

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### vacina *herpes zoster* (atenuada)

#### APRESENTAÇÃO

A vacina *herpes zoster* (atenuada) é apresentada em cartucho contendo 1 frasco-ampola de dose única com pó líófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluente.

#### USO SUBCUTÂNEO

#### USO ADULTO (A PARTIR DE 50 ANOS DE IDADE)

#### COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,65 mL contém: pelo menos 19.400 UFP (Unidades Formadoras de Placa) de vírus da varicela-zóster (VVZ) da cepa Oka/Merck.

A vacina *herpes zoster* (atenuada), quando reconstituída conforme indicado, é uma preparação estéril para administração subcutânea.

Após reconstituição, a vacina deve ser imediatamente utilizada para minimizar a perda de potência.

**Excipientes:** sacarose, gelatina (suína hidrolisada), ureia, cloreto de sódio, levoglutamato de sódio monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, cloreto de potássio, componentes residuais de células MRC-5 incluindo DNA e proteína, traços de neomicina e soro de bezerro. O produto não contém conservantes.

**Diluyente:** água para injetáveis.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

A vacina *herpes zoster* (atenuada) é indicada para:

- prevenção do herpes-zóster;
- prevenção de neuralgia pós-herpética (NPH);
- redução da dor aguda e crônica associada ao zóster.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) é indicada para imunização de indivíduos a partir de 50 anos de idade.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza (inativada) (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Estudos clínicos

##### Avaliação da eficácia clínica conferida pela vacina *herpes zoster* (atenuada)

No Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), estudo clínico controlado por placebo e duplo-cego com a vacina *herpes zoster* (atenuada), 38.546 indivíduos a partir dos 60 anos de idade foram distribuídos de maneira randômica para receber dose única da vacina *herpes zoster* (atenuada) (n= 19.270) ou uma dose de placebo (n= 19.276) e foram acompanhados quanto ao desenvolvimento de herpes-zóster em média por 3,1 anos (entre 1 dia e 4,9 anos). A randomização foi estratificada por idade, 60 a 69 e  $\geq 70$  anos. Todos os casos suspeitos de herpes-zóster foram julgados por um comitê de avaliação clínica. Foi realizada a confirmação final dos casos de herpes-zóster por PCR, cultura local ou pela decisão do comitê de avaliação clínica, nessa ordem. Nos dois grupos vacinados [vacina *herpes zoster* (atenuada) e placebo], os indivíduos que desenvolveram herpes-zóster receberam fanciclovir e, quando necessário, medicamentos para dor. A gravidade da dor foi avaliada de acordo com pontuação de “pior dor” em uma escala de 0 a 10, utilizando o inventário resumido de dor do zóster, um questionário validado. Uma pontuação  $\geq 3$  foi considerada clinicamente significativa, pois se correlaciona com interferência significativa nas atividades da vida diária (AVD).

A vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de herpes-zóster e neuralgia pós-herpética, em comparação ao placebo. Além disso, a vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu significativamente a dor aguda e crônica relacionada ao herpes-zóster, medida pela escala de impacto da doença (IDD) associada à dor do herpes-zóster (Veja **Tabela 1**).

**Tabela 1**  
Eficácia da vacina *herpes zoster* (atenuada) comparada ao placebo  
no Estudo de Prevenção do Zóster

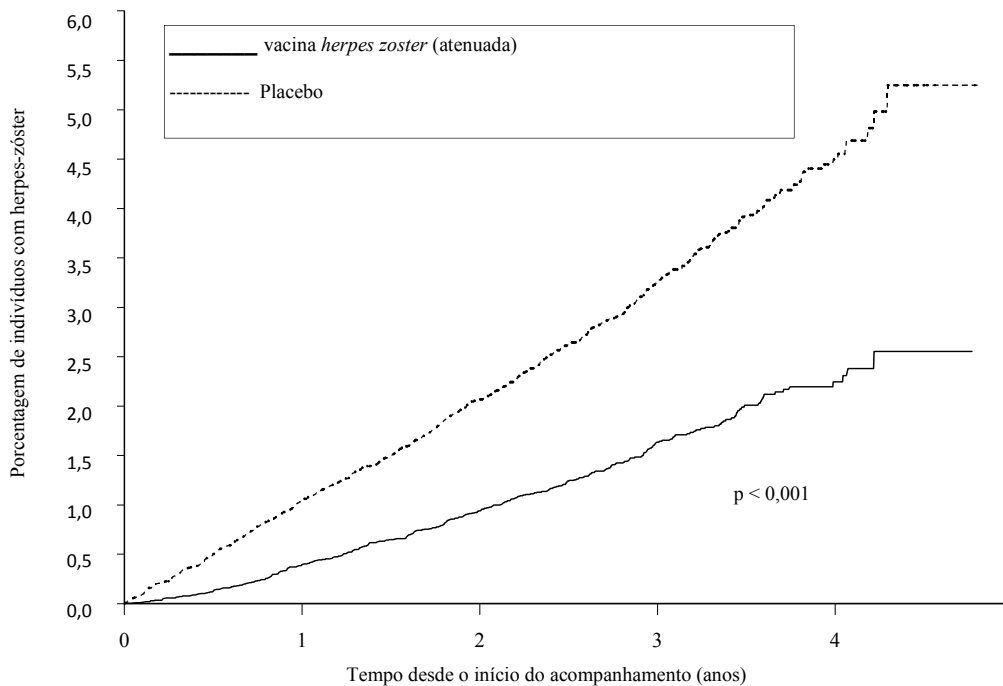
Parâmetro final	Eficácia da vacina	IC de 95%
Incidência de zóster	51%	44% a 58%
Incidência de neuralgia pós-herpética*	67%	48% a 79%
IDD de dor do herpes-zóster**	61%	51% a 69%

\*Dor persistente clinicamente significativa relacionada ao herpes-zóster ou que aparece no mínimo 90 dias após o início da erupção cutânea.

\*\*A pontuação IDD de dor do herpes-zóster é uma escala combinada que incorpora incidência, gravidade e duração da dor aguda e crônica relacionada ao herpes-zóster em período de acompanhamento de 6 meses.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) diminuiu significativamente a incidência de herpes-zóster em comparação ao placebo (315 casos [5,4/1.000 pessoas-ano] versus 642 casos [11,1/1.000 pessoas-ano], respectivamente;  $p < 0,001$ ). A eficácia protetora da vacina *herpes zoster* (atenuada) foi de 51% (IC de 95%: [44% a 58%]). A vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu a incidência de herpes-zóster em 64% (IC de 95%: [56% a 71%]) em indivíduos com 60 a 69 anos e em 38% (IC de 95%: [25% a 48%]) em indivíduos com  $\geq 70$  anos. A incidência acumulada de herpes-zóster ao longo do tempo naqueles que receberam a vacina também foi significativamente reduzida ( $p < 0,001$ ; **Figura 1**).

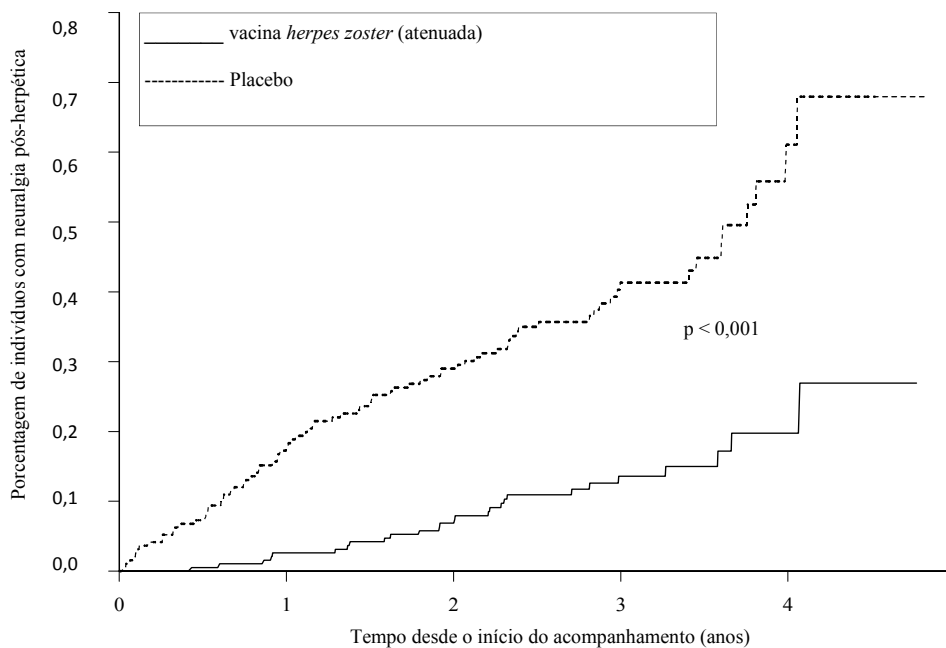
**Figura 1**  
**Curva de Kaplan-Meier da incidência acumulada de herpes-zóster ao longo do tempo\***  
**no Estudo de Prevenção do Zóster**



\*Foi acompanhado um número limitado de indivíduos após o ano 4.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) diminuiu a incidência de NPH em comparação ao placebo (27 casos [0,5/1.000 pessoas-ano] versus 80 casos [1,4/1.000 pessoas-ano], respectivamente;  $p < 0,001$ ). Nesse estudo, a definição de NPH foi dor persistente, clinicamente significativa, associada ao herpes-zóster ou que aparece no mínimo 90 dias após o início da erupção cutânea. A eficácia protetora da vacina *herpes zoster* (atenuada) contra NPH foi de 67% (IC de 95%: [48% a 79%]), e a redução da incidência de NPH foi semelhante nos dois grupos etários (60 a 69 e  $\geq 70$  anos). Além disso, a eficácia da vacina *herpes zoster* (atenuada) não se alterou significativamente quando se definiu a NPH outros limites alternativos de tempo (30, 60, 120 ou 182 dias) para duração da dor. A vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu significativamente a incidência acumulada de NPH ao longo do tempo em comparação ao placebo ( $p < 0,001$ ; **Figura 2**).

**Figura 2**  
**Curva de Kaplan-Meier da incidência acumulada de neuralgia pós-herpética ao longo do tempo\* no Estudo de Prevenção do Zóster**



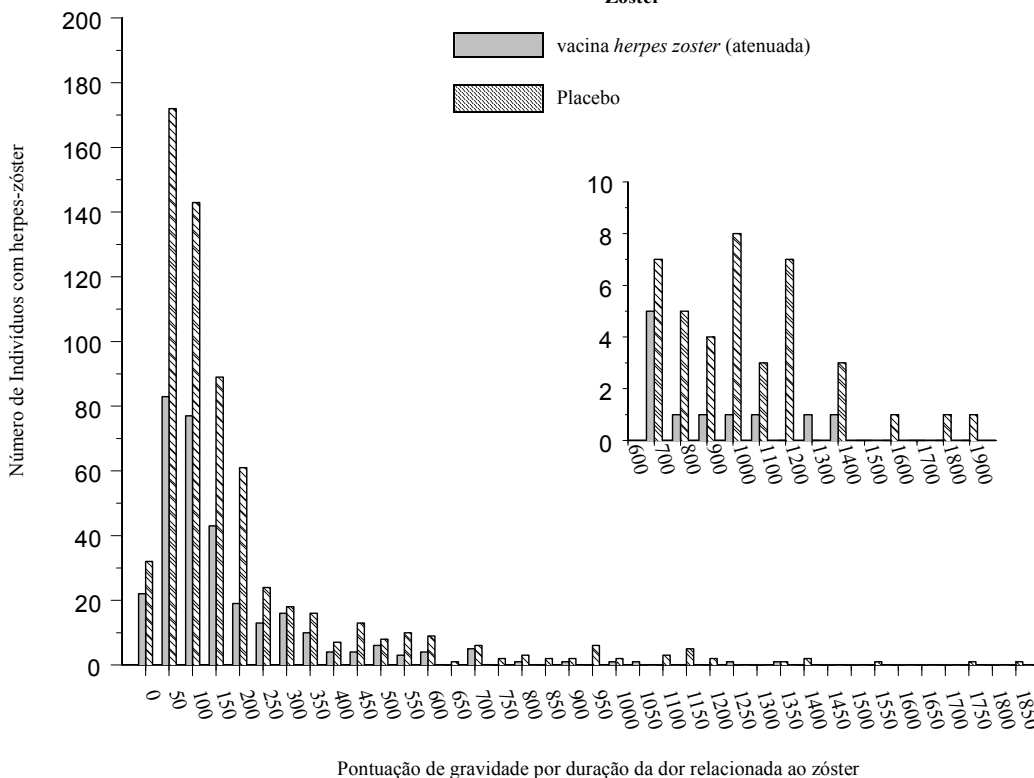
\* Foi acompanhado um número limitado de indivíduos após o ano 4.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu a pontuação da escala de IDD da dor do herpes-zóster em aproximadamente 61% (IC de 95%: [51% a 69%]), em comparação ao placebo. A vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu a pontuação da escala de IDD da dor do herpes-zóster em extensão semelhante para as duas faixas etárias (60 a 69 e  $\geq 70$  anos). A pontuação da escala de IDD da dor do herpes-zóster é uma pontuação composta que incorpora incidência, gravidade e duração da dor aguda e crônica relacionada ao herpes-zóster em um período de acompanhamento de 6 meses.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu a incidência de dor grave e longa relacionada ao herpes-zóster (pontuação de gravidade por duração  $> 600$ ) em 73% (IC de 95%: [46% a 87%]) em comparação ao placebo. Onze pacientes vacinados com a vacina *herpes zoster* (atenuada) apresentaram pontuações de gravidade por duração  $> 600$ , em comparação com 40 indivíduos que receberam placebo (veja **Figura 3**).

Entre os indivíduos que desenvolveram herpes-zóster, a vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu significativamente a dor relacionada ao herpes-zóster em comparação ao placebo. No período de acompanhamento de 6 meses, houve redução de 22% na pontuação de gravidade por duração (pontuações médias de 141 para a vacina *herpes zoster* (atenuada) e 181 para o placebo;  $p=0,008$ ).

**Figura 3**  
Pontuação de gravidade-por-duração da dor relacionada ao herpes-zóster ao longo do tempo no Estudo de Prevenção do Zóster\*



\*O suplemento apresenta o número de indivíduos com pontuação de gravidade por duração > 600. Por exemplo, uma pior dor diária classificada com a pontuação máxima de 10 por > 60 dias resultaria em pontuação de gravidade por duração > 600.

Entre os indivíduos vacinados que desenvolveram NPH, a vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu significativamente a dor associada à NPH em comparação ao placebo. No período de 90 dias após o início da erupção cutânea até o final do acompanhamento, houve redução de 57% na pontuação de gravidade por duração [pontuações médias de 347 para a vacina *herpes zoster* (atenuada) e 805 para o placebo;  $p=0,016$ ].

Para avaliar o impacto da vacina *herpes zoster* (atenuada) na interferência nas AVDs associada ao herpes-zóster, foi calculada uma pontuação combinada para cada indivíduo, baseada na interferência nos quesitos: atividades gerais, humor, deambulação, trabalho normal, relacionamentos sociais, sono e satisfação com a vida. Cada item foi avaliado em uma escala de 0 a 10 (0 – nenhuma interferência; 10 – interferência máxima). Em comparação com o placebo, a vacina *herpes zoster* (atenuada) proporcionou redução favorável, mas não estatisticamente significativa (8%), do risco de apresentar interferência significativa nas AVDs (definida como pontuação combinada de interferência nas AVDs  $\geq 2$  por  $\geq 7$  dias) além da eficácia da vacina no herpes-zóster. Entre os indivíduos vacinados que desenvolveram herpes-zóster, a vacina *herpes zoster* (atenuada) reduziu significativamente a interferência nas AVDs, em comparação ao placebo. Ao longo do período de acompanhamento de 6 meses, houve redução de 31% na pontuação de gravidade por duração para interferência combinada nas AVDs (pontuações médias de 57 para a vacina *herpes zoster* (atenuada) e 83 para o placebo;  $p=0,002$ ).

O uso de medicamentos antivirais no período de 72 horas do início da erupção cutânea do herpes-zóster não alterou a eficácia da vacina *herpes zoster* (atenuada) na incidência de dor do herpes-zóster ou de NPH. As proporções de indivíduos que utilizaram medicamentos com efeitos analgésicos foram equilibradas entre os grupos, portanto o uso desses medicamentos provavelmente não contribuiu para a redução da incidência de dor do herpes-zóster ou de NPH.

Foram relatadas menos complicações por indivíduos que receberam a vacina *herpes zoster* (atenuada) em comparação aos indivíduos que receberam placebo. O número de indivíduos com complicações específicas do herpes-zóster, relatado no EPZ com frequência  $\geq 1\%$ , encontra-se na **Tabela 2**.

**Tabela 2**  
**Número de indivíduos com complicações específicas\* do herpes-zóster relatadas no Estudo de Prevenção do Zóster**

<b>Complicação</b>	<b>vacina <i>herpes zoster</i> (atenuada)</b> (N = 19.270) (n = 321)	<b>Placebo</b> (N = 19.276) (n = 659)
Alodínia	135	310
Superinfecção bacteriana	3	7
Disseminação	5	11
Comprometimento da visão**	2	9
Paralisia de nervos periféricos (motora)	5	12
Ptose**	2	9
Cicatrizes	24	57
Perda sensorial	7	12

N= número de indivíduos distribuídos de maneira randômica.

n= número de casos de herpes-zóster, incluindo casos que ocorreram 30 dias após a vacinação, com os dados disponíveis.

\*Complicações relatadas com frequência  $\geq 1\%$  em pelo menos um grupo vacinado entre os indivíduos com herpes-zóster.

\*\*Houve herpes-zóster oftalmológico em 35 indivíduos vacinados com a vacina *herpes zoster* (atenuada) versus 69 indivíduos que receberam placebo.

Foram relatadas complicações viscerais como pneumonite, hepatite e meningoencefalite por menos de 1% dos indivíduos com herpes-zóster (3 casos de pneumonite e 1 caso de hepatite no grupo placebo; 1 caso de meningoencefalite no grupo da vacina).

#### **Imunogenicidade da vacina *herpes zoster* (atenuada)**

No Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), foram avaliadas as respostas imunológicas à vacinação em um subgrupo dos indivíduos inscritos (N= 1.395). Seis semanas após a vacinação, a vacina *herpes zoster* (atenuada) gerou maiores respostas imunológicas específicas ao VVZ em comparação ao placebo. Foram demonstrados aumento do nível de anticorpos contra o VVZ, avaliado pelo ensaio imunoenzimático de glicoproteínas (gpELISA) (diferença de 1,7 vez, título médio geométrico [GMT] de 479 versus 288 unidades/mL de gpELISA,  $p < 0,001$ ) e da atividade de linfócitos T, avaliada pelo ensaio imunoenzimático de gamainterferona para VVZ (IFN- $\gamma$  ELISPOT) (diferença de 2,2 vezes, contagem média geométrica [CMG] de 70 versus 32 células formadoras de mácula por milhão de células mononucleares do sangue periférico [SFC/10<sup>6</sup> PBMCs],  $p < 0,001$ ).

Numa análise integrada de dois ensaios clínicos que avaliaram a resposta imunológica da vacina *herpes zoster* (atenuada) 4 semanas após a vacinação, as respostas foram geralmente semelhantes em indivíduos a partir de 50 a 59 anos (N= 389) quando comparado à indivíduos com mais de 60 anos (N= 731) (GMT de 668 versus 614 unidades/mL de gpELISA, respectivamente). A elevação da média geométrica da resposta imunológica após a vacinação medida pelo gpELISA foi 2,6-vezes (IC de 95%: 2,4 a 2,9) em indivíduos entre 50 a 59 anos de idade e 2,3 vezes (IC de 95%: 2,1 a 2,4) em indivíduos a partir de 60 anos de idade.

#### **Imunogenicidade após a administração concomitante**

Em um estudo controlado, duplo-cego, 762 adultos a partir de 50 anos de idade foram distribuídos de maneira randômica para receber dose única da vacina *herpes zoster* (atenuada) administrada concomitantemente (N= 382) ou não (N= 380) com a vacina influenza (inativada). A resposta dos anticorpos para as duas vacinas, 4 semanas após a vacinação, foi semelhante, quando administradas concomitante ou não.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A vacina *herpes zoster* (atenuada) é uma preparação liofilizada da cepa viva atenuada do VVZ da cepa Oka/Merck. O vírus foi inicialmente obtido de uma criança com varicela de ocorrência natural, depois introduzido em culturas de células pulmonares embrionárias, adaptado e replicado em culturas de células embrionárias de cobaias e finalmente replicado em culturas de células humanas diploides (WI-38). Realizou-se nos Laboratórios de Pesquisa da Merck (MRL, Merck Research Laboratories) uma passagem adicional do vírus em culturas de células humanas diploides (MRC-5) isentas de agentes adventícios.

#### **Herpes-zóster**

O herpes-zóster, comumente conhecido como “cobreiro” ou simplesmente “zóster”, é uma manifestação da reativação do VVZ que, na infecção primária, causa a catapora (varicela). Após infecção inicial, o vírus permanece latente na raiz dorsal ou nos gânglios sensoriais cranianos até reativação, causando o herpes-zóster. O herpes-zóster é geralmente caracterizado por erupção cutânea unilateral, dolorosa e vesicular, com distribuição que acompanha os dermatomos.

Apesar de a erupção bolhosa ser a manifestação mais característica do herpes-zóster, o sintoma debilitante mais frequente é a dor, que pode ocorrer durante o pródromo, a fase eruptiva aguda e a fase pós-herpética da infecção. Durante a fase eruptiva aguda, relata-se dor local em até 90% dos indivíduos imunocompetentes.

Qualquer indivíduo infectado com o VVZ, mesmo que não apresente histórico clínico de varicela, corre risco de desenvolver herpes-zóster, por causa da diminuição da imunidade ao VVZ. Quase todos os adultos (cerca de 98%) dos EUA estão susceptíveis ao herpes-zóster e estima-se que ocorram 1 milhão de casos anuais. A expectativa é que esse número aumente conforme aumenta a média etária da população. A incidência e a gravidade do herpes-zóster, bem como a frequência e a gravidade de suas complicações, aumentam drasticamente com a idade – dois terços dos casos ocorrem em indivíduos a partir de 50 anos. Em estudos recentes, estimou-se que o risco do herpes-zóster seja de 30% na população geral, durante toda a vida. Prevê-se que, aos 85 anos, 50% dos indivíduos tenham apresentado um episódio de herpes-zóster.

Setenta a 80% das hospitalizações decorrentes do herpes-zóster ocorrem em indivíduos imunocompetentes. Nos EUA, ocorrem a cada ano aproximadamente 50.000 a 60.000 hospitalizações relacionadas ao herpes-zóster, incluindo 12.000 a 19.000 cujo diagnóstico primário é zóster.

O herpes-zóster pode estar associado a complicações sérias, como NPH, cicatrizes, superinfecção bacteriana, paralisia neuronal motora, pneumonia, encefalite, síndrome de Ramsay Hunt, comprometimento visual, perda de audição e óbito.

A dor e o desconforto relacionados ao herpes-zóster podem ser prolongados e incapacitantes e diminuir a qualidade de vida e a capacidade funcional até um grau equivalente a doenças debilitantes, como insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, diabetes *mellitus* tipo II e depressão maior.

#### **Neuralgia pós-herpética**

A NPH é a complicação grave mais comum e a causa de morbidade relacionada ao herpes-zóster no hospedeiro imunocompetente. A literatura publicada estima que a prevalência da NPH na população dos EUA em 500.000 a 1.000.000 casos. A frequência e a gravidade da NPH aumenta com a idade; a NPH pode complicar 25% a 50% dos casos de herpes-zóster em pacientes a partir de 50 anos. A NPH foi

descrita como dor somática, em queimação, pulsátil, perfurante, penetrante e/ou aguda que pode persistir por meses ou mesmo por anos, que pode também causar distúrbio emocional. Ocorre alodinia (dor causada por estímulo inócuo) em pelo menos 90% dos pacientes com NPH, tipicamente descrita como um dos piores e mais debilitantes tipos de dor. São amplamente utilizadas várias definições de NPH na comunidade médica, incluindo dor que persiste por mais de 90 dias após o início da erupção cutânea.

#### **Mecanismo de ação**

O risco de desenvolver herpes-zóster parece estar relacionado a uma diminuição da imunidade específica ao VVZ. A vacina *herpes zoster* (atenuada) mostrou aumentar a imunidade específica VVZ; na qual acredita-se que essa imunidade seja o mecanismo que proteja o organismo contra o herpes-zóster e suas complicações (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA/Imunogenicidade**).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

Histórico de reação anafilática/anafilatoide à neomicina (cada dose de vacina reconstituída contém traços de neomicina). A alergia à neomicina geralmente manifesta-se como dermatite de contato. Contudo, histórico de dermatite de contato por causa da neomicina não é uma contraindicação para receber vacinas de vírus vivos.

Estados de imunodeficiência primária e adquirida causada por condições como: leucemia aguda e crônica; linfoma; outras condições que afetam a medula óssea ou o sistema linfático; imunossupressão causada por HIV/AIDS; deficiências imunológicas celulares.

Tratamento imunossupressor (incluindo doses elevadas de corticosteroides), todavia a vacina *herpes zoster* (atenuada) não é contraindicada para indivíduos que estejam recebendo corticosteroides tópicos/inalatórios ou doses baixas de corticosteroides sistêmicos ou para pacientes que recebam corticosteroides como tratamento de reposição (por exemplo, na insuficiência adrenal).

Tuberculose ativa não tratada.

Gravidez (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Gravidez e lactação**)

**Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O profissional de saúde deve questionar o paciente quanto a reações a doses anteriores de vacinas que contêm VVZ (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Como com qualquer vacina, deve haver tratamento adequado disponível, incluindo injeção de epinefrina (1:1.000) para uso imediato em caso de reação anafilática/anafilatoide.

Deve ser considerado adiamento da vacinação em caso de febre > 38,5°C.

A segurança e a eficácia da vacina *herpes zoster* (atenuada) em adultos com infecção comprovada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com ou sem evidências de imunossupressão, ainda não foram estabelecidas (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Como com qualquer vacina, a vacinação com a vacina *herpes zoster* (atenuada) pode não proteger todos que a recebem.

Não há dados que indiquem que a vacina *herpes zoster* (atenuada) afete a capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas.

#### **Transmissão**

Nos estudos clínicos com a vacina *herpes zoster* (atenuada), não foi relatada a transmissão do vírus da vacina, entretanto, a experiência pós-comercialização com vacinas varicela indica que pode ocorrer raramente transmissão do vírus da vacina pelos vacinados que apresentam erupção cutânea semelhante à da varicela a pessoas sensíveis. Também foi relatada, a transmissão do vírus da vacina varicela por vacinados que não desenvolvem erupção cutânea semelhante ao VVZ, mas estes casos não foram confirmados. Teoricamente, existe esse risco na vacinação com a vacina *herpes zoster* (atenuada), portanto, o risco de transmitir o vírus atenuado da vacina a indivíduos suscetíveis deve ser avaliado *versus* o risco de desenvolvimento do zóster natural que também poderia ser transmitido para indivíduos suscetíveis.

O profissional de saúde deve informar ao paciente os benefícios e riscos da vacina *herpes zoster* (atenuada).

Os pacientes devem ser orientados a relatar todas as reações adversas aos profissionais de saúde responsáveis.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) não é substituta para a vacina varicela (atenuada).

**Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade:** A vacina *herpes zoster* (atenuada) ainda não foi avaliada quanto a seu potencial carcinogênico, mutagênico ou de comprometimento da fertilidade.

**Gravidez e lactação – categoria de risco C:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com a vacina *herpes zoster* (atenuada). Também não se sabe se a vacina *herpes zoster* (atenuada) pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Porém, a ocorrência de infecção natural com o VVZ é conhecida, às vezes, por causar dano fetal, portanto a vacina *herpes zoster* (atenuada) não deve ser administrada a mulheres grávidas; além disso, deve-se evitar a gravidez por três meses após a vacinação (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Não se sabe se o VVZ é secretado no leite humano. Como alguns vírus são secretados no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar a vacina *herpes zoster* (atenuada) a lactantes.

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

**Uso pediátrico:** O uso da vacina *herpes zoster* (atenuada) não é recomendado para essa faixa etária.

**Uso em idosos:** A média etária dos indivíduos admitidos no maior estudo clínico (N= 38.546) com a vacina *herpes zoster* (atenuada) foi 69 anos (faixa de 59-99 anos). Dos 19.270 indivíduos que receberam a vacina *herpes zoster* (atenuada), 10.378 tinham 60 a 69 anos, 7.629 tinham 70 a 79 anos e 1.263 tinham 80 anos ou mais. A vacina *herpes zoster* (atenuada) foi geralmente segura e eficaz nessa população.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A vacina *herpes zoster* (atenuada) não deve ser misturada junto com outro medicamento na mesma seringa. Outros medicamentos devem ser administrados em injeções separadas e em locais diferentes do corpo.

Não foi avaliada a administração concomitante da vacina *herpes zoster* (atenuada) e medicamentos antivirais eficazes contra o VVZ.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Durante o transporte, para garantir que não haja perda de potência, a vacina deve ser mantida em temperatura igual ou inferior a 8°C.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) **DEVE SER MANTIDA REFRIGERADA** a temperatura de 2°C a 8°C ou menos, até que seja reconstituída para injeção (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

O diluente deve ser armazenado em geladeira (2°C a 8°C).

Antes de ser reconstituída, a vacina deve ser protegida da exposição à luz.

Prazo de validade: 18 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição, recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente para minimizar a perda de potência. Descarte a vacina reconstituída caso não seja utilizada dentro de 30 minutos.

**NÃO CONGELE A VACINA RECONSTITUÍDA.**

**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.**

Aparência: a vacina com pó líófilo injetável é uma massa cristalina compacta e branca e, quando reconstituída, é um líquido semiopaco a translúcido, esbranquiçado a 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 administrar por via intravascular.

Os indivíduos devem receber dose única. Até o momento ainda não se sabe qual a duração da proteção após a vacinação com a vacina *herpes zoster* (atenuada). No Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), foi confirmada a proteção ao longo de 4 anos de acompanhamento. Ainda não foi definida a necessidade de revacinação.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) não é um tratamento contra o zóster ou a NPH.

A vacina *herpes zoster* (atenuada) pode ser administrada junto com a vacina influenza (inativada), utilizando-se seringas separadas.

Reconstituir imediatamente após a vacina ser retirada da geladeira.

Para reconstituir a vacina, utilizar apenas o diluente fornecido, uma vez que ele não contém conservantes ou outras substâncias antivirais que possam inativar o vírus da vacina.

**Frasco-ampola de diluente:** para reconstituir a vacina, primeiro retirar todo o conteúdo do frasco-ampola de diluente com uma seringa. Injetar todo o diluente da seringa no frasco-ampola da vacina com pó líófilo e agitar suavemente para misturar completamente. Retirar todo o conteúdo com uma seringa e injetar o volume total de vacina reconstituída por via subcutânea, de preferência no braço (preferencialmente na região deltoide).

Após a reconstituição, recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente para minimizar a perda de potência. Descarte a vacina reconstituída caso não seja utilizada dentro de 30 minutos.

Não congelar a vacina reconstituída.

**ATENÇÃO:** deve ser utilizada uma seringa estéril sem conservantes, antissépticos e detergentes em cada injeção e/ou reconstituição da vacina *herpes zoster* (atenuada), pois essas substâncias podem inativar o vírus da vacina.

Devem ser utilizadas agulha e seringa estéreis separadas para a administração da vacina *herpes zoster* (atenuada) a fim de se evitar a transmissão de doenças infecciosas.

As agulhas devem ser descartadas adequadamente e não devem ser tampadas novamente.

Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, quando a solução e o recipiente permitirem.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, a vacina *herpes zoster* (atenuada) foi avaliada quanto à segurança geral em mais de 20.000 adultos a partir de 50 anos. A vacina *herpes zoster* (atenuada) foi geralmente bem tolerada.

No maior desses estudos, o Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), 38.546 indivíduos receberam dose única da vacina *herpes zoster* (atenuada) (n= 19.270) ou placebo (n= 19.276) e foram monitorados quanto à segurança ao longo do estudo. Durante o estudo, foram relatados eventos adversos sérios relacionados à vacina em dois indivíduos vacinados com a vacina *herpes zoster* (atenuada) (exacerbação de asma e polimialgia reumática) e três indivíduos que receberam placebo (síndrome de Goodpasture, reação anafilática e polimialgia reumática).

No Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos, um subgrupo de indivíduos do EPZ [n= 3.345 receberam a vacina *herpes zoster* (atenuada) e n= 3.271 receberam placebo] recebeu cartões de vacinação para registrar eventos adversos entre os dias 0 e 42 após a vacinação, além de ser submetido a monitoramento de segurança de rotina ao longo do estudo.

No Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos, foram relatados os seguintes eventos adversos relacionados à vacina, ao local da injeção e sistêmicos muito comuns ( $\geq 1/10$ ) e comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). A maioria desses eventos adversos foi reportada como de intensidade leve. Houve vários eventos adversos (dias 0 a 4 após a vacinação), indicados com um asterisco (\*).

### **Distúrbio do sistema nervoso**

Comum: cefaleia.

### **Doenças gerais e condições no local de administração**

Muito comuns: eritema\*, dor/sensibilidade\*, edema\*.

Comuns: hematoma, prurido, calor.

A incidência total de eventos adversos relacionados à vacina e ao local de injeção foi significativamente maior em indivíduos vacinados com a vacina *herpes zoster* (atenuada) versus indivíduos que receberam placebo [48% dos que receberam a vacina *herpes zoster* (atenuada) e 17% dos que receberam placebo].

O restante dos indivíduos do EPZ foram rotineiramente monitorados quanto à segurança, mas não receberam cartões para relato. Os tipos de eventos relatados nesses pacientes foram geralmente semelhantes aos do subgrupo de pacientes do Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos.

No período de relato de 42 dias após a vacinação no EPZ, o número de erupções cutâneas zosteriformes relatadas em todos os indivíduos foi pequeno [17 nos que receberam a vacina *herpes zoster* (atenuada) e 36 nos que receberam placebo; p= 0,009]. Dessas 53 erupções cutâneas zosteriformes, 41 tiveram amostras adequadas para exame de PCR. Foi detectado VVZ selvagem em 25 dessas amostras [5 que receberam vacina *herpes zoster* (atenuada) e 20 que receberam placebo]. A cepa Oka/Merck do VVZ não foi detectada em nenhuma dessas amostras.

Dentro do mesmo período de relato de 42 dias após a vacinação no EPZ, o número relatado (n= 59) de erupções cutâneas semelhantes à varicela também foi pequeno. Dessas erupções cutâneas semelhantes à varicela, 10 apresentaram amostras adequadas para exame de PCR. Não foi detectado o VVZ em nenhuma dessas amostras.

Em outros estudos clínicos conduzidos antes da finalização do EPZ, as taxas relatadas de erupção cutânea zosteriforme e semelhante à varicela fora do local de injeção, dentro de 42 dias após a vacinação, também foram pequenas nos que receberam vacina *herpes zoster* (atenuada) e nos que receberam placebo. Das 17 erupções cutâneas zosteriformes e semelhantes à varicela relatadas fora do local de injeção, 10 amostras foram adequadas para exame de PCR. A cepa Oka/Merck foi identificada por análise de PCR das amostras das lesões de apenas dois indivíduos que relataram erupções cutâneas semelhantes à varicela (início nos dias 8 e 17).

Em estudos clínicos que avaliaram a vacina *herpes zoster* (atenuada) em indivíduos a partir de 50 anos, inclusive no estudo com a administração concomitante da vacina influenza (inativada), o perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado no Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos do EPZ. Nesses estudos, no entanto, foi relatada taxa maior de eventos adversos leves a moderados no local de injeção em indivíduos com 50 a 59 anos, em comparação com indivíduos com  $\geq 60$  anos.

Em um estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, a vacina *herpes zoster* (atenuada) foi administrada a 100 indivíduos a partir dos 50 anos de idade com histórico de herpes-zóster antes da vacinação para avaliar a imunogenicidade e o perfil de



segurança da vacina *herpes zoster* (atenuada). Neste estudo clínico, o perfil de segurança foi geralmente similar ao observado no Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos do EPZ.

Foi avaliada a segurança e a tolerabilidade de uma segunda dose da vacina *herpes zoster* (atenuada) em indivíduos com histórico desconhecido de vacinação com a vacina *herpes zoster* (atenuada). Em um estudo controlado por placebo e duplo-cego, 98 adultos a partir de 60 anos receberam uma segunda dose da vacina *herpes zoster* (atenuada) 42 dias após a dose inicial; a vacina foi geralmente bem tolerada. A frequência de eventos adversos relacionados à vacina após a segunda dose da vacina *herpes zoster* (atenuada) foi geralmente semelhante à observada com a primeira dose.

#### **Experiência pós-comercialização**

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-comercialização da vacina *herpes zoster* (atenuada). Como essas reações são relatadas voluntariamente por população de tamanho incerto, em geral não é possível estimar com precisão a frequência ou estabelecer uma relação causal com a vacina.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** erupção cutânea.

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** artralgia, mialgia.

**Distúrbios gerais e condições no local da administração:** erupção cutânea e urticária no local da injeção, pirexia, linfadenopatia transitória no local da injeção.

**Distúrbios do sistema imune:** reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas.

**Atenção:** este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://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 1.0029.0174

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 – Brasil

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc.

Sumneytown Pike, West Point, PA 19486

EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holanda

vacina *herpes zoster* (atenuada)\_BU03\_042009\_VPS

Venda sob prescrição médica.

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/OUT/2013**

