

vacina varicela (atenuada)



Solução Injetável

Frasco-ampola

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina varicela (atenuada)

APRESENTAÇÕES

A vacina varicela (atenuada) é apresentada como pó liofilizado para solução injetável contendo:

- 1 frasco-ampola da vacina + 1 frasco-ampola de diluente
- 10 frascos-ampolas da vacina + 10 frascos-ampolas 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.

Diluyente: água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia protetora da vacina varicela (atenuada) foi estabelecida por: (1) um ensaio clínico duplo-cego controlado com placebo, (2) comparação das taxas de varicela em vacinados versus controles históricos e (3) avaliação da proteção contra doença após exposição domiciliar.

Dados clínicos em crianças

Regime de uma dose em crianças

Embora nenhum estudo controlado com placebo tenha sido realizado com a vacina varicela (atenuada) em refrigeração estável, um ensaio controlado com placebo foi conduzido usando uma formulação anterior contendo 17 mil UFP por dose. Neste ensaio, uma dose única de vacina varicela (atenuada) protegeu 96 a 100% das crianças contra a varicela durante um período de dois anos. O estudo incluiu indivíduos saudáveis de 1 a 14 anos de idade (n=491 vacinas, n=465 placebo). No primeiro ano, 8,5% dos receptores de placebo contraíram varicela, enquanto que nenhum receptor da vacina contraiu a

doença, o que resulta em uma taxa de proteção calculada de 100% durante a primeira temporada de varicela. No segundo ano, quando apenas um subgrupo de indivíduos concordou em permanecer no estudo cego (n=163 vacina, n=161 placebo), 96% de eficácia protetora foi calculada para o grupo vacinal em comparação com o grupo placebo.

Nos primeiros ensaios clínicos, um total de 4.240 crianças de 1 a 12 anos receberam 1.000 a 1.625 UFP de vírus atenuado por dose de vacina varicela (atenuada) e foram acompanhadas por até nove anos após a vacinação de dose única. Neste grupo, houve variação considerável nas taxas de varicela entre estudos e localidade dos estudos, e grande parte dos dados relatados foram adquiridos por acompanhamento passivo. Observou-se que entre 0,3 a 3,8% dos vacinados por ano relataram varicela (chamados casos de falha primária vacinal).

Isso representa um decréscimo aproximado de 83% (intervalo de confiança de 95% [IC], 82%, 84%) das taxas de incidência esperadas ajustadas por idade em sujeitos suscetíveis ao longo desse mesmo período. Dentre os que desenvolveram varicela pós-vacinação, a maioria experimentou doença leve (mediana do número máximo de lesões <50). Em um estudo, um total de 47% (27/58) de casos pós-vacinais apresentaram <50 lesões em comparação com 8% (7/92) em indivíduos não vacinados e 7% (4/58) dos casos pós-vacinais tiveram >300 lesões comparadas com 50% (46/92) nos indivíduos não vacinados.

Em um subgrupo de vacinados que foram ativamente seguidos nestes ensaios iniciais por até nove anos após a vacinação, 179 indivíduos apresentaram exposição doméstica à varicela. Não houve relatos de varicela pós-vacinal em 84% (150/179) das crianças expostas, enquanto 16% dos casos (29/179) relataram uma forma leve de varicela (38%) [11/29], com um número total máximo de <50 lesões, nenhum indivíduo com >300 lesões). Isso representa uma redução de 81% no número esperado de casos de varicela, utilizando a taxa de ataque histórico de 87% após a exposição domiciliar à varicela em indivíduos não vacinados no cálculo da eficácia.

Em ensaios clínicos posteriores, um total de 1.114 crianças de 1 a 12 anos receberam 2.900 a 9.000 UFP de vírus atenuados por dose da vacina varicela (atenuada) e foram seguidas ativamente por até 10 anos após a vacinação de dose única. Observou-se que 0,2% a 2,3% dos vacinados por ano relataram varicela pós-vacinal por até 10 anos após a vacinação de dose única. Isso representa uma eficácia estimada de 94% (IC 95%, 93%, 96%), em comparação com as taxas de incidência esperadas ajustadas por idade em sujeitos suscetíveis no mesmo período. Naqueles que desenvolveram varicela pós-vacinação, a maioria experimentou doença leve, com uma média do número total máximo de lesões <50. A gravidade da varicela pós-vacinal relatada, medida pelo número de lesões e temperatura máxima, parece não aumentar com o tempo desde a vacinação.

Em um subgrupo de vacinados que foram ativamente seguidos nestes ensaios posteriores durante até 10 anos após a vacinação, 95 indivíduos foram expostos a um indivíduo não vacinado com varicela de tipo selvagem em ambiente familiar. Não houve relatos de varicela pós-vacinal em 92% (87/95) das crianças expostas, enquanto 8% (8/95) relataram uma forma leve de varicela (número total máximo de lesões <50, faixa observada de 10 a 34). Isso representa uma eficácia estimada de 90% (IC 95%, 82%, 96%) com base na taxa de ataque histórico de 87% após a exposição domiciliar à varicela em indivíduos não vacinados no cálculo da eficácia.

Regime de duas doses em crianças

Em um estudo clínico, um total de 2.216 crianças de 12 meses a 12 anos de idade com histórico negativo de varicela foram randomizados para receber 1 dose de vacina varicela (atenuada) (n=1.114) ou 2 doses de vacina varicela (atenuada) (n=1.102) com 3 meses de diferença. Os indivíduos foram ativamente seguidos para a varicela, qualquer doença de tipo varicela ou herpes-zóster e qualquer exposição à varicela ou ao herpes-zóster anualmente por 10 anos após a vacinação. A persistência do anticorpo contra o vírus da varicela-zóster (VZV) foi medida anualmente por 9 anos. A maioria dos casos de varicela relatados em receptores de 1 dose ou 2 doses de vacina foram leves. A eficácia

estimada da vacina para o período de observação de 10 anos foi de 94% para 1 dose e de 98% para 2 doses ($p < 0,001$). Isso se traduz em um risco de 3,4 vezes menor de desenvolver varicela >42 dias após a vacinação durante o período de observação de 10 anos em crianças que receberam 2 doses do que nas que receberam 1 dose (2,2% versus 7,5%, respectivamente).

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 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%.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, os anticorpos da varicela foram avaliados após a vacinação com formulações da vacina varicela (atenuada) contendo vírus atenuados variando de 1.000 a 50.000 UFP por dose em indivíduos saudáveis de 12 meses a 55 anos de idade.

Regime de uma dose em crianças

Nos estudos de eficácia pré-licença, a taxa de soroconversão foi observada em 97% dos vacinados em aproximadamente 4 a 6 semanas pós-vacinação em 6.889 crianças suscetíveis de 12 meses a 12 anos de idade. Títulos de anticorpo ≥ 5 unidades gpELISA/mL foram induzidos em aproximadamente 76% das crianças vacinadas com dose única da vacina em 1.000 a 17.000 UFP por dose.

As taxas de escape vacinal (foram significativamente menores entre as crianças com títulos de anticorpos VZV ≥ 5 unidades gpELISA/mL comparadas com crianças com títulos < 5 unidades gpELISA/mL.

A imunogenicidade da vacina varicela (atenuada) em refrigeração (6.550 UFP por dose, $n=320$ e 28.400 UFP por dose, $n=315$) foi comparada com a da formulação da vacina varicela (atenuada) congelada (9.189 UFP por dose, $n=323$) em um estudo duplo cego, randomizado, multicêntrico em crianças norte-americanas de 12 a 23 meses de idade, todas as quais receberam a vacina M-M-R[®] II (vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)) concomitantemente. A análise por protocolo incluiu todos os indivíduos com títulos de anticorpos da varicela pré-vacinação $< 1,25$ unidades gpELISA ($n=267$ a 276 por grupo); as respostas de anticorpos foram comparáveis entre os 3 grupos de tratamento, com 6 semanas de títulos de anticorpos da varicela pós-vacinação de ≥ 5 unidades gpELISA em 93,3%, 93,8%, e 95,1% dos indivíduos, respectivamente.

Regime de duas doses em crianças

Em um estudo multicêntrico, 2.216 crianças saudáveis de 12 meses a 12 anos de idade receberam 1 dose da vacina varicela (atenuada) ou 2 doses administradas com 3 meses de intervalo. Os resultados da imunogenicidade são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo das respostas de anticorpos VZV em 6 semanas após 1 dose e 6 semanas após 2 doses em crianças inicialmente soronegativas de 12 meses a 12 anos de idade (Vacinações com 3 meses de intervalo)

	vacina varicela (atenuada) Regime de 1 dose (N=1.114)	vacina varicela (atenuada) Regime de 2 doses (3 meses de intervalo) (N=1.102)	
	6 semanas pós-vacinação (n=892)	6 semanas após dose 1 (n=851)	6 semanas após dose 2 (n=769)

Taxa de soroconversão	98,9%	99,5%	99,9%
Porcentagem com título de anticorpo VZV \geq 5 unidades gpELISA/mL	84,9%	87,3%	99,5%
Título médio geométrico (GMT) em unidades gpELISA/mL (95% IC)	12,0 (11,2; 12,8)	12,8 (11,9; 13,7)	141,5 (132,3; 151,3)

N = Número de indivíduos vacinados.

n = Número de indivíduos incluídos na análise de imunogenicidade.

IC = Intervalo de confiança

Os resultados deste estudo e de outros estudos em que uma segunda dose de vacina varicela (atenuada) foi administrada 3 a 6 anos após a dose inicial demonstram um reforço significativo de anticorpos VZV com uma segunda dose. Os níveis de anticorpos VZV após 2 doses administradas com intervalos de 3 a 6 anos são comparáveis aos obtidos quando as 2 doses são administradas com 3 meses de intervalo.

Regime de duas doses em adolescentes e adultos

Em um estudo multicêntrico envolvendo adolescentes e adultos suscetíveis com 13 anos de idade ou mais, duas doses de vacina varicela (atenuada) administradas com 4 a 8 semanas de intervalo induziram uma taxa de soroconversão de aproximadamente 75% em 539 indivíduos 4 semanas após a primeira dose e de 99% em 479 indivíduos 4 semanas após a segunda dose. A resposta média dos anticorpos nos vacinados que receberam a segunda dose 8 semanas após a primeira dose foi superior à dos vacinados que receberam a segunda dose 4 semanas após a primeira dose. Em outro estudo multicêntrico envolvendo adolescentes e adultos, duas doses da vacina varicela (atenuada) administradas com 8 semanas de intervalo induziram uma taxa de soroconversão de 94% em 142 indivíduos 6 semanas após a primeira dose e 99% em 122 indivíduos 6 semanas após a segunda dose.

Persistência da resposta imune

Regime de uma dose em crianças

Em estudos clínicos envolvendo crianças saudáveis que receberam uma dose de vacina, anticorpos VZV detectáveis estavam presentes em 99,0% (3.886/3.926) em 1 ano, 99,3% (1.555/1.566) em 2 anos, 98,6% (1.106/1.122) em 3 anos, 99,4% (1.168/1.175) aos 4 anos, 99,2% (737/743) aos 5 anos, 100% (142/142) aos 6 anos, 97,4% (38/39) aos 7 anos, 100% (34/34) aos 8 anos e 100% (16/16) aos 10 anos pós-vacinação.

Regime de duas doses em crianças

Nos receptores de 1 dose da vacina varicela (atenuada) ao longo de 9 anos de acompanhamento, os títulos médios geométricos (GMTs) e a porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpos VZV \geq 5 unidades gpELISA/mL geralmente aumentaram. Os GMTs e a porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpos VZV \geq 5 unidades gpELISA/mL nos receptores de 2 doses foram superiores aos dos receptores de 1 dose no primeiro ano de acompanhamento e geralmente comparáveis posteriormente. A taxa cumulativa de persistência do anticorpo VZV com ambos os regimes permaneceu muito alta no ano 9 (99,0% para o grupo de 1 dose e 98,8% para o grupo de 2 doses).

Regimes de duas doses em adolescentes e adultos

Em estudos clínicos envolvendo adolescentes e adultos saudáveis que receberam 2 doses de vacina, anticorpos VZV detectáveis estavam presentes em 97,9% (568/580) em 1 ano, 97,1% (34/35) em 2 anos, 100% (144/144) aos 3 anos, 97,0% (98/101) aos 4 anos, 97,4% (76/78) aos 5 anos e 100% (34/34) aos 6 anos pós-vacinação.

Um aumento nos níveis de anticorpos foi observado em vacinados após a exposição à varicela de tipo selvagem, o que poderia explicar a aparente persistência em longo prazo dos níveis de anticorpos nesses estudos.

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 Sharp & Dohme, LLC, Rahway, NJ, EUA, 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 $>38,5$ °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 **5. 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 **4.**

CONTRAINDICAÇÕES).

Transmissão

A experiência após a comercialização sugere que a transmissão do vírus da vacina varicela (Oka/Merck), resultando em infecção por varicela, incluindo doença disseminada, pode ocorrer, raramente, entre os receptores da vacina (que desenvolvem ou não desenvolvem erupção cutânea semelhante à varicela) e contatos suscetíveis à varicela, incluindo indivíduos saudáveis, bem como de alto risco.

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 **4. 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 antivariçela-zóster.

Após a administração da vacina varicela (atenuada), a administração de qualquer imunoglobulina, incluindo a imunoglobulina específica antivariçela-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 M-M-R[®] II (vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)); vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) combinadas; ou vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) (conjugada com proteína meningocócica) e vacina hepatite B

(recombinante) combinadas. Se a vacina varicela (atenuada) não for administrada concomitantemente com a M-M-R[®] II, 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 e pertussis (acelular), vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) (conjugada com proteína meningocócica) e a vacina oral poliomielite, 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 e 8 °C ou menos, mas sem exceder temperaturas inferiores a -50 °C. O uso de gelo seco pode sujeitar a vacina a temperaturas mais frias do que -50 °C.

Antes da reconstituição, a vacina varicela (atenuada) tem um prazo de validade de 24 meses quando refrigerada entre 2 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 a 8 °C) com a vacina de pó liofilizado ou separadamente em temperatura ambiente.

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 20-25 °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.

Cada dose é de aproximadamente 0,5 mL após a reconstituição e é administrada por injeção subcutânea. O local preferível para a aplicação é a parte superior do braço (região deltoide).

- Crianças de 12 meses a 12 anos de idade: devem receber uma dose de 0,5 mL administrada por via subcutânea. Se uma segunda dose for administrada, deverá ter um intervalo mínimo de 3 meses entre as doses.
- Adolescentes a partir de 13 anos e adultos: devem receber uma dose de 0,5 mL administrada por via subcutânea na data eleita e uma segunda dose de 0,5 mL após 4 a 8 semanas.

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 liofilizado 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

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversas observadas nos ensaios clínicos de uma vacina não podem ser comparadas diretamente com as taxas dos ensaios clínicos de outra vacina e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. As reações adversas relacionadas com a vacina relatadas durante os ensaios clínicos foram avaliadas pelos investigadores do estudo como possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionadas com vacinas e estão resumidas abaixo.

Nos ensaios clínicos realizados, a vacina varicela (atenuada) foi administrada em mais de 11.000 crianças, adolescentes e adultos saudáveis. Em um estudo clínico duplo-cego, controlado com placebo, que envolveu 914 crianças e adolescentes saudáveis, os quais foram confirmados sorologicamente como suscetíveis à varicela, as únicas reações adversas que ocorreram com incidência significativamente ($p < 0.05$) mais alta nos indivíduos vacinados do que nos indivíduos que receberam placebo foram dor e eritema no local da injeção.

Crianças de 1 a 12 anos de idade

Regime de uma dose em crianças

Em estudos clínicos que envolveram crianças saudáveis monitoradas por até 42 dias após vacinação com uma dose única de vacina varicela (atenuada), a frequência de febre, queixas quanto ao local da injeção ou erupção cutânea foram reportadas como demonstrado na Tabela 2:

Tabela 2: Febre, reações locais e erupções cutâneas (%) em crianças de 1 a 12 anos de idade para 0 a 42 dias após o recebimento de dose única da vacina varicela (atenuada)

Reação	N	% Reação apresentada	Pico de ocorrência durante os dias pós-vacinação
Febre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ (Via oral)	8.824	14,7%	0 a 42
Queixas no local da injeção (dor, inchaço e/ou eritema, erupção cutânea, prurido, hematoma, enduração, rigidez)	8.913	19,3%	0 a 2
Erupção cutânea tipo varicela (local da injeção)	8.913	3,4%	8 a 19
Número médio de lesões		2	
Erupção cutânea tipo varicela	8.913	3,8%	5 a 26

(generalizada)		5	
Número médio de lesões			

Além disso, os eventos adversos que ocorrem a uma taxa $\geq 1\%$ são listados em ordem decrescente de frequência: doença respiratória superior, tosse, irritabilidade, fadiga, sono perturbado, diarreia, perda de apetite, vômitos, otite, dor de cabeça, mal-estar, dor abdominal, outras erupções cutâneas, náuseas, calafrios, linfadenopatia, mialgia, doenças respiratórias inferiores, reações alérgicas (incluindo erupções cutâneas alérgicas, urticária), pescoço rígido, artralgia, coceira.

Pneumonite foi relatada raramente ($<1\%$) em crianças vacinadas com vacina varicela (atenuada).

As convulsões febris ocorreram a uma taxa $<0,1\%$ em crianças vacinadas com vacina varicela (atenuada).

A segurança clínica da vacina varicela (atenuada) em refrigeração estável ($n=635$), foi comparada à formulação congelada da vacina varicela (atenuada) licenciada ($n=323$) durante 42 dias após a vacinação em crianças dos Estados Unidos de 12 a 23 meses de idade. Os perfis de segurança foram comparáveis para as duas formulações diferentes. Dor/sensibilidade (24,8 a 28,9%) e eritema (18,4 a 21,0%) foram as reações locais mais comumente relatadas. Os eventos adversos sistêmicos mais comuns (relatados por $\geq 10\%$ dos indivíduos em um ou mais grupos de tratamento, independentemente da relação causal com a vacinação) foram: febre $\geq 38,9^\circ\text{C}$, equivalente oral (27,0 a 29,2%), infecção respiratória superior (26,9 para 29,7%), otite média (12,0 a 14,1%), tosse (11,0 a 15,1%), rinorreia (8,7 a 10,6%) e irritabilidade (6,5 a 11,9%). Seis indivíduos relataram eventos adversos graves.

Regime de duas doses em crianças

Em um ensaio clínico, 981 indivíduos receberam 2 doses de vacina varicela (atenuada) com 3 meses de intervalo e foram monitorados ativamente por 42 dias após cada dose. O regime de 2 doses de vacina varicela (atenuada) apresentou um perfil de segurança comparável ao regime de 1 dose. A incidência geral de queixas clínicas no local da injeção (principalmente eritema e inchaço) observada nos primeiros 4 dias após a vacinação foi de 25,4% após a segunda dose e 21,7% de após a primeira dose, enquanto que a incidência geral de queixas clínicas sistêmicas no período de acompanhamento de 42 dias foi menor após a segunda dose (66,3%) do que após a primeira dose (85,8%).

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, piroxia, hematoma, endureção, 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 como edema angioneurótico, edema facial e edema periférico; anafilaxia em indivíduos com ou sem histórico de alergia;
- **Distúrbio ocular:** retinite necrotizante (relatado apenas em indivíduos imunocomprometidos);
- **Distúrbios gastrintestinais:** náusea e vômito;
- **Sistemas linfático e hematológico:** anemia aplástica, trombocitopenia (incluindo Púrpura Trombocitopênica Idiopática - PTI), linfadenopatia;
- **Infecções 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, meningite†, tontura, parestesia, irritabilidade, síncope;
- **Respiratório:** faringite, pneumonia/pneumonite, infecção do trato respiratório superior;
- **Pele:** síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, púrpura de Henoch-Schonlein, infecções bacterianas secundárias da pele e de tecidos moles, incluindo celulite, herpes-zóster†.

†Casos causados por varicela do tipo selvagem ou varicela (cepa da vacina) foram relatados em indivíduos imunocomprometidos ou imunocompetentes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

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

III) DIZERES LEGAIS:

MS.: 1.2234.0051

Farm. Resp.:

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

vacina varicela (atenuada) com 1 frasco-ampola da vacina + 1 frasco-ampola de diluente

Registrado e Importado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 - São Paulo/SP

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme LLC

West Point, EUA

ou

Merck Sharp & Dohme LLC

Durham, EUA

Embalado por:

Organon Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP

vacina varicela (atenuada) com 10 frascos-ampolas da vacina + 10 frascos-ampolas de diluente

Registrado e Importado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 - São Paulo/SP

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme LLC

West Point, EUA

ou

Merck Sharp & Dohme LLC

Durham, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme LLC

Wilson, EUA

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

e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/11/2023.



Anexo B
Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera 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
07/11/2023	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2023	0389173239	10489 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Medicamento - CLONE	15/05/2023	Submissão Inicial	VP/VPS	1350 UFP PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC + FA VD INC DIL X 0,7 ML 1350 UFP PO LIOF SOL INJ CT 10 FA VD INC + CT 10 FA VD INC DIL X 0,7 ML

vacina varicela (atenuada)