1,5 mcg
Kanamicina.....	5,0 mcg

Diluyente: agua para inyectables.

ADMINISTRACIÓN:

BUL_ESP_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

Una dosis de 0,5 mL de la vacuna se debe administrar por vía subcutánea o intramuscular, preferentemente en la parte superior externa del brazo. Se debe usar jeringa y aguja estériles para cada inyección.

NOTA:

La dosis de 0.5 ml debe ser igual para todas las edades.

RECONSTITUCIÓN DE LA VACUNA:

La vacuna debe ser reconstituida con el volume total (5,0 mL) del diluyente suministrado por el productor. La vacuna no debe ser reconstituida con otras vacunas u otros diluyentes.

El uso de diluyentes incorrectos puede alterar las características y propiedades de la vacuna y/o causar reacciones a los individuos vacunados. El diluyente que acompaña la vacuna, en el momento de la reconstitución, debe estar entre +2°C y +8°C. Para ello, se debe poner en la refrigeradora por lo menos 1 (un) día antes de usarlo. Por su sensibilidad a la luz ultravioleta, la vacuna debe mantenerse protegida de la luz del sol.

Para reconstituir la vacuna, añadir lentamente, con auxilio de una jeringa y aguja estériles, el volumen del diluyente frío (5,0 mL) al frasco-ampolla de la vacuna liofilizada. Agitar suavemente hasta la reconstitución completa de la vacuna, de modo de obtener una suspensión uniforme sin dejar que se forme espuma.

La reconstitución siguiente de la vacuna se debe examinar visualmente para cualquier materia particulada extranjera antes de la administración. Si está observada, la vacuna debe ser desechada.

La vacuna reconstituida se presenta ligeramente opalescente y amarillenta. Debido a la presencia de gran cantidad de proteínas, originadas del sustrato utilizado en la producción (huevos embrionados de gallina), existe la posibilidad de formación de pequeños grumos y filamentos, sin afectar la efectividad y seguridad de la vacuna. Se recomienda agitar de forma suave y periódica el frasco-ampolla de la vacuna reconstituida, de modo que se evite el aumento de la formación de estos pequeños grumos y filamentos.

LA SUSPENSIÓN DE LA VACUNA TRAS LA RECONSTITUCIÓN SE DEBE MANTENER REFRIGERADA A TEMPERATURAS COMPROBADAMENTE DEBE ESTAR ENTRE +2°C y +8°C, conservada con hielo empaquetado o paquetes fríos, evitando que la tapa del frasco-ampolla entre en contacto con agua.

TRAS LA RECONSTITUCIÓN, UTILICE LA VACUNA HASTA EL FINAL DE LA SESIÓN DE TRABAJO, SIEMPRE Y CUANDO ESTA NO SEA SUPERIOR A 6 (SEIS) HORAS.

PROGRAMA DE INMUNIZACIÓN:

Se recomienda administrar la Vacuna fiebre amarilla a partir de los 6 (seis) meses de edad. La mayoría de los países administra la Vacuna fiebre amarilla simultáneamente con la vacunación contra el sarampión. La Vacuna fiebre amarilla se puede administrar simultáneamente con cualquier vacuna (DT, TT, DTP, BCG, polio, Hep B, Hib), incluso otras vacunas inyectables de virus vivo (sarampión, sarampión/paperas/rubéola, sarampión/rubéola y varicela); siempre y cuando sean aplicadas en sitios diferentes. La única excepción es la vacuna contra el cólera, que no se puede administrar simultáneamente con la Vacuna fiebre amarilla. Estas dos vacunas deben ser aplicadas con un intervalo de al menos 3 (tres) semanas (1).

Sin embargo, no hay datos disponibles sobre la posible interferencia entre la vacuna de la fiebre amarilla y las vacunas contra varicela, rabia, encefalitis japonesa y polisacárido o vacunas pneumococcal conyugada (1, 2, 3 y 4).

La inmunidad ocurre a partir del 10º (décimo) día después de la administración de la vacuna, perdurando por un período de al menos 10 años.

A los fines del Certificado Internacional de Vacunación, el mismo es válido a partir del 10º día después de una dosis de la vacuna fiebre amarilla (esta protección podrá durar toda la vida de la persona vacunada, según el documento "*Amendment of July 11th, 2016 to Annex*

7 of the IHR [2005]”). Puede ser necesaria una dosis de refuerzo después de al menos 10 años si se establece como condición de entrada en algunos países.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas a la Vacuna fiebre amarilla generalmente son suaves. Entre 2% y 5% de los vacunados pueden presentar cefalea, mialgia, fiebre y otros síntomas leves entre el 5° y el 10° día luego de la vacunación (1, 2, 3, 4 y 5).

Las reacciones inmediatas de hipersensibilidad se caracterizan por erupciones, urticaria o bronco espasmo y ocurren en menos de una en un millón de personas vacunadas y, principalmente, entre aquellas con antecedentes de alergia al huevo de gallina (1, 2, 3 y 4). Generalmente, las personas que comen huevos de gallina y sus derivados se pueden vacunar. Si la vacunación de un individuo con antecedentes de hipersensibilidad al huevo de gallina se considera esencial por el riesgo de exposición al virus amarílico, se debe someter el paciente a una prueba intradérmica bajo supervisión médica.

La Vacuna fiebre amarilla presenta un grado mínimo de neurovirulencia, como ha sido demostrado por la inoculación intracerebral en animales de laboratorio y también por la ocurrencia de casos raros de encefalitis post-vacuna en seres humanos.

Estos casos ocurrieron sobretodo, pero no en forma exclusiva, en bebés muy jóvenes. Entre 1952 y 1960, cuando no había restricciones respecto a la edad mínima para administrar la Vacuna fiebre amarilla, hubo 15 (quince) casos, todos en menores de 7 (siete) meses de edad (1). Sobre los años, 25 casos de meningoencefalitis de asociación temporal para la vacuna fiebre amarilla habían sido descritos en el mundo (1). 10 casos de enfermedad neurológica autoinmune se han notificado al U.S. Acontecimiento adverso de la vacuna que divulga el sistema, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré y el encephalomyelitis diseminado agudo. Todos los pacientes con la enfermedad neurológica vacuna-asociada de la fiebre amarilla – YEL-AND ocurrieron 4 a 23 días después de la vacunación y después de la primera dosis (3).

Respetadas sus Contra Indicaciones, la Vacuna fiebre amarilla producida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ tiene un perfil de seguridad bien establecido a lo largo de más de

BUL_ESP_VFC_EXP_05

seis décadas de uso en Brasil y en el exterior. Ya se han utilizado más de 300 millones de dosis durante ese período. A partir de 1999, se registraron 5 (cinco) casos de eventos adversos graves fatales, asociados a la vacunación se han descrito, con la extensión visceral del virus vacínico - enfermedad viscerotrópica vacuna-asociada de la fiebre amarilla - YEL-AVD (3, 6 y 7). Un Comité Internacional de Expertos, organizado por la Fundación Nacional de Salud (FUNASA), del Ministerio de la Salud de Brasil, que estudió minuciosamente los casos, no encontró evidencias de que hayan ocurrido mutaciones en el virus vacunal y concluyó que son eventos rarísimos, determinados por factores estrictamente individuales y que el riesgo beneficio es muy favorable a la vacunación (2, 8, 9,10 y 13).

Vacunas producidas por otros productores del mundo, utilizando la cepa 17D, también presentaron este tipo de reacción adversa (1, 2, 3, 11, 12, 16, 17 y 18). Hay evidencias que indican que el riesgo de acontecimientos adversos serios es más alto en grupos de misma edad más viejos (14 y 5). La decisión para vacunar a viajeros mayores de edad debe ser individualizada, considerando el riesgo de contraer fiebre amarilla en la destinación y el riesgo de los acontecimientos adversos del poste-vaccinal (3, 14).

Hay también evidencias que los individuos con la historia de la enfermedad del timo, por ejemplo thymoma, myastenia graves y thymectomy para el thymoma que tienen riesgo más alto de la enfermedad viscerotrópica vacuna-asociada (1 y 3).

LAS REACCIONES ADVERSAS TRAS LA VACUNACIÓN DEBEN SER INFORMADAS A LAS AUTORIDADES DE SALUD Y AL LABORATORIO PRODUCTOR.

CONTRAINDICACIONES:

La Vacuna fiebre amarilla no se debe administrar a:

1. Personas con enfermedades febriles agudas, con compromiso del estado general de salud.
2. Personas con antecedentes de hipersensibilidad a huevos de gallina y sus derivados.

3. Embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica, siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud.
4. Personas inmunodeprimidas por enfermedad (por ejemplo: cáncer, leucemia, SIDA, etc.) o terapia inmunosupresiva.
5. Niños menores de 6 (seises) meses de edad.
6. Individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la kanamicina y/o eritromicina.
7. Individuos con la historia de la enfermedad del timo, por ejemplo thymoma, myastenia graves y thymectomy para el thymoma.

NOTA:

La Vacuna fiebre amarilla se puede administrar a pacientes infectados por VIH, pero solamente a los asintomáticos, que no presentan todavía el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, o según criterio médico (1).

Por razones teóricas, la Vacuna fiebre amarilla no está recomendada para administrarse a mujeres embarazadas, no obstante, no hay evidencias de que la vacunación a mujeres embarazadas esté asociada con anomalías en el feto.

ADVERTENCIAS:

1. No dé la vacuna por la ruta intravenosa. No hay información sobre el riesgo relacionado con la administración por las rutas no recomendadas.
2. El contacto de la vacuna con los desinfectantes debe ser evitado.
3. Tras la reconstitución, se recomienda agitar de forma suave y periódica el frasco-ampolla de la vacuna, de modo que se evite el aumento de la formación de estos pequeños grumos y filamentos.
4. Tras la reconstitución, mantenga la vacuna refrigerada entre +2°C y +8°C y protegida de la luz directa.
5. La vacuna reconstituida se debe usar en un lapso de tiempo no mayor de seis (6) horas.
6. La vacuna reconstituida no se debe congelar.

7. Cuando sea necesario administrar otras vacunas además de la Vacuna fiebre amarilla, se recomienda que todas las vacunas se administren simultáneamente observando solamente las restricciones referentes a las vías de administración y los sitios de inyección de la vacuna. Siempre que la administración simultánea no sea posible, se deberá observar un intervalo mínimo de 4 (cuatro) semanas entre la administración de la Vacuna fiebre amarilla y las demás vacunas.
8. El uso de un diluyente incorrecto puede alterar la vacuna y/o causar reacciones graves a los individuos vacunados.
9. Si vacunación de un individuo con una historia de la hipersensibilidad a los componentes vacvíneos (tales como huevos de gallina, gelatina, erythromycin o kanamycin) se considera esencial debido al riesgo de la exposición al virus de la fiebre amarilla, la vacunación se debe hacer bajo supervisión médica, después de la evaluación cuidadosa del riesgo y de la ventaja.
10. La Vacuna Contra Fiebre Amarilla no se recomienda para la mujer embarazada; sin embargo, no hay evidencias que la vacunación de la mujer embarazada es dañosa al feto.
11. Si la Vacuna Contra Fiebre Amarilla está excretada en leche materna no se sabe. No ha habido informes de acontecimientos adversos o transmisión de los virus vacvíneos de la madre al infante (3). El riesgo y la ventaja teóricos de las mujeres vacunadas que están amamantando deben ser evaluados.
12. Algunos estudios indican que hay un riesgo más alto de acontecimientos adversos después de vacunación con la Vacuna Contra Fiebre Amarilla en individuos más viejos. El riesgo y la ventaja de vacunar a esta categoría de edad más vieja deben ser evaluados.
13. Hay indicios de que las personas con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos graves tras la administración de la vacuna fiebre amarilla.
14. La vacuna fiebre amarilla no debe usarse en personas sometidas a tratamiento con corticosteroides (en dosis inmunosupresoras), antimetabólicos, radiación o cualquier otra terapia inmunosupresora.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

La vacuna fiebre amarilla se ha aplicado simultáneamente o combinada con las vacunas contra la hepatitis B, la hepatitis A, la difteria-tétano-pertussis, la fiebre tifoide, BCG y la meningocócica AC, sin interferencias en la inmunización o la seguridad de las vacunas. (19).

La aplicación simultánea con la vacuna MMR resulta en interferencia en la respuesta inmune, con menor respuesta a la vacuna fiebre amarilla (20).

Si la vacuna fiebre amarilla no se administra simultáneamente con las vacunas inyectables de virus vivos, éstas deberán aplicarse guardando un intervalo deseable de 30 días, o como mínimo 15 días.

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE:

La Vacuna fiebre amarilla se debe almacenar a una temperatura entre +2°C y +8°C protegida de la luz.

El plazo de validez del producto es de 36 (treinta y seis) meses, contados a partir de la fecha de fabricación. La vacuna se debe transportar a una temperatura entre +2°C y +8°C. Se deben transportar juntos los frascos-ampollas de la vacuna y las ampollas de diluyente.

PRESENTACIÓN:

La vacuna liofilizada se presenta en frasco-ampolla con 10 dosis y ampolla con 5,0 mL del diluyente.

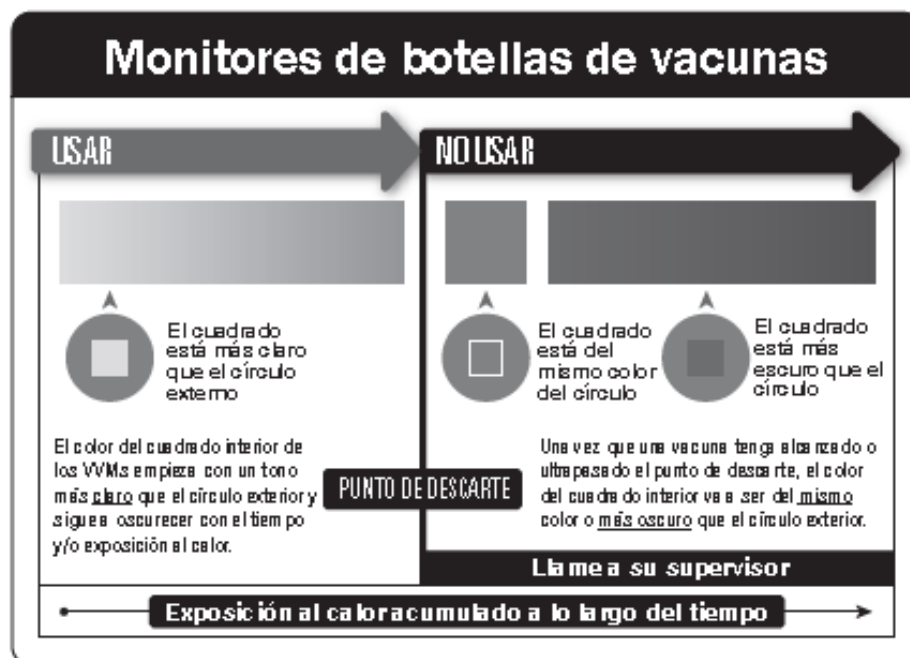
MONITOR DE TEMPERATURA DEL FRASCO

El frasco-ampolla de la Vacuna fiebre amarilla proporcionó a través de los monitores de temperatura de los frascos de las demostraciones de la Unicef - VVM, modelo VVM14, producido por TEMPTIME Corporation. El monitor de temperatura del frasco para este tipo de vacuna se une al casquillo del frasco-ampolla y debe ser desechado cuando el se está reconstituyendo la vacuna. El punto coloreado en la tapa del frasco-ampolla es un

BUL_ESP_VFC_EXP_05

VVM. Esto es un punto termosensible, e indica la acumulación del calor a la cual se ha expuesto el frasco-ampolla. Dice a usuario final cuando la exposición del calor pudo haber degradado la vacuna más allá del nivel aceptable.

La interpretación del VVM es muy simple. Foco en el cuadrado en el centro. El color del cuadrado cambiará progresivamente. Cuando el color del cuadrado es más ligero que el color del círculo, la vacuna puede ser utilizada. Cuando el color del cuadrado es igual o más oscuro que al color del círculo, el frasco-ampolla será rechazado.



REFERENCIAS:

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In Vaccines by Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Third Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2004, p.1095-1176.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002; 51(No.RR-17).

BUL_ESP_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

3. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação, 3ª ed. Brasília, 2001.
5. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Revista da Escola de Saúde Pública* 2005; 39 (3): 416-20.
6. Dados de arquivos. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/Ministério da Saúde do Brasil, dados do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação.
7. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91 - 7.
8. WHO. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Report* 2003. 78:349-60.
9. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine, *Epidemiology and Infection* 2004; 132: 939-946.
10. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. *Vaccine* 2007; 25:10-11.
11. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. *Lancet*, 2001; 358: 98 - 104.
12. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358: 121-2.
13. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.
14. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
15. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.



16. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
17. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.
18. Doblaz A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (in press).
19. (2) Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
20. (12) Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.

PROHIBIDA LA VENTA EN EL COMERCIO

Producido por el Instituto de Tecnología en Inmunobiológicos

BIO-MANGUINHOS/ FIOCRUZ

Telf/fax +55 21 2561-0277

Dirección: Av. Brasil N°4365 – Manguinhos

Rio de Janeiro RJ – Brasil - CEP: 21040-900

Industria Brasileña

BUL_ESP_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

VACINA FEBRE AMARELA (10 DOSES)

DESCRIÇÃO:

A **Vacina Febre Amarela** é uma vacina de vírus vivo atenuado utilizada para a imunização ativa contra a febre amarela de adultos e crianças a partir dos 6 (seis) meses de idade. É produzida a partir do cultivo de uma cepa atenuada do vírus da febre amarela, designada 17D, subcepa 17DD, em ovos embrionados de galinhas livres de agentes patogênicos (SPF), de acordo com as normas estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Esta vacina é um produto liofilizado e deve ser reconstituído somente com o diluente estéril fornecido especificamente para esta finalidade.

COMPOSIÇÃO:

Após a reconstituição, cada dose de 0,5 mL contém, no mínimo, 1000 LD₅₀ (Dose Letal em camundongo) ou o equivalente em PFU (Unidade Formadora de Placa) de vírus vivo atenuado da febre amarela.

Excipientes

Sacarose.....	0,8 mg
Glutamato de sódio.....	4,05 mg
Sorbitol	8,5 mg
Gelatina bovina hidrolizada	5,0 mg
Eritromicina.....	1,5 mcg
Kanamicina.....	5,0 mcg

Diluente: água estéril para injetáveis.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

ADMINISTRAÇÃO:

Uma dose de 0,5 mL da vacina deve ser administrada por via subcutânea profunda ou intramuscular, de preferência na face externa da parte superior do braço. Uma seringa e uma agulha estéreis devem ser usadas para cada injeção.

NOTA:

A dose de 0,5 mL da vacina deve ser a mesma para todas as idades.

RECONSTITUIÇÃO DA VACINA:

A vacina deve ser reconstituída com o volume total (5,0 mL) do diluente fornecido pelo produtor. **A vacina não deve ser reconstituída com outras vacinas ou outros diluentes.**

O uso de diluentes incorretos pode alterar as características e propriedades da vacina e/ou causar reações nos indivíduos vacinados.

O diluente que acompanha a vacina, no momento da reconstituição, **deve estar entre +2°C e +8°C**. Para tanto, **deve ser colocado na geladeira pelo menos 1 (um) dia antes de seu uso**.

Devido à sensibilidade à luz ultravioleta, a vacina deve ser mantida protegida da luz do sol.

Para reconstituição da vacina, acrescentar lentamente, com auxílio de uma seringa e uma agulha estéreis, o volume do diluente gelado (5,0 mL) ao frasco-ampola da vacina liofilizada. Agitar suavemente até a reconstituição completa da vacina, de modo a obter uma suspensão uniforme sem permitir a formação de espuma.

Após reconstituição a vacina deve ser inspecionada visualmente por quaisquer partículas estranhas antes de ser administrada. Se tal for observada, a vacina deverá ser descartada.

A vacina reconstituída apresenta-se ligeiramente opalescente e amarelada. Devido à presença de grande quantidade de proteínas, originadas do substrato utilizado na produção (ovos embrionados de galinha), existe a possibilidade de formação de pequenos grumos e filamentos, sem afetar a eficácia e segurança da vacina.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

Recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco-ampola da vacina reconstituída, de modo a evitar o aumento da formação destes pequenos grumos e filamentos.

A SUSPENSÃO DA VACINA APÓS A RECONSTITUIÇÃO DEVE SER MANTIDA REFRIGERADA, A TEMPERATURAS **COMPROVADAMENTE** entre +2°C e +8°C, conservada em banho de gelo ou gelo reciclável, evitando assim que a tampa do frasco-ampola entre em contato com a água.

APÓS A RECONSTITUIÇÃO, UTILIZAR A VACINA ATÉ O FIM DA SESSÃO DE TRABALHO, DESDE QUE ESTA NÃO SEJA SUPERIOR A 6 (SEIS) HORAS.

PROGRAMA DE IMUNIZAÇÃO:

Recomenda-se a administração da **Vacina Febre Amarela** a partir dos 6 (seis) meses de idade. A maioria dos países administra a **Vacina Febre Amarela simultaneamente** com a vacinação contra o sarampo.

A **Vacina Febre Amarela** pode ser administrada **simultaneamente** com qualquer vacina (DT, TT, DTP, BCG, pólio, hep B, Hib), inclusive outras vacinas injetáveis de vírus vivo (sarampo, sarampo/caxumba/rubéola, sarampo/rubéola e varicela); desde que os pontos de aplicação sejam diferentes. A única exceção é a vacina contra a cólera, que **não** pode ser administrada simultaneamente com a **Vacina Febre Amarela**. Estas duas vacinas devem ser aplicadas com um intervalo de pelo menos 3 (três) semanas (1). No entanto, não há dados disponíveis sobre possíveis interações entre a vacina contra a febre amarela e as vacinas contra varicela, raiva, encefalite japonesa e vacinas pneumocócicas polissacarídicas ou conjugadas (1, 2, 3, 4).

A imunidade ocorre a partir do 10^o (décimo) dia após a administração da vacina, perdurando por um período de, no mínimo, 10 anos.

Para fins do Certificado Internacional de Vacinação, o mesmo é válido a partir do 10^o dia após uma dose da **Vacina Febre Amarela** (essa proteção poderá durar por toda a vida da pessoa vacinada, conforme documento “*Amendment of July 11th, 2016 to Annex 7 of the IHR [2005]*”). Pode ser necessária uma dose de reforço, após, pelo menos, 10 anos, se for estabelecido como condição de entrada em alguns países.”

REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas à **Vacina Febre Amarela** são geralmente brandas. De 2% a 5% dos vacinados podem apresentar cefaléia, mialgia, febre e outros sintomas leves entre o 5^o (quinto) e o 10^o (décimo) dia após a vacinação (1,2,3,4,5).

As reações imediatas de hipersensibilidade, caracterizadas por erupções, urticária, ou broncoespasmo, ocorrem em menos de uma em um milhão de pessoas vacinadas e, principalmente, entre aquelas com histórico de alergia a ovo de galinha (1,2,3,4). Geralmente, as pessoas que comem ovos de galinha e seus derivados podem ser vacinadas. Se a vacinação de um indivíduo com histórico de hipersensibilidade a ovo de galinha for considerada essencial devido ao risco de exposição ao vírus amarelo, **este paciente deve ser submetido a um teste intradérmico sob supervisão médica.**

A **Vacina Febre Amarela** apresenta um grau mínimo de neurovirulência, conforme tem sido demonstrado pela inoculação intracerebral em animais de laboratório e também pela ocorrência de raros casos de encefalite pós-vacinal em seres humanos. Estes casos ocorreram principalmente, mas não de forma exclusiva, em bebês muito jovens. No período compreendido entre 1952 e 1960, quando não havia restrições quanto à idade mínima para administração da **Vacina Febre Amarela**, ocorreram 15 (quinze) casos, todos em menores de 7 (sete) meses de idade (1). Vinte e cinco casos de meningoencefalite temporariamente associados à vacina febre amarela foram descritos ao decorrer dos anos em todo o mundo (1). Dez casos de alterações neurológicas autoimunes foram relatadas ao U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System, incluindo síndrome de Guillain-Barré e encefalomielite disseminada

BUL_POR_VFC_EXP_05

aguda. As alterações neurológicas associadas à vacina contra febre amarela (YEL-AND) ocorreram entre 4 a 23 dias da vacinação e após a primeira dose (3) em todos os pacientes.

Respeitadas as suas contraindicações, a **Vacina Febre Amarela** produzida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ tem um perfil de segurança bem estabelecido ao longo de mais de seis décadas de uso no Brasil e no exterior, tendo sido utilizadas mais de 300 milhões de doses desde então. No entanto, cinco eventos fatais associados à vacina febre amarela foram relatados desde 1999, com uma disseminação visceral do vírus da vacina – doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela – YEL-AVD (3, 6 e 7). Um Comitê Internacional de Peritos, organizado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), do Ministério da Saúde do Brasil, que estudou detalhadamente os casos, não evidenciou mutações no vírus vacinal e concluiu que são eventos raríssimos, determinados por fatores estritamente individuais, e que o risco-benefício é altamente favorável à vacinação (2, 8, 9, 10 e 13).

Vacinas produzidas por outros produtores do mundo, utilizando a cepa 17D, também apresentaram este tipo de reação adversa (1, 2, 3, 11, 12, 16, 17 e 18). Existem indícios de que o risco de reações adversas graves é mais alto em pessoas mais velhas (14, 15). A decisão de administrar a vacina a viajantes mais velhos deve ser feita caso a caso, levando em conta o risco de se contrair febre amarela no destino e o risco de reações adversas pós-vacina (3, 14). Há também indícios de que indivíduos com históricos de doenças do timo, tais como timoma, miastenia grave e timectomia devido a timoma, correm maior risco de doença viscerotrópica associada à vacina (1, 3).

AS REAÇÕES ADVERSAS APÓS A VACINAÇÃO DEVEM SER INFORMADAS ÀS AUTORIDADES DE SAÚDE E AO LABORATÓRIO PRODUTOR.

CONTRA INDICAÇÕES:

A **Vacina Febre Amarela** não deve ser administrada em:

1. Pessoas com doença febril aguda, com comprometimento do estado geral de saúde.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

2. Pessoas com histórico de hipersensibilidade a ovos de galinha e seus derivados.
3. Mulheres gestantes, a não ser em situação de emergência epidemiológica, seguindo recomendações expressas das autoridades de saúde.
4. Pessoas imunodeprimidas por doença (por exemplo: câncer, leucemia, AIDS, etc.) ou por medicamentos.
5. Crianças menores de 6 (seis) meses de idade.
6. Pessoas com história de hipersensibilidade à canamicina e/ou eritromicina.
7. Indivíduos com um histórico de doenças do timo, tais como timoma, miastenia grave e timoectomia devido a timoma.

Nota:

A **Vacina Febre Amarela** pode ser administrada em pacientes infectados com HIV, porém somente nos assintomáticos, que não apresentam ainda a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, ou a critério médico (1).

Por razões teóricas, a administração da **Vacina Febre Amarela** em mulheres grávidas não é recomendada; no entanto, não há evidências de que a vacinação de uma mulher grávida esteja associada a efeitos anormais no feto.

ADVERTÊNCIAS:

1. Não administrar a vacina por via intravenosa. Não há informações sobre riscos associados à administração por vias não recomendadas.
2. Deve-se evitar o contato da vacina com desinfetantes.
3. Após a reconstituição, recomenda-se agitar suave e periodicamente o frasco-ampola da vacina, de modo a evitar o aumento da formação de pequenos grumos e filamentos.
4. Após a reconstituição, manter a vacina refrigerada a temperaturas **comprovadamente** entre +2°C e +8°C e ao abrigo da luz direta.
5. A vacina reconstituída deve ser usada por um período que não seja superior a seis (6) horas.
6. **A vacina reconstituída e o diluente não devem ser congelados.**

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

7. Quando houver necessidade de administração de outras vacinas além da **Vacina Febre Amarela**, recomenda-se que todas as vacinas sejam administradas simultaneamente, observando-se apenas as restrições quanto às vias de administração e aos locais de aplicação. Quando não for possível a administração simultânea, deve-se observar um intervalo mínimo de 4 (quatro) semanas entre a aplicação da **Vacina Febre Amarela** e as demais vacinas.
8. O uso de um diluente incorreto pode alterar a vacina e/ou causar reações graves aos indivíduos vacinados.
9. Se a vacina de um indivíduo com histórico de hipersensibilidade aos componentes da vacina (tais como ovos de galinha, gelatina, eritromicina ou canamicina) é considerada essencial devido ao risco potencial de exposição ao vírus da febre amarela, a vacinação deverá ocorrer sob supervisão médica, em instalações médicas, e somente após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.
10. A vacina febre amarela não é recomendada para gestantes; no entanto, não há indícios de que a vacinação de mulheres grávidas seja nociva ao feto.
11. Não se sabe se a vacina febre amarela é secretada no leite materno. Não há relatos de reações adversas ou de transmissão do vírus da vacina da lactante para a criança (3). O risco e benefício teórico na vacinação de mulheres lactantes deve ser avaliado.
12. Alguns estudos indicam que há um risco maior de reações adversas em indivíduos mais velhos. Os riscos e benefícios na vacinação de pessoas mais velhas deve ser devidamente avaliado.
13. Há indicações de que pessoas portadoras de doenças auto-ímmunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela**.
14. A vacina febre amarela não deve ser usada em pessoas submetidas a tratamento com corticosteróides (em doses imunossupressoras), antimetabólicos, radiação ou a qualquer outra terapia imunossupressora-

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

A **vacina febre amarela** tem sido aplicada simultaneamente ou combinada com as vacinas contra hepatite B, hepatite A, difteria-tétano-pertussis, febre tifóide, BCG e meningocócica AC, sem interferências na imunização ou na segurança das vacinas. (19).

A aplicação simultânea com a vacina MMR resulta em interferência na resposta imune, com menor resposta à vacina febre amarela (20).

Se a **vacina febre amarela** não for administrada simultaneamente com as vacinas injetáveis de vírus vivo, estas deverão ser aplicadas guardando um intervalo desejável de 30 dias, ou no mínimo 15 dias.

ESTOCAGEM E TRANSPORTE:

A **Vacina Febre Amarela** deve ser estocada em temperatura entre **+2°C e +8°C**, protegida da luz.

O prazo de validade do produto é de 36 (trinta e seis) meses, a contar de sua data de fabricação.

A vacina deve ser transportada em temperatura entre **+2°C e +8°C**. Os frascos-ampolas das vacinas e as ampolas dos diluentes devem ser transportados juntos.

APRESENTAÇÃO:

A vacina liofilizada se apresenta em frasco-ampola com 10 doses e ampola com 5,0 mL de diluente.

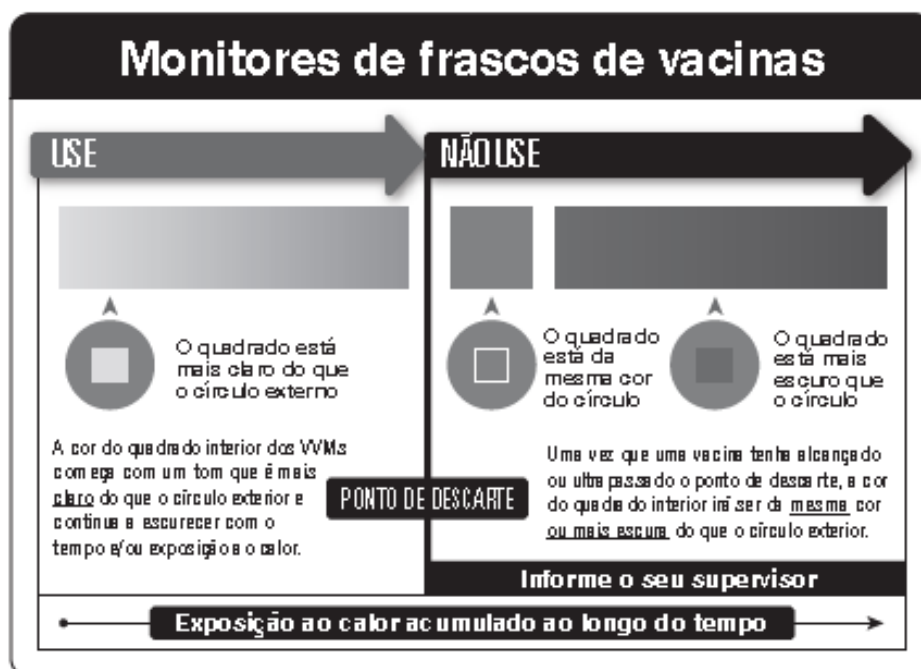
MONITORES DE FRASCOS DE VACINAS:

O frasco-ampola da **Vacina Contra Febre Amarela** fornecida através do UNICEF apresenta Monitores de Frascos de Vacinas – **VVM**, modelo VVM14, produzidos por TEMPTIME Corporation. O monitor de frasco de vacina para este tipo de vacina é fixado ao lacre do frasco-ampola e deverá ser descartado quando da reconstituição da vacina. O ponto colorido que aparece na tampa do frasco-ampola é um **VVM**. Este é um ponto sensível à temperatura que indica o acúmulo de calor ao qual o frasco-ampola tenha sido exposto. Este avisa o usuário final quando a exposição ao calor pode ter degradado a vacina além do nível

BUL_POR_VFC_EXP_05

aceitável.

A interpretação do VVM é simples. Observe o quadrado ao centro. A sua cor mudará progressivamente. Enquanto a cor do quadrado estiver mais clara do que a cor do círculo, a vacina pode ser usada. Quando a cor do quadrado estiver igual ou mais escura do que a do círculo, o frasco-ampola deverá ser descartado.



REFERENCIAS:

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In Vaccines by Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Third Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2004, p.1095-1176.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality BUL_POR_VFC_EXP_05

Weekly Report, 2002;51(No.RR-17).

3. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.

4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação, 3ª ed. Brasília, 2001.

5. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Revista da Escola de Saúde Pública* 2005; 39 (3): 416-20.

6. Dados de arquivos. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/Ministério da Saúde do Brasil, dados do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

7. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91 - 7.

8. WHO. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Report* 2003. 78:349-60.

9. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine, *Epidemiology and Infection* 2004; 132: 939-946.

10. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. *Vaccine* 2007; 25:10-11.

11. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. *Lancet*, 2001; 358: 98 - 104.

12. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358: 121-2.

13. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.

14. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

15. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.
16. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
17. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.
18. Doblaz A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (in press).
19. (2) Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
20. (12) Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

Produzido pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Tel/fax: + 55 21 2561-0277

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos

Rio de Janeiro, RJ - Brasil - CEP: 21040-900

Indústria Brasileira

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine



ВАКЦИНА
ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА
(10 ДОЗ)

ОПИСАНИЕ:

Вакцина против желтой лихорадки является аттенуированной живой вирусной вакциной, используемой для активной иммунизации против желтой лихорадки для взрослых и детей от 6 (шести) месяцев. Он получен из культивирования аттенуированного штамма вируса желтой лихорадки, назначена 17D, субштамм 17DD, в эмбриональных яйцах цыплят без патогенов (SPF), в соответствии со стандартами, установленными Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ).

Эта вакцина является лиофилизированным продуктом и должна быть восстановлена только с помощью стерильного разбавителя, поставляемого специально для этой цели.

СОСТАВ:

После восстановления каждая доза 0,5 мл содержит, как минимум, 1000 LD50 (Смертельная доза у мышей) или эквивалент в PFU (блок формирования пластин) живого аттенуированного вируса желтой лихорадки.

Наполнители

Сахароз.....	0,8 мг
Глутамат натрия.....	4,05 мг
Сорбитол	8,5 мг
Гидролизированный бычий желатин	5,0 мг
Эритромицин.....	1,5 мкг
Канамицин.....	5,0 мкг

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

Разбавитель: стерильная вода для инъекций.

УПРАВЛЕНИЕ:

Одну дозу 0,5 мл вакцины следует вводить подкожно или внутримышечный, предпочтительно на внешней стороне плеча. Для каждой инъекции следует использовать стерильный шприц и иглу.

ПРИМЕЧАНИЕ:

Доза вакцины 0,5 мл должна быть одинаковой для всех возрастов.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ВАКЦИНЫ:

Вакцина должна быть восстановлена с общим объемом (5,0 мл) разбавителя, поставляемого производителем.

Использование неправильных разбавителей может изменить характеристики и свойства вакцины и/или вызвать реакции у вакцинированных людей.

Разбавитель, который сопровождает вакцину, во время восстановления, **он должен быть между +2°C e +8°C. Для обоих, следует помещать в холодильник по крайней мере за 1 (один) день до использования.**

Из-за чувствительности к ультрафиолетовому излучению вакцина должна быть защищена от солнечного света. Для восстановления вакцины медленно добавляйте, используя стерильный шприц и иглу, объем замороженного разбавителя (5,0 мл) во флакон лиофилизированной вакцины. Встряхните осторожно до полного восстановления вакцины, чтобы получить однородную суспензию, не допуская вспенивания.

После восстановления вакцина должна быть визуально проверена на наличие каких-либо инородных частиц перед введением. Если это наблюдается, вакцина должна быть отброшена.

Восстановленная вакцина слегка опалесцирующая и желтоватая. Из-за наличия

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

большого количества белков, полученных из субстрата, используемого в производстве (эмбриональные куриные яйца), существует возможность образования небольших комков и нитей, не влияя на эффективность и безопасность вакцины.

Рекомендуется осторожно и периодически встряхивать флакон с воссозданной вакциной, чтобы избежать увеличения образования этих небольших комков и нитей.

ПОДВЕСКА ВАКЦИНЫ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ДОЛЖНА БЫТЬ ОХЛАЖДЕНА, ТЕМПЕРАТУРЫ **УДОСТОВЕРЕНЫ** между +2°C e +8°C, хранится в ледяной бане или пригодным для повторного использования льду, таким образом предотвращая контакт колпачка с водой.

ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ВАКЦИНУ ДО КОНЦА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕССИИ РАБОТЫ, ПОСКОЛЬКУ ЭТО НЕ ДОЛЖНО ПРЕВЫШАТЬ БОЛЕЕ 6 (ШЕСТИ) ЧАСОВ.

ПРОГРАММА ИММУНИЗАЦИИ:

Рекомендуется вводить **вакцину против желтой лихорадки** от 6 (шести) месяцев. Большинство стран управляют **вакциной против желтой лихорадки одновременно** с вакцинацией против кори.

Вакцину против желтой лихорадки можно вводить **одновременно** с любой вакциной (DT, TT, DTP, BCG, полиомиелит, hep B, Hib), включая другие живые вирусные инъекционные вакцины (корь, корь / эпидемический паротит / краснуха, корь / краснуха и ветряная оспа); поскольку точки приложения отличаются. Единственным исключением является холерова вакцина, которую **нельзя** вводить одновременно с **вакциной против желтой лихорадки**. Эти две вакцины должны применяться с интервалом не менее чем на 3 (три) недели (1). Однако нет данных о возможных взаимодействиях между вакциной против желтой лихорадки и вакцинами против ветряной оспы, бешенство, японский энцефалит и пневмококковые полисахаридные или конъюгатные вакцины (1, 2, 3, 4).

BUL_POR_VFC_EXP_05

Иммунитет происходит с 10-го (десятого) дня после введения вакцины, продолжающегося в течение как минимум 10 лет.

Для целей Международного Свидетельства Вакцинации, то же действие действует с 10-го дня после **Вакцины Против Желтой Лихорадки** (такая защита может продолжаться всю жизнь вакцинированного человека, по документу “*Поправка от 11 июля 2016 года к Приложению 7 к ММСП[2005]*”). Бустерная доза может потребоваться после 10 лет, если она будет установлена в качестве условия для въезда в некоторые страны.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ:

Побочные реакции на вакцину от **желтой лихорадки** обычно мягкие. От 2% до 5% у вакцинированных может присутствовать головная боль, миалгия, лихорадка и другие мягкие симптомы между 5-м (пятым) и 10-м (10-м) днем после вакцинации (1,2,3,4,5).

Немедленные реакции гиперчувствительности, характеризующиеся сыпью, крапивницей или бронхоспазмом, встречаются менее чем у одного миллиона человек, вакцинированных и, особенно среди тех, у кого есть в истории аллергия на куриное яйцо (1,2,3,4). Как правило, люди, которые едят куриные яйца и их производные, могут быть вакцинированы. Если вакцинация человека с историей гиперчувствительности к куриным яйцам считается существенной из-за риска заражения желтым вирусом, **этот пациент должен пройти внутрикожное испытание под наблюдением врача.**

Вакцина с желтой лихорадкой имеет минимальную степень нейровирулентности, поскольку было продемонстрировано путем внутримозговой инокуляции у лабораторных животных, а также из-за появления редких случаев поствакцинального энцефалита у людей. Эти случаи имели место главным образом, но не исключительно, у очень маленьких детей. В период между 1952 и 1960 годами, когда не было

ограничений на минимальный возраст для введения **вакцины против желтой лихорадки**, произошли 15 (пятнадцать) случаев, все у детей в возрасте до 7 (семи) месяцев (1). Двадцать пять случаев менингоэнцефалита, временно связанного с вакциной против желтой лихорадки, были описаны в течение многих лет во всем мире (1). Сообщалось о десяти случаях аутоиммунных неврологических изменений в Системе отчетности о неблагоприятных событиях в США, включая синдром Гийена-Барре и острый диссеминированный энцефаломиелит. Неврологические изменения, связанные с вакциной желтой лихорадки (YEL-AND), наблюдались между 4 и 23 днями после вакцинации и после первой дозы (3) у всех пациентов.

Учитывая свои противопоказания, вакцина против желтой лихорадки, произведенная Bio-Manguinhos / FIOCRUZ, имеет хорошо зарекомендовавший себя профиль безопасности более чем за шесть десятилетий использования в Бразилии и за рубежом, с тех пор было использовано более 300 миллионов доз. Однако с 1999 года сообщалось о пяти фатальных событиях, связанных с вакциной против желтой лихорадки, с висцеральным распространением вакцинного вируса - висцеротропным заболеванием, связанным с вакциной против желтой лихорадки - YEL-AVD (3, 6 и 7). Международный комитет экспертов, организованный Национальным фондом здоровья (FUNASA) Министерства здравоохранения Бразилии, который подробно изучил случаи, не проявляли мутации в вакцинном вирусе и пришли к выводу, что они являются очень редкими событиями, определяемыми исключительно индивидуальными факторами, и что риск-выгода весьма благоприятна для вакцинации (2,8,9,10 и 13). Вакцины, производимые другими производителями в мире, используя штамм 17D, также представляли этот тип побочных реакций (1,2,3,11,12,16,17 и 18). Имеются данные о том, что риск серьезных побочных реакций выше у пожилых людей (14, 15). Решение о назначении вакцины старшим путешественникам должно приниматься на индивидуальной основе с учетом риска заражения желтой лихорадкой в месте назначения и риска пост-вакцинных побочных реакций (3, 14).

Имеются также данные о том, что лица с историей заболеваний тимуса, таких как

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

тимомы, миастения и тимэктомия из-за тимомы имеют более высокий риск висцеротропного заболевания, связанного с вакциной (1, 3).

1. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРОИНФОРМИРОВАНЫ ВЛАСТЯМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ЛАБОРАТОРИИ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Вакцину против желтой лихорадки не следует вводить в:

1. Люди с острой лихорадочной болезнью, с нарушением общего состояния здоровья.
2. Люди с гиперчувствительностью к куриным яйцам и их производным.
3. Беременные женщины, за исключением эпидемиологической ситуации, следуют явным рекомендациям органов здравоохранения.
4. Лица, страдающие иммунитетом от болезней (например, рак, лейкемия, СПИД и т.д.) или лекарствами.
5. Дети до 6 (шести) месяцев.
6. Люди с историей гиперчувствительности к канамицину и / или эритромицину.
7. Лица с историей заболеваний тимуса, такие как тимома, миастения и тимэктомия вследствие тимомы.

2.

Примечание:

Вакцина против желтой лихорадки могут быть назначены ВИЧ-инфицированным пациентам, но только для бессимптомных пациентов, у которых еще нет синдрома приобретенного иммунодефицита, или по медицинским критериям (1).

По теоретическим причинам введение **вакцины против желтой лихорадки** у беременных женщин не рекомендуется; связанные с аномальными последствиями для плода.

3.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

1. Не вводить вакцину внутривенно. Нет информации о рисках, связанных с

введением не рекомендованными путями.

2. Следует избегать контакта с вакцинами против дезинфицирующих средств.
3. После восстановления рекомендуется осторожно и периодически встряхивать флакон с вакциной, чтобы избежать увеличения образования мелких комков и нитей.
4. После восстановления держите вакцину в холодильнике при температуре от + 2 °C до + 8 °C в защищенном от прямого попадания света.
5. Восстановленную вакцину следует использовать в течение периода, не превышающего шести (6) часов.
- 6. Восстановленную вакцину и разбавитель не следует замораживать..**
7. В случае необходимости введения других вакцин, кроме **вакцины против желтой лихорадки**, рекомендуется, чтобы все вакцины вводились одновременно, при этом наблюдались только ограничения на пути введения в местах применения. Когда одновременное введение невозможно, следует соблюдать минимальный интервал в 4 (четыре) недели между применением **вакцины против желтой лихорадки** и других вакцин.
8. Использование неправильного разбавителя может изменить вакцину и / или вызвать серьезные реакции у вакцинированных лиц.
9. Если вакцина у человека с историей гиперчувствительности к компонентам вакцины (например, куриные яйца, желатин, эритромицин или канамицин) считается существенным из-за потенциального риска заражения вирусом желтой лихорадки, вакцинация должна проводиться под медицинским наблюдением, в медицинских учреждениях и только после тщательной оценки рисков и преимуществ.
10. Вакцина против желтой лихорадки не рекомендуется беременным женщинам; однако нет никаких доказательств того, что вакцинация беременных женщин вредна для плода.
11. Неизвестно, скрывается ли вакцина против желтой лихорадки в грудном молоке. Нет сообщений о побочных реакциях или передаче вакцинного вируса от младенца к ребенку (3). Необходимо оценить риск и теоретические преимущества при

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

вакцинации лактирующих женщин.

12. Некоторые исследования показывают, что существует более высокий риск побочных реакций у пожилых людей. Риски и преимущества вакцинации пожилых людей должны быть должным образом оценены.
13. Имеются данные о том, что люди с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, могут подвергаться повышенному риску серьезных побочных эффектов после **вакцины против желтой лихорадки**.
14. Вакцина с желтой лихорадкой не должна использоваться у людей, которые лечились кортикостероидами (в иммунодепрессивных дозах), антимаболиты, радиация или любая другая иммуносупрессивная терапия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

Вакцина против желтой лихорадки применяется одновременно или в сочетании с вакцинами против гепатита В, гепатита А, дифтерии-столбняка-коклюша, брюшного тифа, БЦЖ и менингококкового АК без вмешательства в иммунизацию или безопасность вакцин. (19).

Одновременное применение с MMR вакциной приводит к вмешательству в иммунный ответ с более низким ответом на вакцину против желтой лихорадки (20).

Если **вакцина против желтой лихорадки** не вводится одновременно с живыми вирусными инъекционными вакцинами, их следует применять, сохраняя желательный интервал в 30 дней или не менее 15 дней.

ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА:

Вакцина против желтой лихорадки необходимо хранить при температуре от + 2 ° C до + 8 ° C, в защищенном от света месте.

Срок действия продукта составляет 36 (тридцать шесть) месяцев, считая от даты его изготовления.

Вакцина должна транспортироваться между +2°C и +8°C. Вакуумные флаконы и ампулы разбавителей следует транспортировать вместе.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine

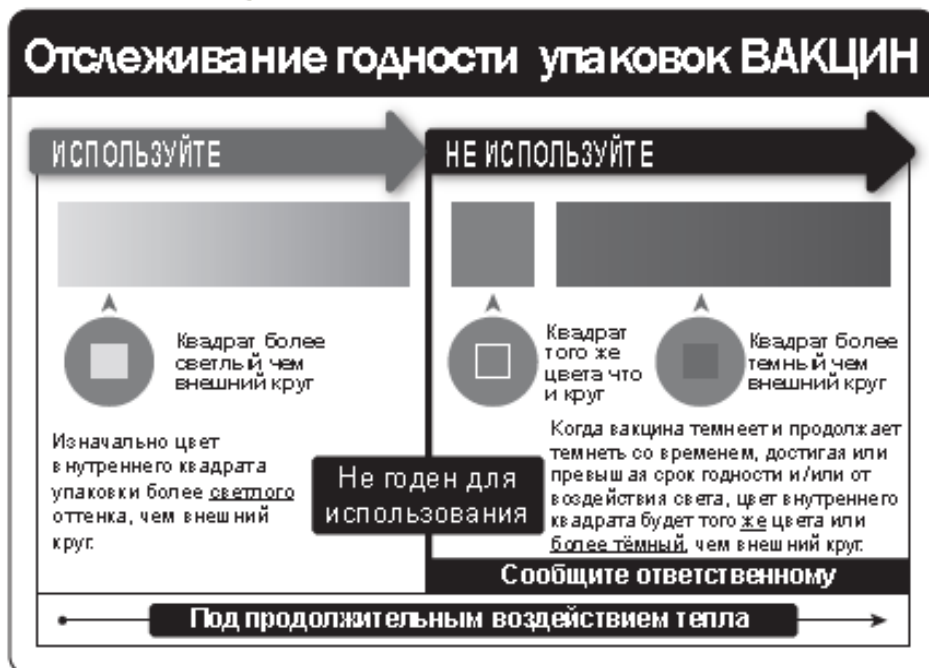
ПРЕЗЕНТАЦИЯ:

Лиофилизированную вакцину поставляют в виде 5-пузырного флакона и ампулы, содержащей 2,5 мл разбавителя.

МОНИТОРЫ ФЛАКОНОВ ВАКЦИН:

Флакон с **вакциной против желтой лихорадки**, предоставлен в рамках ЮНИСЕФ, представляет мониторы VVM Vaccine Flask, модель VVM14, выпускаемые корпорацией TEMPTIME. Контрольный флакон для вакцины для этого типа вакцины прикрепляется к флакону и должен быть отброшен при восстановлении вакцины. Цветная точка, которая появляется на крышке флакона, представляет собой VVM. Это температурно-чувствительная точка, которая указывает на накопление тепла, на которое был выставлен флакон. Это предупреждает конечного пользователя, когда воздействие тепла может привести к ухудшению качества вакцины до приемлемого уровня.

Интерпретация VVM проста. Обратите внимание на квадрат в центре. Его цвет будет постепенно изменяться. Пока цвет квадрата будет светлее, чем цвет круга, можно использовать вакцину. Когда цвет квадрата будет равен или темнее, чем цвет круга, флакон должен быть отброшен.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In Vaccines by Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Third Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2004, p.1095-1176.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002;51(No.RR-17).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2005-2006. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta.
4. Министерство здравоохранения. Национальный фонд здоровья. Руководство по нормам вакцинации, 3-е изд. Бразилиа, 2001.
5. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. Revista da Escola de Saúde Pública 2005; 39 (3): 416-20.
6. Данные архивов. Bio-Manguinhos / FIOCRUZ / Министерство здравоохранения Бразилии, данные Национальной Системы Наблюдения по Неблагоприятными Событиями После Вакцинации.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /
Yellow Fever Vaccine

7. Vasconcelos PFC, Luna E, Galler R et al. Serious adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91 - 7.
8. WHO. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Report* 2003. 78:349-60.
9. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine, *Epidemiology and Infection* 2004; 132: 939-946.
10. Martins RM, Galler R, Freire MS et al. Yellow fever vaccination: Some thoughts on how much is enough. *Vaccine* 2007; 25:10-11.
11. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of a case. *Lancet*, 2001; 358: 98 - 104.
12. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358: 121-2.
13. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.
14. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
15. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RS. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Communicable Diseases Intelligence* 2004; 28:244-248.
16. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow fever immunizations: indications and risks. *Current Infectious Disease Reports* 2004; 6: 34-42.
17. Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Southern Medical Journal* 2005; 98 (6): 653-6.
18. Doblaz A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (in press).
19. (2) Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. *In* Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5th Edition. China, Saunders, 2008, p. 959-1056.
20. (12) Camacho LAB & Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccines. Interference of immune response to yellow fever vaccines and combined measles-rubella-mumps vaccines in infants. Abstract Sixth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy, 2008, Milan, September 23-25, p. 30.

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine



ЗАПРЕЩЕНА ПРОДАЖА В КОММЕРЦИИ

Произведено Технологическим Институтом иммунологии

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Тел/факс: + 55 21 2561-0277

Проспект Бразилия, 4365 - Manguinhos

Рио-де-Жанейро, RJ - Бразилия - почтовый индекс: 21040-900

Бразильская промышленность

BUL_POR_VFC_EXP_05

Bio-Manguinhos /

Yellow Fever Vaccine