



## **YELLOW FEVER VACCINE (50 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 LD<sub>50</sub> (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.....	0,3 mg

Diluents: sterile and apyrogenic saline solution.

### **ADMINISTRATION:**

BUL\_ING\_VFB\_EXP\_04

Bio-Manguinhos

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 solely with 25 mL of diluent by the producer. 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 1 mL of the cold diluent (vial-ampoule with 25 mL) slowly added to the vial containing the freeze-dried vaccine. Shake gently the vial-ampoule until vaccine reconstitution is complete in order to obtain a uniform suspension without allowing foam formation.

Transfer the uniform suspension to the 24 mL remaining in the diluent vial-ampoule and shake gently thus obtaining a uniform suspension (see scheme for vaccine reconstitution).

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

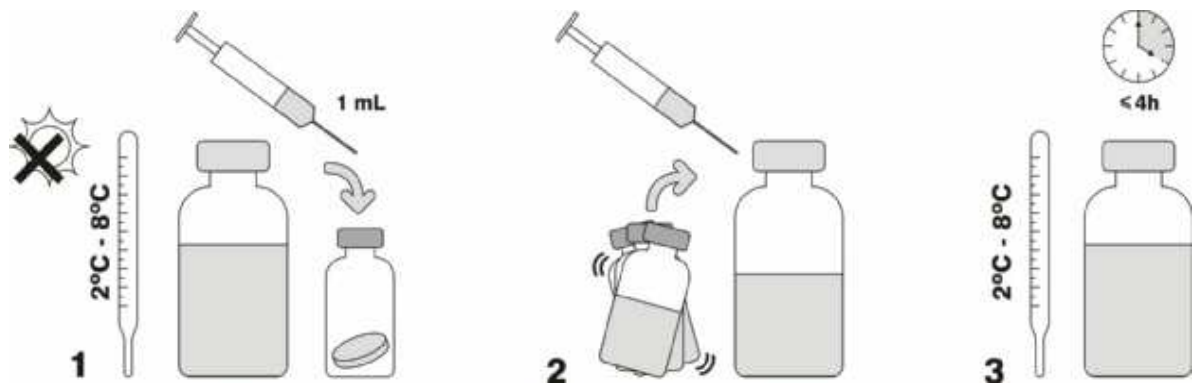
The reconstituted vaccine is slightly opalescent and yellowish. Due to the large amount of proteins, which are originated from the substrate used in its production

(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-ampoule 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 4 (FOUR) 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 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,

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).

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 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).

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 4 (four) 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. Do not reconstitute the vaccine with diluent of water for injections. Use the diluent of sterile and apyrogenic saline solution.
10. If vaccination of an individual with a history of hypersensitivity to vaccine components (such as chicken eggs) is considered essential due to 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.

14. 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**.

15. 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).

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 24 (twenty four) 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.

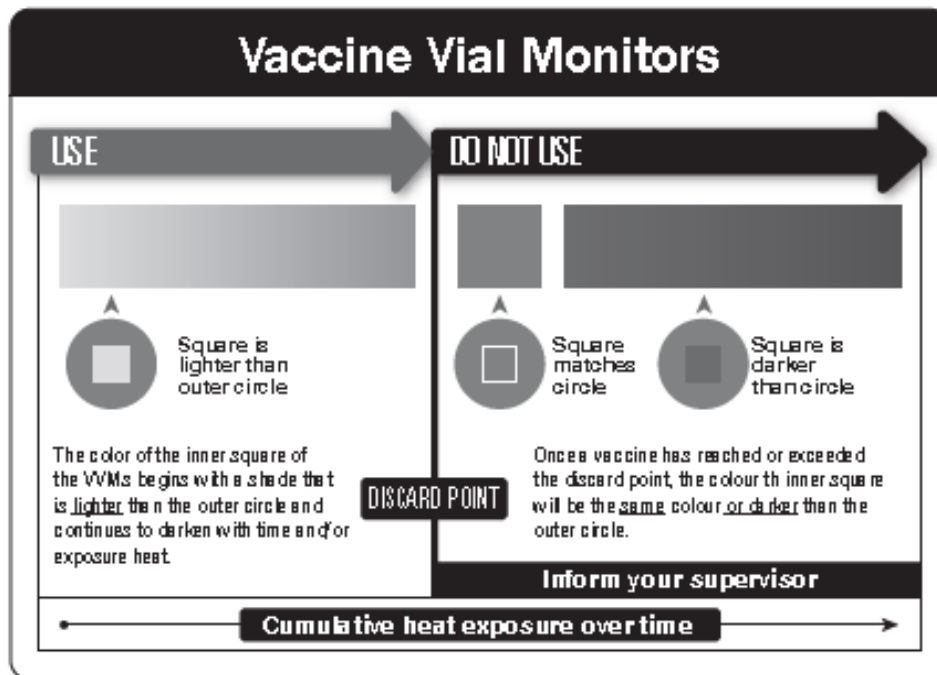
### **PRESENTATION:**

The freeze-dried vaccine is presented in a vial-ampoule containing 50 doses and a 25 mL vial-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 the vaccine is being reconstituted. The colored dot on the lid of the vial-ampoule 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.

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.
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.
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*. 5<sup>th</sup> 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

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

Brazilian Industry



## VACCIN FIÈVRE JAUNE

(50 doses)

### DESCRIPTION:

Le vaccin fièvre jaune est un vaccin viral vivant utilisé pour l'immunisation active d'adultes et enfants à partir de six (6) mois d'âge. Le vaccin est obtenu de souches atténuées du virus de la fièvre jaune ; appelés 17D, sous-souches 17DD, cultivés en œufs embryonnés spécifiquement libres d'agents pathogéniques (SPL), produits selon les normes de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS).

Ce vaccin est un produit lyophilisé qui doit être reconstitué uniquement avec le diluant spécifiquement fourni pour cela.

### COMPOSITION:

Après reconstitution, chaque dose de 0.5 mL du vaccin contient un minimum de 1000 LD<sub>50</sub> (Dose létale pour souris) ou son équivalent en UFP (Unité Formeur de Plaque) de virus de fièvre jaune vivant atténué.

Excipients

Sucrose.....	0,8 mg
Glutamate de sodium.....	0,3 mg

Diluants : solution saline stérile et apyrogène.

### ADMINISTRATION:

De 0.5 mL du vaccin sera administré par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire, de préférence du côté extérieur de la partie supérieure du bras. Une seringue et aiguille stérile devront être utilisés pour chaque injection.

**NOTE:**

La dose de 0.5 mL sera la même pour tous âges.

**RECONSTITUTION DU VACCIN :**

Le vaccin doit être reconstitué avec 25 mL du diluant fourni par le fabricant.

Le vaccin ne doit pas être reconstitué avec d'autres vaccins ou diluants.

L'utilisation d'autres diluant peut changer les caractéristiques et propriétés du vaccin et/ou être la cause de réactions adverses entre les plusieurs vaccins.

Le diluant fourni avec le vaccin sera a une température comprise entre + 2° C et + 8° C au moment de la reconstitution. Pourtant, il doit être maintenu dans un réfrigérateur pour au moins un (1) jour avant utilisation.

Etant sensible a la lumière ultra violette, le vaccin doit être protégé des rayons solaires.

Pour reconstituer le vaccin, ajouter lentement 1 mL de diluant réfrigéré (flacon-ampoule de 25 mL) au flacon-ampoule du vaccin lyophilisé, avec l'aide d'une seringue et une aiguille stériles. Agiter doucement le flacon-ampoule après reconstitution afin d'obtenir une suspension homogène, tout en évitant la formation de mousse en surface.

Transvaser la suspension uniforme dans 24 ml qui restent dans le flacon-ampoule de diluant et mélanger document jusqu'à atteindre une suspension uniforme (voire le schéma pour laonstitution du vaccin).

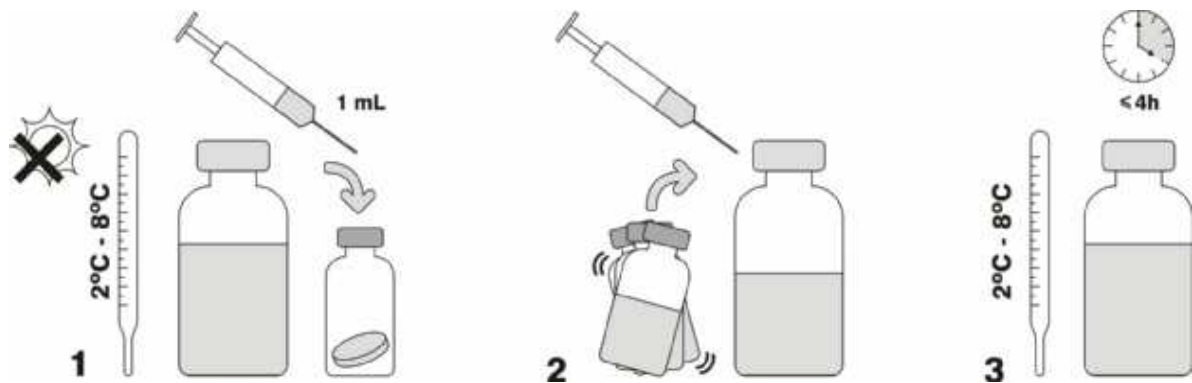
Après reconstitution, le vaccin doit être visuellement vérifié pour la présence de particules de matières étranges avant d'être administré. Au cas ou des matières sont constatées, le vaccin doit être jetée.

Le vaccin reconstitué est légèrement opalescent et jaunâtre. Du a la grande quantité de proteines, originnaires de la sousstrate utilisée pour sa production (œufs de poulet embryonnés), il y a des possibilités que des petites granulations et filaments se forment, mais, néanmoins, ceci n'a aucun effet sur l'efficacité et la sécurité du vaccin.

Il est recommandé de périodiquement secouer légèrement l'ampoule du vaccin reconstitué, pour ainsi éviter la croissance des petites granulations et filaments formées.

APRÈS RECONSTITUTION, LA SUSPENSION DU VACCIN SERA MAINTENU A DES TEMPÉRATURES GARANTIS ENTRE + 2° C ET + 8° C (dans des sacs de glace ou de glace renouvelable, pour ainsi éviter le contact du tampon de l'ampoule avec l'eau).

APRÈS RECONSTITUTION, LE VACCIN POURRA ETRE UTILISÉ JUSQ'UA LA FIN DE LA SESSION DE VACCINATION, DU MOMENT QUE CELUI NE DURE PAS PLUS DE QUATRE (4) HEURES.



### PROGRAMMATION D'IMMUNISATION :

L'administration du vaccin fièvre jaune est recommandée à partir de six (6) mois d'âge. La plupart des pays administrent le vaccin fièvre jaune en même temps que le vaccin contre la rougeole, mais à un point différent du corps.

Le vaccin fièvre jaune peut être administré conjointement avec n'importe quel autre vaccin (DT, TT, DTP, BCG, polio, hépatite B, Hib), y compris d'autres vaccins de virus vivants injectables (rougeole, rougeole/oreillons /rubéole, rougeole/rubéole et varicelle) du moment que les injections sont appliquées à des endroits différents. La seule exception est le vaccin contre le choléra, qui ne peut être administré simultanément avec le vaccin de la

fièvre jaune. Ces deux vaccins seront administrés avec un écart de au moins trois (3) semaines (1). Néanmoins, il n'y a pas de données disponibles sur des possibles interférences entre le vaccin fièvre jaune et les vaccins contre varicelle, la rage, l'encéphalite japonais ou vaccins polysaccharides et conjugués pneumocoques (1,2,3,4).

L'immunité a lieu à partir du 10<sup>e</sup> (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<sup>e</sup> 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 ADVERSESES:**

Des réactions adverses au vaccin fièvre jaune sont normalement bénins. Entre 2% et 5% des personnes immunisés peuvent souffrir de céphalées, myalgies, fièvres et autres symptômes entre le cinquième et dixième jour après la vaccination (1,2,3,4,5).

Des réactions immédiates de hypersensibilité caractérisé par des plaques rouges, urticaire ou bronchospasmes se manifestent en moins que un par million d'individus immunisés et ceci surtout parmi ceux qui ont une histoire clinique d'allergies aux œufs de poulet (1,2,3,4). Dans le cas que la vaccination d'un individu ayant une hypersensibilité connu aux œufs de poulet est considéré comme étant essentiel du a un risque d'exposition au virus amaril, cette vaccination aura lieu sous supervision médicale.

Le vaccin fièvre jaune présente un degré minimum de neurovirulence, ce qui fût démontré en animaux de laboratoire a travers l'inoculation intracérébral de souris et macaques at aussi a travers les rares occurrences d'encéphalites après la vaccination en humains. Ces cas eurent lieu surtout avec de très jeunes bébés. Entre 1952 et 1960, quand il n'y avait pas encore de restrictions pour l'administration du vaccin fièvre



jaune, il eut 15 (quinze) de ces cas, tous avec des enfants sous l'âge de sept (7) mois (1). Au long des années il eut 25 cas de meningoencéphalite temporairement associés au vaccin fièvre jaune décrits au monde (1). Dix (10) cas de maladies neurologiques auto-immunes furent notifiés au U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System, y inclus le syndrome Guillain-Barré et encéphalomyélites disséminés aiguës. Tous les patients avec des maladies neurologiques associés au vaccin fièvre jaune (YEL-AND) démontrèrent les symptômes 4 a 23 jours après vaccination et après la première dose.

En tant que les contrindications sont respectés, le vaccin fièvre jaune produit par Bio-Manguinhos/FIOCRUZ a démontré un profil de sûreté pendant plus de six décennies d'utilisation au Brésil et dans d'autres pays, et, plus de 300 million doses ont déjà été administrés. Néanmoins, depuis 1999, cinq cas d'incidents adverses fatales associés au vaccin furent décrits, avec une dissémination viscérale de maladie viscérotropique associé au virus du vaccin fièvre jaune – YEL-AVD (3,6,7). Un Comité International d'Experts, réunis par la Fondation Nationale de Santé (FUNASA) du Ministère de la Santé Brésilien a étudié les cas en détail et n'a trouvé aucun indice de mutation du virus du vaccin. Ses conclusions furent que ces cas sont extrêmement rares, et déterminés uniquement par des facteurs individuels et que le rapport risque/bénéfice est largement plus favorable a la vaccination (2,8,9,10,13).

Les vaccins produits par d'autres fabricants, utilisant la souche 17D, ont également présenté ce type de réaction adverse (1,2,3,11,12,16,17,18). Il y a des indications que les risques d'incidents adverses graves sont plus fréquents parmi les personnes plus âgées (14, 15). La décision de vacciner les voyageurs du troisième âge doit donc être individualisé, prenant en compte le risque de contracter la fièvre jaune au destin et le risque d'incidents adverses suite au vaccin (3, 14).

Il y a aussi des indices que les individuels souffrant de troubles du thymus, comme le thymome, myasthénie grave ou ayant subi thymectomies suite au thymome courent un plus grand risque d'être atteints par une maladie viscérotropique associé au vaccin (1,3).

LES RÉACTIONS ADVERSEES APRÈS VACCINATION DEVRONT ÊTRE INFORMÉS  
AUX AUTORITÉS DE SANTÉ ET LE LABORATOIRE FABRICANT.

**CONTRINDICATIONS:**

Le vaccin fièvre jaune ne doit pas être administré aux:

1. Individus atteints de maladies fébriles aiguës et en un état de santé généralement dégradé.
2. Individus ayant une hypersensibilité reconnu aux œufs de poulet et ses sous-produits.
3. Les femmes enceintes, a moins que dans un cadre épidémiologique critique, suite a des recommandations spécifiques des autorités de santé.
4. Individus immuno-dépressifs dues a une maladie (par exemple : cancer, leucémie, SIDA, etc.) ou a une thérapie immuno-suppressif.
5. Enfants moins de six (6) mois d'age.
6. Individus atteints de troubles du thymus, comme le thymome, myasthénie grave ou ayant subi thymectomies suite au thymome.

**NOTE:**

Le vaccin fièvre jaune peut être administré aux individus atteints par le VIH, mais uniquement les personnes asymptomatiques, que ne manifestent pas le Syndrome de l'Immunodéficience Acquise, ou selon l'avis du docteur (1).

Pour des raisons théoriques, le vaccin fièvre jaune n'est pas recommandé aux femmes enceintes, néanmoins, il n'y a aucun indice que la vaccination d'une femme enceinte peut être nocif au fœtus.

**AVIS:**

1. Ne pas administrer le vaccin par voie intravéneuse. Il n'y a aucune information au sujet de risques associés a une administration par voie non recommandée.
2. Le contact du vaccin avec quelconque désinfectant doit être évité.
3. Après reconstitution, il est recommandé de périodiquement et légèrement secouer l'ampoule contenant le vaccin reconstitué, pour ainsi éviter de former des petites granulations et filaments.

4. Après reconstitution du vaccin, il devra être gardé a des températures garantis entre + 2° C et + 8° C et loin des rayons directs du soleil.
5. Le vaccin reconstitué sera utilisé dans un delai de temps ne pas excédant quatre (4) heures.
6. Le vaccin reconstitué et son diluant ne doit pas être congelé.
7. Quand il est nécessaire d'administrer autres vaccins en même temps que le vaccin fièvre jaune, il est recommandé d'administrer tous les vaccins simultanément, mais en choisissant plusieurs voies et endroits d'injection. Si une administration simultanée n'est pas possible, une periode de quatre (4) semaines sera maintenu entre l'administration du vaccin fièvre jaune et les autres vaccins.
8. L'utilisation d'un diluant innapproprié pourra changer les caractéristiques et propriétés du vaccin et/ou causer des réactions adverses entre les plusieurs vaccins.
9. Ne pas reconstituer le vaccin dans de l'eau bidistillée. Il faut utiliser le diluant de solution saline stérile et apyrogène.
10. Si la vaccination d'un individu ayant une hypersensibilité reconnu aux elements composants le vaccin (tel les œufs de poulet) est consideré comme essentiel due au risque d'être exposé au virus amaril, la vaccination devra se produire sous supervision médicale dans un établissement médical, après un soigneux bilan du risque et bénéfice.
11. Le vaccin fièvre jaune n'est pas recommandé pour les femmes enceintes; néanmoins, il n'y a aucun indice que la vaccination des femmes enceintes peut être nocif au fœtus.
12. Il n'est pas sûre que le vaccin fièvre jaune est sécrété pendant l'allaitement maternel. Il n'y a eu aucun rapport d'incidents adverses ou de transmission du virus du vaccin par l'allaitement du bébé (3) Le risque théorique et le bénéfice de vacciner les nourrices doit être considéré.
13. Quelques études indiquent qu'il y a grand risque d'incidents adverses après vaccination fièvre jaune pour les personnes âgées. Le risque et bénéfice de vacciner ce groupe d'âge doit être considéré.

14. Il y a des indications que les porteurs de maladies autoimmunes comme le lupus érythémateux systémique peuvent être à un plus grand risque d'un événement adverse sérieux après l'administration du **vaccin fièvre jaune**.

15. 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.

### **INTERACTION AVEC D'AUTRES REMÈDES**

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 devra être gardé à une température comprise entre +2° C et + 8° C et loin des rayons directs du soleil.

La validité du produit est de vingt-quatre (24) mois, à partir de la date de fabrication.

Le vaccin sera transporté à une température comprise entre +2° C et + 8° C. Les flacons-ampoules contenant le vaccin et le diluant devront être transportés ensemble.

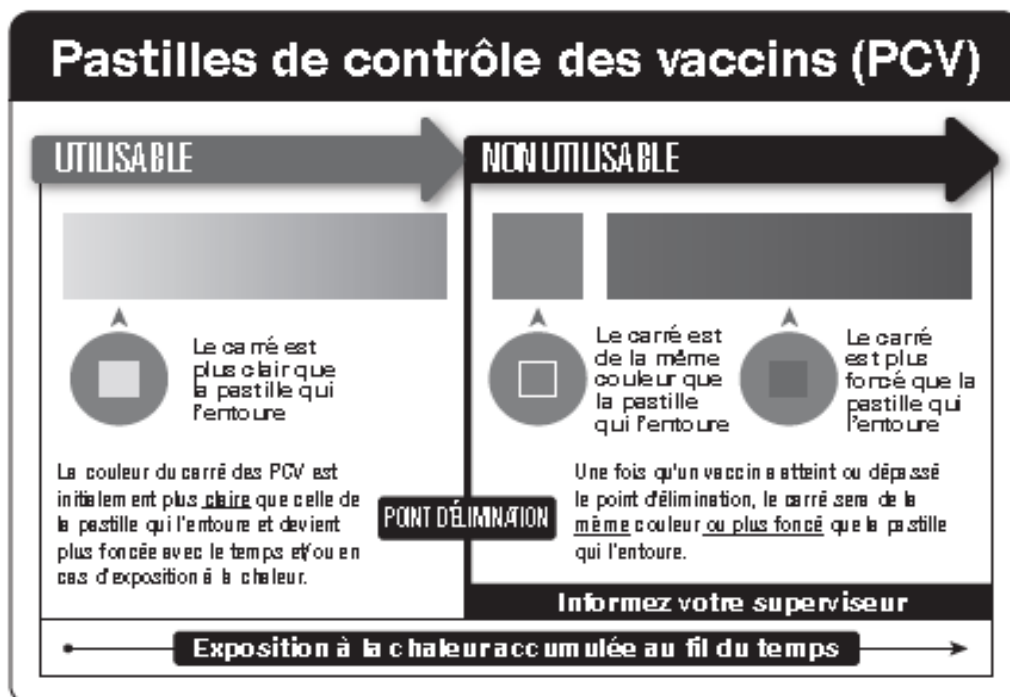
### **PRESENTATION:**

Le vaccin liophilisé est présenté dans le flacon-ampoule 50 doses et flacon-ampoule de 25 mL de diluant.

### CONTRÔLEUR DE FIOLES DE VACCIN:

La fiole du vaccin fièvre jaune fourni par l'UNICEF est muni de *Vaccine Vial Monitors* - VVM (Moniteurs de Fiole de Vaccin), modèle VVM14, produits par TEMPTIME Corporation. Le contrôleur de fiole de vaccin pour ce type de vaccin est fixé à la capsule de la fiole et doit être jeté au moment de reconstitution. Le point à couleur sur le tampon de la fiole est un VVM. Ce point thermo-sensible indique l'accumulation de chaleur à laquelle la fiole a été soumise. Ceci indique à l'utilisateur quand un excès de chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà des niveaux permis.

L'interprétation du VVM est très simple. Regardez bien le carré au centre. La couleur du carré va changer progressivement. Quand la couleur du carré est plus claire que la couleur du cercle, le vaccin pourra être utilisé. Quand la couleur du carré est égale ou plus foncée que le cercle, la fiole devra être détruite.



## REFERENCES:

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In Vaccines par Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Troisieme 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 Rapport Hebdomaire, 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, 3eme 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. Données d'Archives. 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. Doblas A, Domingo C, Bae HG et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of Clinical Virology* (sous presse).
19. (2) Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow Fever Vaccine. In Plotkin, SA, Orenstein, WA, Offit PA. (eds). *Vaccines*. 5<sup>th</sup> 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 AU PUBLIQUE INTERDIT

Produit par l'Institut de Technologie en Immunobiologiques

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Tel/fax: + 55 21 2561-0277

Adresse: Av. Brasil, 4365 - Manguinhos

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

Industrie Brésilienne

BUL\_FRA\_VFB\_EXP\_04

Bio-Manguinhos



## VACUNA FIEBRE AMARILLA

(50 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 DL<sub>50</sub> (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.....	0,3 mg

Diluyente: solución salina estéril y apirogénica.

### ADMINISTRACIÓN:

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:

BUL\_ESP\_VFB\_EXP\_04

Bio-Manguinhos



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

### **RECONSTITUCIÓN DE LA VACUNA:**

La vacuna debe ser reconstituida con 25 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, 1 mL del diluyente frío (frasco-ampolla con 25 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.

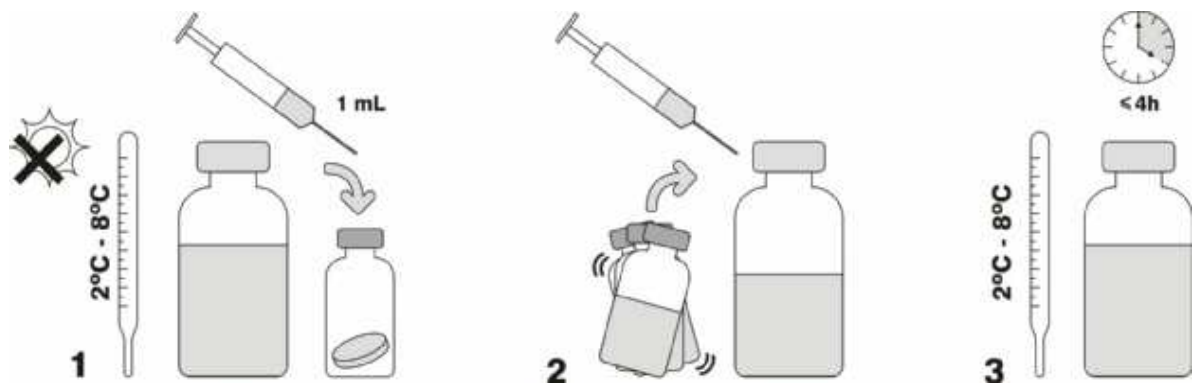
Transferir el volume de la suspensión para los 24 mL remanecientes en el frasco-ampolla que contiene el diluyente y mezclar suavemente hasta lograr una suspensión homogénea (vea esquema para la reconstitución de la vacuna).

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 4 (CUATRO) 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 5º y el 10º 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 bebes 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 contraindicaciones, la Vacuna Fiebre Amarilla producida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ tiene un perfil de seguridad bien establecido a lo largo de más de 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 viscerotópica 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 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 cuatro (4) 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. Para la reconstitución, no use diluyente de agua para inyectables. Use el diluyente de solución saline estéril y apirogénica.
10. Si vacunación de un individuo con una historia de la hipersensibilidad a los componentes vacvíneos (tales como huevos de gallina) 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.

11. La Vacuna 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.

12. Si la Vacuna Fiebre Amarilla está excretada en leche materna no se sabe. No ha habido informes de acontecimientos adversos o transmisión de los virus vaccíneos de la madre al infante (3). El riesgo y la ventaja teóricos de las mujeres vacunadas que están amamantando deben ser evaluados.

13. Algunos estudios indican que hay un riesgo más alto de acontecimientos adversos después de vacunación con la Vacuna Fiebre Amarilla en individuos más viejos. El riesgo y la ventaja de vacunar a esta categoría de edad más vieja deben ser evaluados.

14. 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.

15. 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 24 (veinte cuatro) 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 los de diluyente.

### **PRESENTACIÓN:**

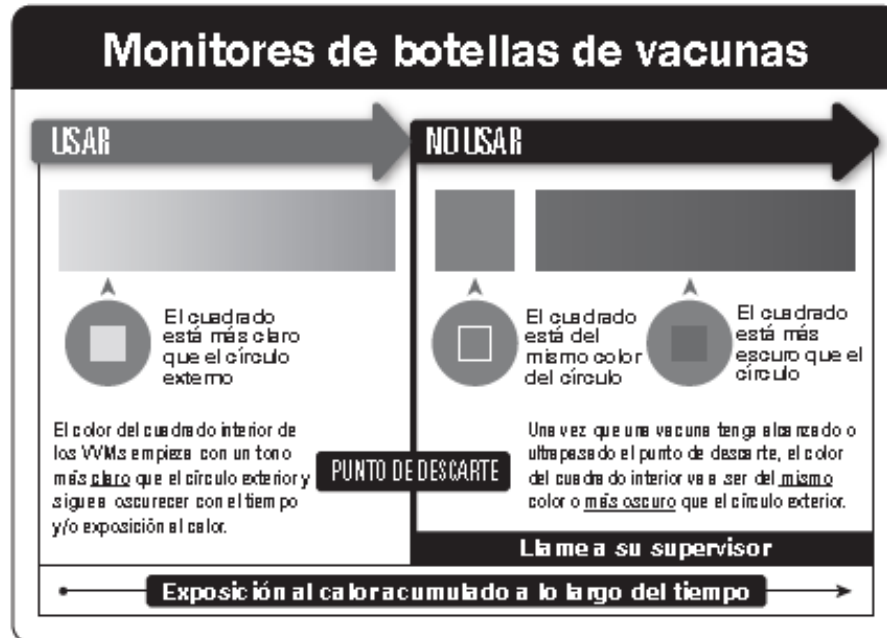
La vacuna liofilizada se presenta en frasco-ampolla con 50 dosis y frasco-ampolla con 25 mL del diluyente.

### **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 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).
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. 5<sup>th</sup> 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



**VACINA  
FEBRE AMARELA  
(50 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 LD<sub>50</sub> (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.....	0,3 mg

Diluente: solução salina estéril e apirogênica.

**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 25 mL de 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, 1 mL do diluente gelado (frasco-ampola com 25 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.

Transferir o volume da suspensão para os 24 mL remanescentes ao frasco-ampola que contém o diluente e misturar suavemente até obter uma suspensão homogênea (vide esquema para reconstituição da vacina).

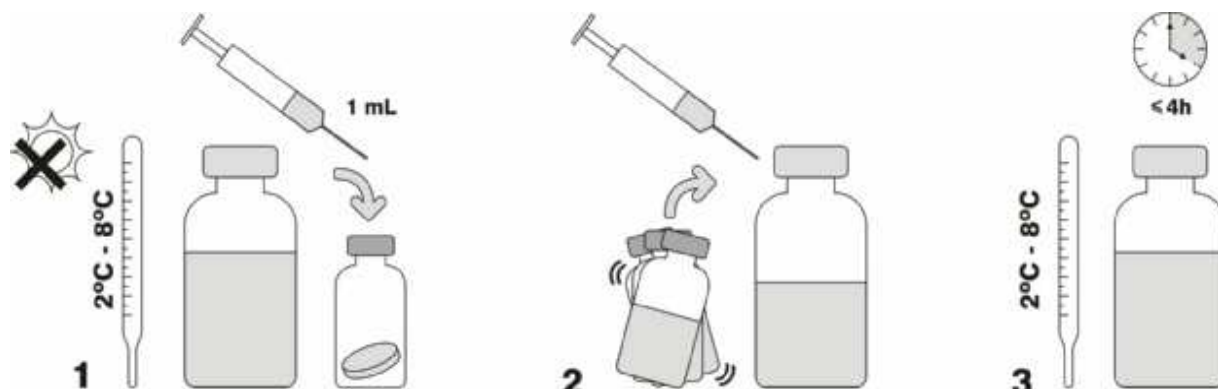
Após reconstituição a vacina deve ser inspecionada visualmente por quaisquer partículas estranhas antes de ser administrada. Se tal for observada, a vacina deverá ser descartada.

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.

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 4 (QUATRO) 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 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 10º (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 10º dia após uma dose da **Vacina Febre Amarela** (essa proteção poderá durar por toda a vida da pessoa

BUL\_POR\_VFB\_EXP\_04

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 5º (quinto) e o 10º (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 aguda. As alterações neurológicas associadas à vacina 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 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.**

### **CONTRAINDICAÇÕES:**

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

1. Pessoas com doença febril aguda, com comprometimento do estado geral de saúde.
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. 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 quatro (4) horas.
6. **A vacina reconstituída e o diluente não devem ser congelados.**
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. Para a reconstituição, não use diluentes de água para injetáveis. Use o diluente de solução salina estéril e apirogênica.

10. Se a vacina de um indivíduo com histórico de hipersensibilidade aos componentes da vacina (tais como ovos de galinha) 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Há indicações de que pessoas portadoras de doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico, podem ter maior risco de eventos adversos graves após administração da **vacina febre amarela**.
15. 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:**

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 24 (vinte e quatro) meses, a contar de sua data de fabricação.

A vacina deve ser transportada em temperatura entre  $+2^{\circ}\text{C}$  e  $+8^{\circ}\text{C}$ . Os frascos-ampolas das vacinas e dos diluentes devem ser transportados juntos.

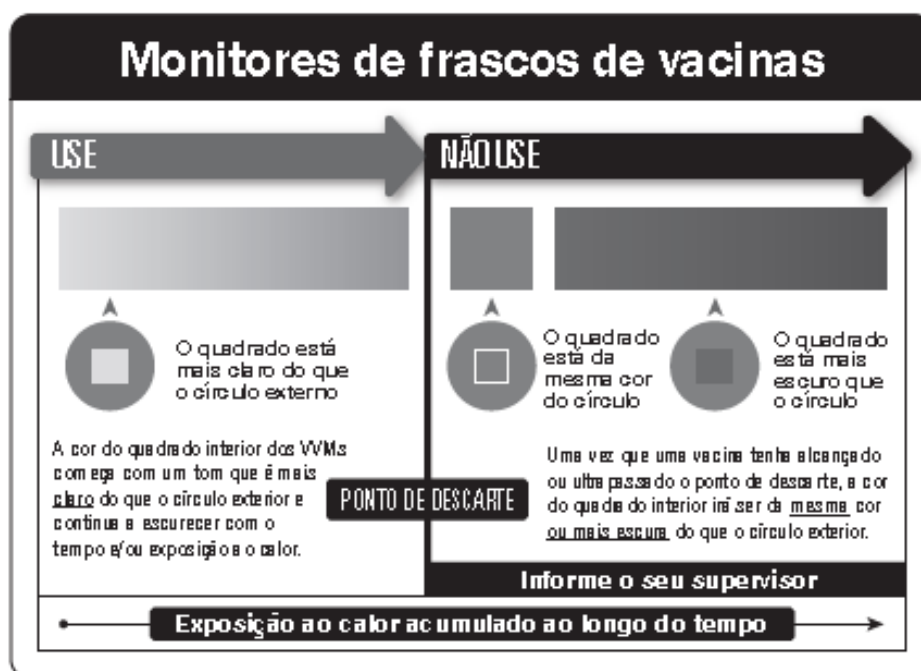
### **APRESENTAÇÃO:**

A vacina liofilizada se apresenta em frasco-ampola com 50 doses e frasco-ampola com 25 mL de diluente.

### **MONITORES DE FRASCOS DE VACINAS:**

O frasco-ampola da **Vacina 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 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 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.
  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*. 5<sup>th</sup> 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



**ВАКЦИНА  
ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ  
(50 ДОЗ)**

**ОПИСАНИЕ:**

**Вакцина Желтой Лихорадки** - вакцина из живого ослабленного вируса для активной иммунизации взрослых и детей от 6-тимесячного (шесть месяцев) возраста. Вакцина вырабатывается из ослабленного штамма живого желтого вируса лихорадки, именуемого 17D, под-штамм 17DD, культивированного в эмбриональных яйцах кур свободных от патогенических факторов (SPF). Вакцина производится по стандартам, установленным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ).

Вакцина является лиофилизированным изделием, которое восстанавливается исключительно с поставленным для этой цели стерильным растворителем.

**СОСТАВ:**

После восстановления, каждая 0,5 мл доза содержит, не менее, 1000 LD<sub>50</sub> (летальная доза для мышей) или ее эквивалент в PFU («бляшкообразующих единицах») живого ослабленного вируса желтой лихорадки.

Среда

Сахароза . . . . .	0,8 мг
глутамат натрия . . . . .	0,3 мг

Растворитель: стерильный соляной и апиrogenный раствор.

### **ПРИМЕНЕНИЕ:**

Одна 0,5 мл доза вакцины вводится глубоко подкожно или внутримышечно, предпочтительно в боковую поверхность между плечевым и локтевым суставами. Для каждого введения должен использоваться отдельный стерильный шприц и игла.

### **ПРИМЕЧАНИЕ:**

На все возрасты применяется одинаковая 0,5 мл доза.

### **ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВАКЦИНЫ:**

Вакцина восстанавливается исключительно 25 мл растворителем поставляемым производителем. Вакцина не должна быть восстановлена совместно с другими вакцинами или другими растворителями.

Использование несоответственного растворителя может изменить характеристики и свойства вакцины и/или вызвать неблагоприятные реакции у принимающих эту вакцину лиц.

Поставляемый вместе с вакциной растворитель должен находиться при температуре между +2°C и +8°C во время восстановления. Поэтому, необходимо продержать его в холодильнике не менее 24 часа до использования, .

Вакцина чувствительна к ультрафиолетовым лучам и должна быть защищена от солнечного света.

Для восстановления вакцины использовать стерильные шприц и иглу, и медленно добавить 1,0 мл холодного растворителя (из 25 мл флакона) во флакон содержащий лиофилизированную вакцину. После этого, деликатно встряхивать флакон до получения однородной суспензии но не допуская появления пены.

Перелить суспензию с лиофилизированной вакциной во флакон содержащий остальные 24 мл растворителя и перемешать все деликатно до получения однородной суспензии (см. схему восстановления вакцины).





Перед использованием, восстановленная вакцина должна быть визуально проверена на присутствие в ней любых инородных включений. При наличии таковых вакцина должна быть забракована.

Восстановленная вакцина имеет слегка переливчатый и желтоватый отлив. Из-за содержания большого количества белков исходящих из подложки использованной для производства вакцины (эмбриональные яйца кур), могут сформироваться маленькие гранулы и волокна, но это не отражается на эффективности и безопасности вакцины.

Рекомендуется периодически деликатно встряхивать флакон, во избежание формирования этих маленьких гранул и волокон.

ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ, СУСПЕНЗИЯ ВАКЦИНЫ ДОЛЖНА СОХРАНЯТЬСЯ, ПРИ ПОДТВЕРЖДЕННЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ, ОТ +2°C ДО +8°C. Для этого можно использовать пузырь со льдом или повторно использованный лед, при этом избегая контакта крышки флакона вакцины с водой.

ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ, ВАКЦИНА ДОЛЖНА БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА В ТЕЧЕНИЕ НЕ БОЛЕЕ 4 (ЧЕТЫРЕХ) ЧАСОВ.

#### **ПРОГРАММА ИММУНИЗАЦИИ:**

Прививка **вакцины Желтой Лихорадки** рекомендуется детям после 6-месячного (шесть месяцев) возраста. Большинство стран прививает **вакцину Желтой Лихорадки** вместе с вакциной кори.

**Вакцина Желтой Лихорадки** может быть введена **одновременно** с любыми другими вакцинами (АДС, столбняк, АКДС, БЦЖ, полиомиелит, гепатит В, ХИБ-инфекция) включая инъекционные живые вирусные вакцины (от кори, от кори/свинки/краснухи, кори/краснухи и от оспы), изменяя при этом пункты введения вакцин. Единственным исключением является вакцина холеры, которая **не должна** вводиться одновременно с **вакциной Желтой Лихорадки**. Эти две вакцины должны вводиться отдельно, с 3-х недельным (три недели) промежутком времени, не менее (1). Тем не менее, не существуют

данные о возможном мешающем воздействии между **вакциной Желтой Лихорадки** и вакцинами против ветряной оспы, гидрофобии, японского энцефалита и пневмококковых полисахаридных или соединенных вакцин(1,2,3,4).

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.

#### **НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ:**

Обычно, **Вакцина Желтой Лихорадки** имеет умеренные неблагоприятные реакции. От 2% до 5% иммунизированных пациентов могут почувствовать головную боль, миалгию, жар и другие умеренные признаки в период между 5-ым (пятым) и 10-ым (десятым) днем после вакцинации (1,2,3,4,5).

Немедленные реакции гиперчувствительности, характеризованные сыпью, крапивницей или бронхоспазмами могут произойти не более чем в одном случае из миллиона иммунизированных лиц и, главным образом, среди лиц с клинической историей аллергии на куриные яйца (1,2,3,4). Обычно, лица питающиеся яйцами и их производными могут быть вакцинированы. Когда, - во избежание риска подвергания вирусу желтой лихорадки, - необходима вакцинация лица имеющего клиническую историю гиперчувствительности к куриным яйцам, то **это лицо должно пройти внутрикожный тест под медицинском наблюдением.**

**Вакцина Желтой Лихорадки** предоставляет минимальную степень невровирулентности. Это было доказано на лабораторных животных, при внутримозговых прививках мышам и

обезьянам и также возникновением редких случаев энцефалита после вакцинации людей. Эти редкие случаи произошли, главным образом, но не исключительно, с очень малыми младенцами. За период между 1952 и 1960 гг., когда еще не было никаких ограничений относительно минимального возраста для прививки **вакцины Желтой Лихорадки**, произошло 15 таких случаев. Все эти случаи произошли с младенцами с менее чем 7-месячным возрастом (1). С годами во всем мире произошло 25 случаев менингоэнцефалита временно связанных с **вакциной Желтой Лихорадки** (1). Десять случаев аутоиммунной неврологической болезни были отмечены “Системой сбора информации о неблагоприятных реакциях вакцин” в Соединенных Штатах, включая синдром Гийена – Барре и острый рассеянный энцефаломиелит. У всех пациентов появились симптомы неврологической болезни связанной с **вакциной Желтой Лихорадки** (YEL-AND) в период от 4-го до 23-го дня после вакцинации и после первой дозы (3).

При соблюдении противопоказаний, профиль безопасности **вакцины Желтой Лихорадки** выпускаемой организацией Bio-Manguinhos/FIOCRUZ был хорошо закреплен применением этой вакцины в течение более чем шести десятилетий в Бразилии и за границей, с использованием за данный период более чем 300 миллионов доз. Однако, с 1999 г., были отмечены пять (5) случаев связанные с вакциной, со смертельными последствиями из-за висцерального распространения вируса вакцины, - висцеротропная болезнь связанная с **вакциной Желтой Лихорадки**, - YEL-AVD (3,6,7). Международный Комитет Экспертизы, организованный Национальным Фондом Здравоохранения (FUNASA) Министерства Здравоохранения Бразилии, исследовал детально эти случаи, не обнаружил подтверждения мутаций в вирусе вакцины и заключил, что данные случаи были чрезвычайно редкими явлениями, определенными строго индивидуальными факторами, и что соотношение между риском и выгодой высоко благоприятно вакцине (2, 8,9, 10, 13).

Вакцины от других предприятий, производимые со штаммом 17D показывают идентичный тип отрицательной реакции (1,2,3,11,12,16,17,18). Существуют показания о повышении риска серьезных неблагоприятных реакций в группах пожилого возраста (14,

15). Решение вакцинации пожилых туристов должно быть индивидуальное, учитывая риск их заражения желтой лихорадкой на месте назначения и риск неблагоприятных реакций после прививки (3, 14).

Также существуют показания о том, что лица с клинической историей болезнью тимуса, таких как тимомы, миастения gravis и тимэктомия, - подвергаются серьезному риску заболеть висцеротропной болезнью связанной с **вакциной Желтой Лихорадки** (1,3).

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ПРИВИВКИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СООБЩЕНЫ РУКОВОДСТВУ СЛУЖБЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЛАБОРАТОРИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЮ.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:**

**Вакцина Желтой Лихорадки** не должна прививаться:

1. Лицам с острым повышением температуры, осложняющим общее состояние их здоровья.
2. Людям с клинической историей гиперчувствительности к куриным яйцам и их производным.
3. Беременным женщинам, за исключением когда последние находятся в ситуации чрезвычайных эпидемических обстоятельств, и по специальным рекомендациям руководства службы здравоохранения.
4. Лицам с иммунитетом ослабленным из-за болезней (таких как, например, рак, лейкемия, СПИД, и т.д.) или из-за лекарств.
5. Детям меньше 6-месячного возраста.
6. Лицам с клинической историей болезнью тимуса, таких как тимомы, миастения gravis и тимэктомия.

#### **ПРИМЕЧАНИЕ:**

**Вакцина Желтой Лихорадки** может прививаться ВИЧ-инфицированным лицам, но только бессимптомным пациентам не проявляющим Синдром Приобретенный Иммуной Недостаточности, или по усмотрению врача (1).

По теоретическим причинам, **вакцина Желтой Лихорадки** не рекомендуется беременным женщинам. Однако не существует доказательств того, что прививка беременной женщины может послужить причиной каких то ненормальных последствий для зародыша.

### **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:**

1. Не прививать вакцину используя внутривенное введение. Не существует информации о рисках прививки по не рекомендуемым путям введения.
2. Избегать контакт вакцины с дезинфицирующими средствами.
3. После восстановления вакцины, рекомендуется периодически встряхивать деликатно флакон с восстановленной вакциной, во избежание роста формирования маленьких гранул и волокон.
4. После восстановления, вакцина должна храниться при подтвержденной температуре от +2°C до +8°C и защищенной от прямого света.
5. Восстановленная вакцина должна использоваться в течение 04 (четырёх) часов, не более.
6. **Восстановленная вакцина и растворитель не должны замораживаться.**
7. В случае необходимости введения других вакцин в дополнение к **вакцине Желтой Лихорадки**, рекомендуется прививать все вакцины одновременно, соблюдая ограничения относящиеся к путям и местам введения. При невозможности одновременной вакцинации необходимо соблюдение минимального 4-недельного (четыре недели) промежутка времени между введением **вакцины Желтой Лихорадки** и другими вакцинами.
8. Использование несоответствующего растворителя может изменить характеристики и свойства вакцины и/или причинить неблагоприятные реакции принимающим вакцину лицам.
9. Для восстановления вакцины не использовать растворитель из воды для инъекций. Использовать исключительно стерильный соляной и апирогенный раствор.

10. При необходимости проведения прививки, - во избежание риска заражения желтой лихорадкой, - лица с клинической историей гиперчувствительности к компонентам вакцины (таких как куриные яйца), данная прививка должна проводиться под медицинском наблюдении, в медицинском пункте и после тщательной оценки риска и выгоды.

11. **Вакцина Желтой Лихорадки** не рекомендуется беременным женщинам. Однако не существует доказательств того, что прививка беременной женщины может послужить причиной каких то ненормальных последствий для зародыша.

12. Неизвестно если **Вакцина Желтой Лихорадки** выделяется с грудным молоком. Не существуют сообщений о неблагоприятных случаев передачи вирусов вакцины от кормящей матери ребенку (3). Необходимо учесть теоретические риск и выгоду проведения прививки вакцины кормящей матери.

13. Некоторые исследования указывают на серьезный риск появления неблагоприятных реакций после прививки вакцины пожилым лицам. Необходимо учесть риск и выгоду прививки вакцины группам пожилого возраста.

14. Существуют сведения о том, что лица носители аутоиммунных болезней, таких как системная красная волчанка (СКВ), подвергаются большему риску серьезных осложнений после введения **вакцины против желтой лихорадки**.

15. Вакцина с желтой лихорадкой не должна использоваться у людей, которые лечились кортикостероидами (в иммунодепрессивных дозах), антимаетаболиты, радиация или любая другая иммуносупрессивная терапия

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА:**

**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 Желтой Лихорадки** должна храниться при температуре между +2°C и +8°C, защищенной от света.

Срок годности вакцины - 24 (двадцать четыре) месяца с даты изготовления.

Транспортировка вакцины должна проводиться при температуре между +2°C и +8°C.

Флаконы содержащие вакцину и растворитель должны транспортироваться вместе.

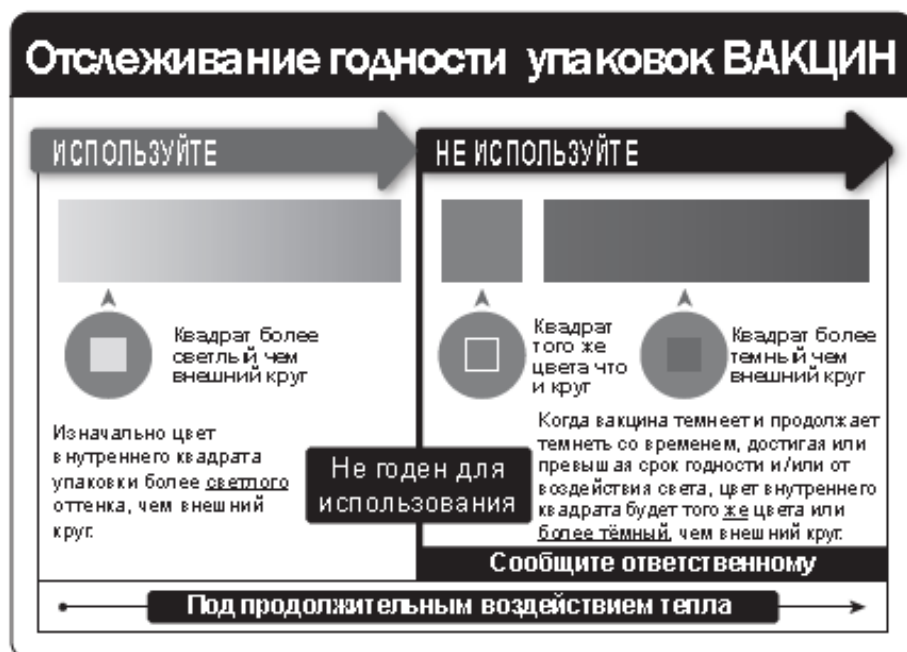
#### **ПРЕЗЕНТАЦИЯ**

Лиофилизированная вакцина представляется в комплекте: флакон содержащий 50 доз и 25,0 мл флакон с растворителем.

#### **ДАТЧИК ВАКЦИНЫ ВО ФЛАКОНЕ**

Флакон **вакцины Желтой Лихорадки**, поставляемый посредством УНИСЕФ, имеет Датчик Вакцины во Флаконе – **ДВФ** («VVM»), модель VVM14, производимый компанией «ТЕМПТИМЕ Corporation». У данного типа вакцины Датчик вакцины находится на крышке флакона и устраняется после восстановления вакцины. **ДВФ** – это цветной кружок на крышке флакона. Этот кружок чувствителен на температуру и показывает накопление высокой температуры испытанной флаконом. **ДВФ** показывает когда высокая температура, возможно, деградировало вакцину до неприемлемого уровня.

Истолкование **ДВФ** очень простое. В центре кружка находится квадрат. Цвет квадрата прогрессивно изменяется. Пока цвет квадрата показывается светлее цвета кружка, вакцину можно использовать. Когда цвет квадрата становится равным или темнее цвета кружка, вакцина бракуется.



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Monath, T.P. Yellow Fever. In **Vaccines** by Plotkin, SA & Orenstein, WA (eds). Third Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2004.
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 Здравоохранения. Руководство – Нормы проведения прививок вакцин, 3<sup>а</sup> изд. г. Бразилиа, 2001 г.
5. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Журнал Школы Общественного Здравоохранения* 2005; 39 (3): 416-20.



6. Данные из архива. Учреждение «Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/» Министерство Здравоохранения Бразилии, данные Национальной системы Надзора неблагоприятных случаев после прививки вакцин.
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*. 5<sup>th</sup> 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.

### **ЗАПРЕЩЕНА ПРОДАЖА В КОММЕРЦИИ**

Произведено Технологическим Институтом иммунобиологии

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Тел/факс: + 55 21 2561-0277

Проспект Бразилия, 4365 - Manguinhos

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

Бразильская промышленность