



## MODELO DE BULA

### VANGUARD® PLUS

**Vacina contra Cinomose, Adenovírus Tipo 2, Parainfluenza, Parvovírus, Coronavírus e *Leptospira canicola-grippotyphosa-icterohaemorrhagiae-pomona*.**

### USO VETERINÁRIO

**Descrição do Produto:** Vanguard® Plus é indicada para vacinação de cães saudáveis de 6 semanas de idade ou mais velhos, como auxiliar na prevenção da cinomose canina causada pelo vírus da Cinomose canina (CD), da hepatite infecciosa canina (ICH) causada pelo Adenovírus canino Tipo 1 (CAV-1) de doença respiratória causada pelo Adenovírus canino Tipo 2 (CAV-2), da parainfluenza canina causada pelo vírus da Parainfluenza (CPI), da enterite causada pelo Coronavírus canino (CCV) e Parvovírus canino (CPV) e das leptospiroses causadas pela *Leptospira canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. icterohaemorrhagiae* e *L. pomona*.

As culturas totais de células de *Leptospira* sofreram extensivas diálises resultando em antígenos purificados com reduzidas quantidades de materiais estranhos.

O vírus da fração Parvovírus canino (CPV) possui alto título infectante ( $>10^{7,0}$  DICT<sub>50</sub>/dose) e foi atenuado por baixa passagem em linhagem celular de cães (35 passagens a partir do isolado canino, com no máximo 2 passagens adicionais permitidas para a produção), possuindo propriedades imunogênicas capazes de superar os anticorpos maternos interferentes nos níveis indicados abaixo. Alguns filhotes no campo podem ter níveis mais altos de anticorpos maternos do que aqueles avaliados em nosso estudo crítico de eficácia.

Todos os vírus são propagados em cultivos celulares de linhagens estabelecidas.

**Composição:** A fração liofilizada correspondente a 1 dose de 1 mL e é constituída dos vírus vivos atenuados com títulos mínimos por dose na data do vencimento de  $10^{2,5}$  DICT<sub>50</sub> para Cinomose,  $10^{2,9}$  DICT<sub>50</sub> para Adenovírus tipo 2,  $10^{5,0}$  DICT<sub>50</sub> para o vírus da Parainfluenza Canina,  $10^{7,0}$  DICT<sub>50</sub> para Parvovírus e de 600 UN (Unidade Nefelométrica) para cada uma das leptospiroses (*Leptospira canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. icterohaemorrhagiae* e *L. pomona*).

O diluente é uma preparação líquida de 1 dose de 1 mL da vacina de Coronavírus canino (CCV) inativado contendo um adjuvante e é usado para reidratar o componente liofilizado que é envasado com gás inerte.



**Segurança e Eficácia:** Estudos de laboratório demonstraram que a Vanguard<sup>®</sup> Plus auxiliou na prevenção da doença causada por CD, CAV-1, CAV-2, CPI, CCV e CPV e leptospirose causada por *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. icterohaemorrhagiae* e *L. pomona* e não apresentou interferência imunológica entre as cepas da vacina. Experimentos de campo sobre segurança realizados pela Pfizer Animal Health, mostraram que a vacina é segura para cães e filhotes a partir das 6 semanas de idade sob condições normais de uso.

Foi demonstrado que a vacina contra CAV-2 tem proteção cruzada contra ICH causada pelo CAV-1. Além disso, a cepa da CAV-2 usada nas vacinas Vanguard foi especialmente selecionada por ser livre das propriedades oncogênicas características dos Adenovírus.

Estudos realizados pela Pfizer demonstraram que a cepa CAV-2 usada nas vacinas Vanguard protege não somente contra ICH, mas também contra doença respiratória CAV-2. Embora as vacinas convencionais CAV-1 (ICH) dêem proteção cruzada contra CAV-2, elas podem não prevenir infecção sub-clínica e disseminação do agente CAV-2. O vírus de desafio do Adenovírus canino Tipo 2 não foi recuperado dos cães vacinados contra CAV-2 em testes de vacinação e desafio realizados pela Pfizer.

A fração CPV na Vanguard<sup>®</sup> Plus, foi submetida a amplos testes de segurança e eficácia pela Pfizer. A vacina mostrou ser segura e sem reação em testes laboratoriais e em experimentos clínicos em condições de campo. A segurança do produto foi demonstrada por um estudo de retro-passagens que incluiu administração oral de doses múltiplas da cepa da vacina em cães susceptíveis e todos permaneceram normais. O vírus CPV da Vanguard<sup>®</sup> Plus, mostra uma característica semelhante das outras cepas vivas de vacina contra CPV que é a presença do vírus vacinal nas fezes após administração. Embora o vírus CPV dessa vacina possa ser ocasionalmente encontrado em títulos baixos nas fezes dos cães vacinados, os testes demonstraram que a semente máster da vacina não reverteu à virulência após 6 passagens consecutivas em cães susceptíveis.

Pesquisas demonstraram que 3 doses da vacina com altos títulos do vírus CPV pode superar os títulos de soro neutralização (SN) associados com anticorpos maternos. Os títulos de soro neutralização tão baixos quanto 1:4 interferem com a imunidade ativa usando-se as vacinas vivas modificadas convencionais, conforme mostrado por outros autores. Um estudo clínico foi realizado com 50 filhotes de cães com 6 semanas de idade sendo 25 vacinados (com faixa de SN de 1:2 a 1:256) e 25 controles não vacinados (faixa de SN entre 1:4 a 1:1.024). O grupo dos vacinados recebeu 3 doses com vacinações administradas com 3 semanas de intervalo e iniciando com 6 semanas de idade. Após a primeira vacinação, 13/25 filhotes apresentaram um aumento de quatro vezes maior no título de SN da CPV (soroconversão). Doze dos treze filhotes tinham títulos de SN maternos  $\leq$ 1:16 no momento da primeira vacinação com o outro filhote apresentando um título de 1:64. Outros 9 filhotes com títulos iniciais entre 1:16 e 1:256 apresentaram soroconversão após a segunda vacinação. Os títulos de SN de seus anticorpos



maternos sofreram uma diminuição para  $\leq 1:64$  no momento da segunda vacinação. Similarmente, os 3 últimos vacinados, com títulos SN inicial de 1:128 apresentaram soroconversão após a terceira vacinação, após os títulos de anticorpos maternos terem reduzidos para  $\leq 1:64$ . Portanto, nesse estudo, quando as 3 doses da vacina foram administradas começando as 6 semanas de idade, todos os 25 vacinados mesmo aqueles com altos níveis de anticorpos maternos, tornaram-se ativamente imunes (MG = 1:1.176, faixa de títulos SN entre 1:128 a 1:4.096). Todos os 50 cães foram desafiados 3 semanas após a terceira vacinação com inoculação de vírus CPV heterólogo virulento. Quatorze dos 25 cães controle não vacinados morreram ou apresentaram doença clínica severa e foram sacrificados, enquanto que todos os 25 vacinados permaneceram completamente saudáveis. O alto título e baixa passagem do vírus CPV da Vanguard<sup>®</sup> Plus é, portanto, altamente imunogênico e capaz de estimular a imunidade ativa mesmo em presença de anticorpos maternos.

A eficácia da fração CCV da Vanguard<sup>®</sup> Plus, foi demonstrada em um amplo estudo de vacinação e desafio. Dezesesseis filhotes de 7 a 8 semanas de idade foram vacinados com Vanguard<sup>®</sup> 5/CV-L (grupo vacinado) e dezessete foram vacinados com Vanguard 5-L (grupo controle). Todos os filhotes receberam três doses de 1 mL com três semanas de intervalo. Três semanas após a terceira vacinação, os filhotes foram desafiados com uma cepa virulenta de CCV (CV-6). Observações clínicas, temperaturas corporais, pesos e parâmetros sanguíneos foram monitorados durante 21 dias após infecção. Os vacinados com CCV, demonstraram uma redução na ocorrência de diarreia e na quantidade de CCV virulento excretado quando comparado com os animais controle. Aos 21 dias pós-desafio, anticorpos fluorescentes para CCV virulento em pequenas seções intestinais demonstraram uma redução significativa ( $P < 0,05$ ) de antígenos de CCV detectáveis entre os grupos, vacinado e controle.

**Duração da Resposta Sorológica:** Em cães vacinados e revacinados quando filhotes e revacinados aproximadamente 1 ano mais tarde, a revacinação com Vanguard<sup>®</sup> Plus (sob condições de campo) demonstrou títulos de anticorpos persistentes por 12 a 48 meses, contra os vírus CD (SN  $\geq 1:32$ ), CAV-1 (SN  $\geq 1:16$ ), CAV-2 (SN  $\geq 1:16$ ), CPI (SN  $\geq 1:16$ ) e CPV (Inibição da hemaglutinação HAI  $\geq 1:80$ ).

A proteção contra os agentes infecciosos envolve uma complexa interação entre imunidade humoral, imunidade celular ou uma combinação de ambas. O propósito da vacinação é induzir células efetoras nesses dois tipos de sistema imune.

Durante o processo, a imunidade de longo prazo é produzida por linfócitos T e B de memória. As células de memória e os anticorpos interagem para dar proteção ao animal desafiado com o mesmo patógeno em uma data posterior. Dependendo da vacina e da doença, os anticorpos podem ser produzidos para dar proteção completa contra a doença e prevenir ou reduzir a excreção e disseminação do agente. Em outros casos, os anticorpos podem representar um papel inferior ou serem ineficazes e a proteção contra a doença conta com a imunidade celular local, sistêmica e/ou na produção de anticorpos locais. O papel dos títulos



sorológicos sustentados na prevenção da doença, não foi comprovado. Em animais de companhia, a resposta imunológica frente à infecção ou vacinação geralmente tem sido avaliada através da medição do nível de anticorpos no soro e a correlação desses anticorpos com a proteção ou susceptibilidade. Para as doenças causadas pelo vírus da Cinomose canina, Parvovírus canino, Adenovírus canino e leptospirose, a avaliação dos títulos de anticorpos pode ser um indicador valioso de diagnóstico para determinar quando será necessária a revacinação. Para outras doenças, não foi identificada uma resposta sorológica correlacionada com a proteção. Conhecimentos práticos da doença, da vacina e do paciente, junto com resultados de testes sorológicos quando apropriado, é fundamental para fazer a melhor recomendação para um protocolo de vacinação de um animal específico.

A duração e o caráter da resposta imune aos antígenos virais da Vanguard<sup>®</sup> e/ou Vanguard<sup>®</sup> Plus, foram determinadas em um estudo sorológico multi-centro envolvendo 47 clínicas veterinárias de pequenos animais, localizadas nos Estados Unidos (44) e Canadá (3). Trezentos e vinte e dois cães, machos e fêmeas (intactos e castrados) de várias idades, raças, pesos, estilo de vida e tempo desde a última vacinação, participaram do estudo. Foram exigidos cães saudáveis, maior do que 2 anos de idade sem histórico de doença devido a CDV, CPV, CAV-1, CAV-2 ou CPI e não deveriam ter sido vacinados por 12 a 48 meses ou mais. Adicionalmente, os cães deveriam ter recebido pelo menos a série de vacinações primárias com intervalo aproximadamente de 2 a 7 semanas quando filhotes e com uma vacinação de reforço aproximadamente 8 a 16 meses mais tarde. Todas as vacinas administradas previamente foram produtos Vanguard. Uma amostra de sangue foi coletada de cada cão e o soro foi submetido ao “Cornell Veterinary Diagnostic Laboratory” para determinação dos títulos de anticorpos para CDV (SN), CPV (HAI), CAV-1 (SN), CAV-2 (SN) e CPI (SN). As amostras foram enviadas para um único laboratório de diagnóstico, assegurando assim a metodologia e o teste padronizados. Conforme demonstrado na tabela abaixo, a média geométrica elevada dos títulos foi mantida por 12 a ≥ 48 meses após a última vacinação de reforço. Como o estudo foi realizado sob condições de campo com animais de clientes, é possível que a exposição natural a agentes infecciosos tenha ocorrido sem sinais clínicos de infecção. Em tais casos, os títulos medidos no estudo poderiam ser resultados da exposição à doença além das vacinações durante o andamento do estudo.

Tabela 1. Média geométrica dos títulos/número de cães.

Antígeno	Tempo desde a última vacinação (meses)						
	12 a 18	19 a 24	25 a 30	31 a 36	37 a 42	43 a 48	>48
CDV	548/119	407/62	427/47	385/42	417/22	453/11	264/19
CPV	601/119	465/62	415/47	295/42	462/21	170/11	238/19
CAV-1	218/119	206/58	213/46	149/39	164/21	157/11	95/19
CAV-2	190/119	181/58	210/46	200/39	139/21	138/11	103/19
CPI	206/101	119/48	110/32	101/34	98/18	59/10	65/17



### Modo de Usar:

1. **Instruções gerais:** É recomendada a vacinação de animais sadios. Reidratar assepticamente a vacina liofilizada com a vacina líquida, agitar bem e administrar 1 mL por via subcutânea ou intramuscular.
2. **Vacinação primária:** Cães sadios com 6 semanas de idade ou mais velhos devem receber 3 doses com intervalos de 3 semanas entre cada administração.
3. **Revacinação:** É recomendada revacinação anual com dose única. Outros esquemas de vacinação podem ser adotados a critério do Médico Veterinário, com base no estilo de vida do animal e o risco de exposição à doença.

### Precauções:

1. Armazenar entre 2°C e 8°C. Exposição prolongada a temperaturas mais altas e/ou luz solar direta pode afetar adversamente a potência. Não congelar.
2. Esterilizar seringas e agulhas a serem usadas para aplicar a vacina. Não esterilizar com produtos químicos porque traços de desinfetante podem inativar a vacina.
3. Queimar o frasco e todo o conteúdo não utilizado.
4. Contém gentamicina como conservante.
5. Deve ser evitada a vacinação de cadelas prenhes.
6. No caso de anafilaxia, administrar epinefrina ou equivalente.
7. Este produto mostrou ser eficaz em animais sadios. Uma resposta imune protetora pode não ser obtida caso os animais estiverem incubando uma doença infecciosa, estiverem mal nutridos ou parasitados, estressados devido a transporte ou condições ambientais, imunocomprometidos ou se a vacina não for administrada de acordo com as indicações de bula.
8. A vacinação deverá ser precedida de um minucioso exame clínico realizado por um Médico Veterinário.
9. O uso concomitante, ou nos dias que antecedem a vacinação, de antimicrobianos ou antiinflamatórios poderá interferir no desenvolvimento e manutenção da resposta imune após a vacinação.
10. Manter o produto fora do alcance de crianças e de animais domésticos.

### Apresentação

Caixa com 25 doses sendo que cada dose é composta por 1 frasco da fração liofilizada (vírus vivo modificado de Cinomose, Adenovírus tipo 2, Parainfluenza, Parvovírus e bacterinas de *Leptospira canicola-grippotyphosa-icterohaemorrhagiae-pomona*) e 1 frasco da vacina líquida de Coronavírus inativado utilizada como diluente.



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DE MÉDICO VETERINÁRIO**

Licenciado no Ministério da Agricultura sob nº. 9.316 em 14/06/2007.

**Proprietário e Fabricante:**

Pfizer Animal Health  
Lincoln, NE 68521, USA  
US Vet. Lic. No. 189

**Representante Exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:**

Laboratórios Pfizer Ltda. – Divisão de Saúde Animal  
Avenida Monteiro Lobato, 2270  
Cep 07190-001– Guarulhos, SP  
CNPJ nº. 46.070.868/0001-69

**Responsável Técnico:**

Françoise Pereira Sanches – CRMV-SP nº. 13.800

**Produto Importado**

Telemarketing: 0800-011-1919