

vacina varicela (atenuada)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó liófilo injetável

Cada dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém um mínimo de 1.350 UFP (Unidades Formadoras de Placa) de vírus da varicela da cepa Oka/Merck.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina varicela (atenuada)

APRESENTAÇÃO

A vacina varicela (atenuada) é apresentada em cartucho contendo 1 frasco-ampola de dose única de pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola de diluente.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 mL da vacina varicela (atenuada) reconstituída contém um mínimo de 1.350 UFP (Unidades Formadoras de Placa) de vírus da varicela da cepa Oka/Merck.

Excipientes: sacarose, gelatina (suína hidrolisada), ureia, cloreto de sódio, glutamato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico e cloreto de potássio.

A vacina também contém componentes residuais de células MRC-5 e traços de neomicina e de soro fetal bovino do meio de cultura de MRC-5. O produto não contém conservantes.

Diluente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina varicela (atenuada) é indicada para a vacinação contra varicela em indivíduos a partir de 12 meses de idade.

Revacinação

Até o momento, a duração da proteção da vacina varicela (atenuada) é desconhecida e a necessidade de doses de reforço não está definida. Entretanto, em indivíduos vacinados, observou-se aumento dos níveis de anticorpos após exposição ao vírus varicela-zóster selvagem, bem como após uma dose de reforço da vacina varicela (atenuada), administrada quatro a seis anos após a vacinação.

Em uma população amplamente vacinada, a imunidade de alguns indivíduos pode diminuir em razão da falta de exposição ao vírus varicela-zóster selvagem como resultado da alteração da epidemiologia. Estão em andamento estudos de vigilância pós-comercialização para avaliar a necessidade e o período da revacinação.

A imunização com a vacina varicela (atenuada) pode não resultar em proteção de todas as crianças, adolescentes e adultos saudáveis suscetíveis (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados clínicos em crianças

Nos estudos clínicos combinados da vacina varicela (atenuada) com doses que variavam de aproximadamente 1.000 a 17.000 UFP (Unidades Formadoras de Placa), a maioria dos indivíduos que receberam a vacina varicela (atenuada) e foram expostos ao vírus selvagem estavam completamente protegidos contra a varicela ou desenvolveram uma forma mais leve da doença.

A soroconversão, definida como aquisição de quaisquer anticorpos contra varicela detectáveis (baseado no ensaio de valor de corte, que geralmente corresponde a 0,6 unidade no gpELISA, um ensaio altamente sensível, não disponível comercialmente), foi observada em 98% dos indivíduos vacinados, aproximadamente 4 a 6 semanas após a vacinação em 9.610 crianças suscetíveis, de 12 meses a 12 anos de idade, que receberam doses de 1.000 a 50.000 UFP. As taxas de escape vacinal foram significativamente mais baixas entre as crianças com títulos de anticorpos contra varicela ≥ 5 unidades gpELISA quando comparado com crianças com títulos < 5 gpELISA. A taxa de resposta imune à vacina varicela (atenuada) (conforme determinado pelo percentual de pacientes com títulos de anticorpos ≥ 5 unidades gpELISA 6 semanas após a vacinação, uma correlação aproximada de proteção) em indivíduos que participaram de estudos de acompanhamento variaram de 72% a 98%.

Em estudos clínicos combinados da vacina varicela (atenuada) com doses entre 1.000 e 17.000 UFP, a eficácia protetora da vacina varicela (atenuada) foi avaliada de três formas diferentes: 1) em um estudo clínico duplo-cego, controlado com placebo, com 2 anos de duração (eficácia de 95% a 100%); 2) pela avaliação da proteção contra a doença após exposição doméstica durante 7 a 9 anos (eficácia de 81% a 88%); e 3) comparando as taxas de varicela durante 7 a 9 anos em indivíduos vacinados *versus* controles históricos (eficácia 83% a 94%). Em um estudo conduzido em creches dos EUA, a eficácia da vacina foi estimada em 83% contra todas as formas de varicela e em 100% contra a doença moderada a grave (>50 lesões). Em um estudo de grande porte de controle de casos conduzido nos EUA, estimou-se que a vacina foi 85% eficaz contra todas as formas de varicela e 97% eficaz contra a doença moderadamente grave e grave.

Entre 9.202 crianças com idade ≤ 12 anos que receberam uma dose da vacina varicela (atenuada), houve 1.149 casos de escape vacinal (ocorridos mais de 6 semanas após a vacinação), dos quais 20 (1,7%) foram classificados como graves (≥ 300 lesões e temperatura oral $\geq 37,8^\circ\text{C}$). Em comparação com a proporção de casos graves (36%) de infecção por vírus varicela-zóster selvagem em controles históricos não vacinados, isso representa uma redução relativa de 95% na proporção de casos graves entre os pacientes que receberam a vacina varicela (atenuada) e apresentaram escape vacinal.

Dados clínicos em adolescentes e adultos

Em adolescentes e adultos, a eficácia protetora da vacina varicela (atenuada) foi calculada por avaliação da proteção quando os vacinados receberam 2 doses de vacina varicela (atenuada) com 4 ou 8 semanas de intervalo e foram subsequentemente expostos à varicela em ambiente domiciliar durante 6 a 7 anos. A taxa de eficácia variou de aproximadamente 80% a 100%.

Em vários estudos clínicos (934 indivíduos) com a vacina varicela (atenuada) em doses que variavam de aproximadamente 1.000 a 17.000 UFP, a taxa de soroconversão (título de anticorpos da varicela $\geq 0,6$ unidade de gpELISA) após 1 dose da vacina variou de 72,7% a 100%. Após 2 doses da vacina (601 indivíduos) em doses entre aproximadamente 1.000 e 9.000 UFP, a taxa de soroconversão variou de 97,2% a 100%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina varicela (atenuada) é uma preparação liofilizada que contém vírus varicela-zóster vivo, atenuado, da cepa Oka/Merck. O vírus selvagem foi inicialmente obtido de uma criança com varicela e introduzido numa cultura de células pulmonares embrionárias humanas; o vírus foi adaptado e propagado em cultura de células embrionárias de cobaias e finalmente propagado em cultura de células diploides humanas (WI-38). A passagem adicional do vírus da vacina varicela (atenuada) foi realizada nos Laboratórios de Pesquisa Merck, em cultura



de células diploides humanas (MRC-5) isentas de agentes contaminantes. A vacina varicela (atenuada), apresenta-se como pó liofilizado e contém sacarose, fosfato, glutamato, gelatina processada e ureia como estabilizantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo a gelatina.

Histórico de reação anafilática à neomicina (cada dose da vacina reconstituída contém quantidades detectáveis de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem a medula óssea ou o sistema linfático.

Terapia imunossupressora (incluindo altas doses de corticoides); entretanto, a vacina varicela (atenuada) não é contraindicada para uso com corticoides tópicos ou corticoides em baixas doses, normalmente utilizados na profilaxia de asma. Indivíduos sob tratamento com imunossupressores são mais suscetíveis a infecções do que indivíduos normais. A administração da vacina varicela (atenuada) pode resultar em erupção cutânea mais extensa associada à vacina ou doença disseminada em indivíduos tratados com doses imunossupressoras de corticoides.

Imunodeficiência primária ou adquirida, incluindo imunossupressão relacionada à AIDS ou outras manifestações clínicas de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, exceto imunossupressão em crianças assintomáticas com porcentagem de linfócitos T CD4 \geq 25%.

Histórico familiar de imunodeficiência congênita ou hereditária, a menos que seja demonstrada a competência imunológica do receptor potencial da vacina.

Tuberculose ativa não tratada.

Qualquer doença febril ativa com febre $>38,5^{\circ}\text{C}$, entretanto febre mais baixa não é por si só uma contraindicação para a vacinação.

Até o momento, os possíveis efeitos da vacina sobre o desenvolvimento fetal não são conhecidos; entretanto, sabe-se que o vírus varicela-zóster selvagem, algumas vezes, causa dano fetal. Deve-se evitar a gravidez por um período de três meses após a vacinação de mulheres férteis (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e lactação**).

Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Provisões adequadas de tratamento, incluindo injeção de epinefrina (1:1.000) devem estar disponíveis para uso imediato caso ocorram reações anafiláticas.

Após a administração da vacina varicela (atenuada), a duração da imunidade contra a infecção pelo vírus varicela-zóster não é conhecida.

A segurança e a eficácia da vacina varicela (atenuada) em crianças e jovens infectados com o vírus da imunodeficiência humana, com ou sem evidência de imunossupressão, não foram estabelecidas (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Transmissão

A experiência após a comercialização sugere que a transmissão do vírus da vacina pode ocorrer, raramente, com o contato entre indivíduos saudáveis suscetíveis e indivíduos saudáveis vacinados que desenvolveram erupção cutânea semelhante à varicela. Também tem sido relatada a transmissão do vírus da vacina de indivíduos que não desenvolveram erupção cutânea.

Portanto, indivíduos que receberem a vacina devem evitar, sempre que possível, por um período de até 6 semanas, o contato próximo com indivíduos sob alto risco de contrair varicela. Quando o contato com esses indivíduos altamente suscetíveis for inevitável, deve-se contrapor o risco potencial de transmissão do vírus da vacina ao risco de se adquirir e transmitir o vírus varicela-zóster selvagem. Os indivíduos altamente suscetíveis incluem:

- indivíduos imunocomprometidos;
- grávidas sem histórico documentado de varicela ou evidência laboratorial de infecção prévia;
- recém-nascidos de mães sem histórico documentado de varicela ou evidência laboratorial de infecção prévia.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Gravidez e lactação: categoria de risco C. Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Não se sabe se a vacina varicela (atenuada) pode causar dano fetal quando administrada durante a gravidez ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Portanto, a vacina varicela (atenuada) não deve ser administrada a grávidas; além disso, a gravidez deve ser evitada por um período de três meses após a vacinação (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Não se sabe se o vírus da vacina varicela é secretado no leite humano. Entretanto, como alguns vírus são secretados no leite materno, deve-se ter cuidado ao administrar a vacina varicela (atenuada) a nutrízes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: não há dados clínicos sobre a eficácia e a segurança da vacina varicela (atenuada) em crianças com menos de um ano de idade. A administração da vacina a crianças com menos de 12 meses de idade não é recomendada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração da vacina varicela (atenuada) deve ser adiada por no mínimo 5 meses após transfusões de sangue ou plasma ou após administração de imunoglobulinas ou de imunoglobulina específica antivariela-zóster.

Após a administração da vacina varicela (atenuada), a administração de qualquer imunoglobulina, incluindo a imunoglobulina específica antivariela-zóster, deve ser evitada durante 2 meses, a não ser que sua utilização supere o benefício da vacinação.

As pessoas que receberem a vacina varicela (atenuada) devem evitar o uso de salicilatos durante 6 semanas, uma vez que já foi relatada ocorrência de síndrome de Reye com o uso de salicilatos durante a infecção pelo vírus varicela-zóster selvagem.

Resultados de estudos clínicos indicam que a vacina varicela (atenuada) pode ser administrada concomitantemente com a vacina sarampo, caxumba, rubéola; vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) ou vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) e vacina hepatite B. Se a vacina varicela (atenuada) não for administrada concomitantemente com a vacina sarampo, caxumba, rubéola, deve-se cumprir um mês de intervalo entre as duas vacinas de vírus vivos.

Dados limitados obtidos de um produto experimental com vacina varicela sugerem que a vacina varicela (atenuada) pode ser administrada concomitantemente à vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) e à vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada), desde que utilizados diferentes locais de aplicação e seringas separadas,

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frasco da vacina: durante o transporte da vacina, para assegurar que não haja perda de potência, a vacina deve ser mantida em temperatura entre 2°C e 8°C ou menos.

Antes da reconstituição, a vacina varicela (atenuada) tem um prazo de validade de 24 meses quando refrigerada entre 2°C e 8°C ou menos. A vacina também pode ser armazenada em freezer; mas se for transferida depois para um refrigerador, **A VACINA NÃO PODE SER CONGELADA NOVAMENTE.**

Antes da reconstituição, proteja a vacina da luz.

Frasco do diluente: o frasco do diluente deve ser armazenado em refrigerador (2°C a 8°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter a 20°C - 25°C por no máximo 30 minutos.



A vacina varicela (atenuada) tem nível de potência mínimo de 1.350 UFP até 30 minutos depois da reconstituição em temperatura ambiente (20° a 25°C).

A VACINA DEVE SER DESCARTADA SE NÃO UTILIZADA EM 30 MINUTOS APÓS A RECONSTITUIÇÃO. Não congele a vacina reconstituída.

Aparência: após reconstituição, a vacina varicela (atenuada) apresenta-se como um líquido límpido, incolor ou amarelo-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA. Não injete por via intravenosa.

- Crianças de 12 meses a 12 anos de idade devem receber uma dose única de 0,5 mL, administrada por via subcutânea.
- Adolescentes a partir de 13 anos e adultos devem receber por via subcutânea uma primeira dose de 0,5 mL e uma segunda dose de 0,5 mL após 4 a 8 semanas.

O local preferível para a aplicação é a parte superior do braço (região deltoide).

Recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente após a reconstituição, para que não perca a potência; a vacina reconstituída que não for usada em um prazo de 30 minutos deverá ser descartada. Não congele a vacina reconstituída.

Para reconstituir a vacina, aspire primeiro 0,7 mL do diluente com uma seringa a ser usada para a reconstituição. Injete todo o diluente da seringa no frasco da vacina com pó lífilo injetável e agite suavemente, até que o conteúdo se misture completamente. Aspire todo o conteúdo do frasco com uma seringa e injete o volume total (cerca de 0,5 mL) da vacina reconstituída, por via subcutânea, de preferência na região deltoide ou na região anterolateral da coxa.

CUIDADO: as seringas utilizadas para a reconstituição ou injeção devem ser estéreis e sem conservantes, antissépticos e detergentes, pois essas substâncias podem inativar a vacina.

É importante usar uma seringa e uma agulha diferentes para cada paciente para prevenir a transmissão de agentes infecciosos de um indivíduo para outro.

Para reconstituir a vacina use somente o diluente especial que acompanha a vacina, uma vez que é isento de conservantes e outras substâncias antivirais que possam inativar a vacina.

Todo produto de administração parenteral deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e a embalagem permitirem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos ensaios clínicos realizados, a vacina varicela (atenuada) foi administrada em aproximadamente 17.000 crianças, adolescentes e adultos saudáveis, e foi, em geral, bem tolerada.

Em um estudo clínico duplo-cego, controlado com placebo, que envolveu 956 crianças e adolescentes saudáveis, dos quais 914 foram confirmados sorologicamente como suscetíveis à varicela, as únicas reações adversas que ocorreram com incidência significativamente mais alta nos indivíduos vacinados do que nos indivíduos que receberam placebo foram dor e eritema no local da injeção e erupção cutânea semelhante à varicela.

Crianças de 1 a 12 anos de idade

Em estudos clínicos que envolveram aproximadamente 8.900 crianças saudáveis monitoradas por até 42 dias após vacinação com uma dose única de vacina varicela (atenuada), a ocorrência de febre, queixas quanto ao local da injeção ou erupção cutânea foi registrada em ordem decrescente de frequência, como segue: queixas quanto ao local da injeção (dor/aumento da sensibilidade, edema e/ou eritema, erupção cutânea, prurido, hematoma, enduração, rigidez), febre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ (oral) e erupção cutânea semelhante à varicela (generalizada, média de 5 lesões; no local da injeção, média de 2 lesões).

Adolescentes a partir de 13 anos de idade e adultos

Em estudos clínicos que envolveram aproximadamente 1.600 adolescentes e adultos saudáveis, a maioria dos quais recebeu duas doses da vacina varicela (atenuada) e foi monitorada por até 42 dias após qualquer dose, a ocorrência de febre, queixas quanto ao local da injeção ou erupção cutânea foi relatada em ordem decrescente de frequência, como segue: queixas no local da injeção (aumento da sensibilidade, eritema, edema, erupção cutânea, prurido, pirexia, hematoma, enduração, dormência), febre $>37,8^{\circ}\text{C}$ (oral) e erupção cutânea semelhante à varicela (generalizada, média de 5 lesões; no local da injeção, média de 2 lesões).

As seguintes reações adversas têm sido relatadas desde que a vacina passou a ser comercializada:

- **Corpo como um todo:** anafilaxia (incluindo choque anafilático) e fenômenos relacionados com edema angioneurótico, edema facial e edema periférico; anafilaxia em indivíduos com ou sem histórico de alergia;
- **Distúrbios visuais:** retinite necrosante (relatado apenas em indivíduos imunocomprometidos);
- **Problemas gastrintestinais:** náusea e vômito;
- **Sistemas linfático e hematológico:** anemia aplástica, trombocitopenia (incluindo Púrpura Trombocitopênica Idiopática - PTI), linfadenopatia;
- **Infeções e infestações:** varicela (cepa da vacina);
- **Sistema nervoso/psiquiátrico:** encefalite, acidente vascular cerebral, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, ataxia, convulsão febril ou não febril, meningite asséptica, tontura, parestesia, irritabilidade;
- **Respiratório:** faringite, pneumonia/pneumonia;
- **Pele:** síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, púrpura de Henoch-Schonlein, infecções bacterianas secundárias da pele e de tecidos moles, incluindo impetigo e celulite, herpes-zóster.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdose.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0024

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira



MSD *On Line* 0800-0122232
e-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:
Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc.,
West Point, EUA

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP

"Xgpf c"uq d"r tguetk q"o 2 flec0"

vacina varicela (atenuada)_BU03_062013_VPS



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/04/2014	N/A	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação à RDC 47/09 e atualizações de informações dos itens: - APRESENTAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; - REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA E 1 FRASCO-AMPOLA DE DILUENTE (ÁGUA PARA INJETÁVEIS)