



VARICELLA VACCINE, LIVE

Please read the leaflet carefully and use the vaccine under the guidance of a physician

WARNING: DO NOT BE ADMINISTERED INTRADERMALLY, INTRAMUSCULARLY OR INTRAVENOUSLY

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. NAME OF THE MEDICAL PRODUCT

Varicella Vaccine, Live.

2. THERAPEUTIC INDICATIONS

Varicella Vaccine, Live is indicated for active immunization for the prevention of varicella in individuals 12 months of age and older.

3. DESCRIPTION

Varicella Vaccine, Live is a preparation of the Oka strain of live, attenuated varicella vaccine. Oka strain was initially obtained from a child with wild-type varicella, then introduced into human embryonic lung cell cultures, adapted to and propagated in embryonic guinea pig cell cultures and finally propagated in human diploid cell cultures (WI-38). Further passage of the virus for varicella vaccine was conducted in self-established human diploid cell (SV-1). Varicella Vaccine, Live is a white-loose lyophilized preparation, after reconstitution, it should be a clear, colorless to slight opalescence solution.

Varicella Vaccine, Live, when reconstituted as indicated [see **Reconstitution Instructions (4.2)**], is a sterile preparation for subcutaneous injection. Each dose (approximately 0.5 mL) shall contain no less than 3.3 lg plaque-forming units (PFU) of Oka strain varicella virus. Each dose also contains approximately 0.228% sodium chloride, 0.006% potassium chloride, 0.058% potassium dihydrogen phosphate, 0.628% disodium hydrogen phosphate dodecahydrate, 5% sucrose and 0.072% sodium glutamate. The product contains no preservative, gelatin and human albumin.

4. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Subcutaneous administration only.

4.1 RECOMMENDED DOSE AND SCHEDULE

Varicella Vaccine, Live must be administered as an approximately 0.5 mL dose by subcutaneous injection into the outer aspect of the upper arm (deltoid region).

Children (12 months to 12 years of age, inclusive)

The first dose may be given anytime from 12 months through 12 years of age.

If a second dose is administered, there should be a minimum interval of 3 months between doses.

Adolescents (≥13 years of age) and Adults

Two doses of Varicella Vaccine, Live are administered at a minimum interval of 4 weeks.

The immunization schedule for Varicella Vaccine, Live should be based on local official recommendations.

4.2 RECONSTITUTION INSTRUCTIONS

The diluent does not contain preservatives or other anti-viral substances which might inactivate the vaccine virus.

Use a sterile syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents for each reconstitution and injection of Varicella Vaccine, Live because these substances may inactivate the vaccine virus.

To reconstitute the vaccine, first withdraw the total volume of provided sterile diluent into a syringe, inject all the withdraw diluent into the vial of lyophilized vaccine and gently agitate to mix thoroughly. Withdraw the entire contents into the syringe and inject the total volume (approximately 0.5 mL) of reconstituted vaccine subcutaneously.

Varicella Vaccine, Live when reconstituted, is a clear, colorless to slight opalescence solution.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.

5. PHARMACEUTICAL FORM

Varicella Vaccine, Live is a suspension for injection supplied as a single-dose vial of lyophilized vaccine to be reconstituted using the accompanying sterile diluent [see **Reconstitution Instructions (4.2) and How Supplied/Storage and Handling (12)**]. A single dose after reconstitution is approximately 0.5 mL.

6. CONTRAINDICATIONS

6.1 SEVERE ALLERGIC REACTION

Do not administer Varicella Vaccine, Live to individuals with a history of anaphylactic or severe allergic reaction to any components of the vaccine (including any excipients).

6.2 CONCURRENT ILLNESS

Do not administer Varicella Vaccine, Live to individuals with any acute illness, severe chronic diseases, acute stage of a chronic disease or febrile illness.

6.3 IMMUNOSUPPRESSION

Do not administer Varicella Vaccine, Live to individuals who are immunodeficient, immunocompromised, or under immunosuppressive therapy (including systemic steroid therapy).

6.4 PREGNANCY

Do not administer Varicella Vaccine, Live to individuals who are pregnant.

7. WARNING AND PRECAUTIONS

7.1 Adequate treatment provisions, including epinephrine injection and emergency treatment, should be available for immediate use. Individuals should be observed for at least 30 minutes on site after receiving Varicella Vaccine, Live.

7.2 Individuals with history or family history of convulsions, chronic diseases, epilepsy, allergic constitution, or lactating women, should be administered under the guidance of doctors.

7.3 Syncope have been observed following, or even before, the administration of other varicella vaccines as a psychogenic response to the needle injection. It is important that precautions are in place following the administration of Varicella Vaccine, Live.

7.4 Vaccination should be deferred at least 3 months following administration of immune globulins, avoiding affect the immune effect.

7.5 If Varicella Vaccine, Live is not administered concomitantly with other live attenuated vaccines, there should be at least 1 month interval between a dose of a live attenuated vaccine and a dose of Varicella Vaccine, Live.

7.6 Avoid exposing Varicella Vaccine, Live to disinfectant during use.

7.7 Avoid the use of Varicella Vaccine, Live under these conditions:

- Container abnormalities, such as crack;
- Illegible label or expired;
- Incomplete reconstitution or turbidity after reconstitution;
- Other abnormal appearance.

7.8 Do not administer Varicella Vaccine, Live intradermally, intravascularly or intramuscularly.

7.9 Do not combine Varicella Vaccine, Live with any other vaccine through reconstitution or mixing.

7.10 To minimize the loss of potency, administer Varicella Vaccine, Live immediately after reconstitution. Discard if the reconstituted vaccine is not used within 30 minutes.

7.11 Fertile women should avoid becoming pregnant for at least 3 months after administration of Varicella Vaccine, Live.

7.12 The transmission of vaccine virus may occur rarely, but any healthy susceptible individuals, especially those who develop a varicella-like rash 2 or 3 weeks after administration of Varicella Vaccine, Live, should attempt to avoid whenever possible close contact with pregnant women (in particular, pregnant women during the first three months of pregnancy), leukemia patients susceptible to severe varicella, and individuals receiving immunosuppressive therapy.

7.13 Avoid use of salicylates or salicylate-containing products for 6 weeks following Varicella Vaccine, Live administration.

7.14 Do not freeze the reconstituted vaccine.

8. ADVERSE REACTIONS

8.1 CLINICAL TRIALS EXPERIENCE

Vaccine-related adverse reactions reported during clinical trials are summarized below.

Children 1 to 12 Years of Age

In pre-licensure clinical trials, a total of 7,461 subjects were enrolled and Varicella Vaccine, Live was administered to 4,283 subjects. All subjects were monitored for up to 30 days after a single dose of Varicella Vaccine, Live; in addition, most of the subjects were monitored for up to 180 days for long-term safety evaluation.

Adverse reactions mentioned in clinical trials reports are classified using grading standard form Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

Very common	≥ 10%
Common	1%-10%, 1% was inclusive
Uncommon	0.1%-1%, 0.1% was inclusive
Rare	0.01%-0.1%, 0.01% was inclusive
Very rare	<0.01%

Systemic adverse reactions

Very common: fever (13.95%)

Uncommon: diarrhea, cough, nausea/vomiting, headache, fatigue, allergic reaction, rhinorrhea

Rare: abdominal pain, myalgia, dizziness, Henoch-Schönlein purpura, upper respiratory tract infection, herpes virus infection

Local adverse reactions

Uncommon: erythema, pain, swelling, rash, pruritus

Rare: induration.

Severe adverse reaction

During the clinical trial, one severe adverse reaction Henoch-Schönlein purpura was notified, and the patient recovered after treatment.

Adolescents (≥13 years of age) and Adults

In clinical trial involving adolescents and adults, a total of 2,398 subjects were enrolled. Two doses of Varicella Vaccine, Live were administered to 1,235 subjects and one dose was administered to 1,279 subjects. All subjects were monitored for up to 28 days after each dose. Most of the subjects were monitored for up to 180 days after the last dose for long-term safety evaluation.

Systemic adverse reactions

Common: fever, headache, cough, fatigue, nausea

Uncommon: diarrhea, vomiting, dizziness, myalgia, rhinorrhea, upper respiratory tract infection, facial flushing

Rare: nasal obstruction, allergic reaction, somnolence, herpes virus infection, mental fatigue, erythematous rash, rash maculo-papular, pruritus

Local adverse reactions

Common: pain, erythema, swelling

Uncommon: pruritus, discomfort, induration

8.2 POST-MARKETING EXPERIENCE OF CONGENERIC PRODUCT OVERSEAS

Additional safety data obtained from other licensed varicella vaccines, collected during post-marketing use in both China and international markets, are summarized as follows: (Because the events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure):

General disorders and administration site conditions: Pain, oedema facial and oedema peripheral, injection site warmth, skin lesions.

Gastrointestinal disorders: Dyspepsia.

Blood and lymphatic system disorders: Lymphadenopathy, platelets decreased, aplastic anaemia.

Infections and infestations: Viral infection, infection bacterial, fungal infection, encephalitis viral, herpes zoster and varicella (reported after vaccination, caused by wild-type strain).

Nervous system disorders/Psychiatric disorders: Toothache, nervousness, irritability, depression, seizure, cerebrovascular accident, cerebellar ataxia, meningitis, acute disseminated encephalomyelitis, myelitis transverse, Guillain-Barre syndrome, febrile convulsion, Bell's palsy, facial nerve paralysis.

Respiratory disorders: Pharyngitis, rhinitis, asthma, sinusitis, pneumonia, respiratory rhythm disorder, dyspnoea, laryngeal edema.

Immune system disorders: Arthus reaction, allergic reaction (including anaphylactic shock), angioedema.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Eczema, urticaria, rash morbilliform/sкарlatiniform, rash maculo-papular, thrombocytopenic purpura, sweat gland disorder, xeroderma, abscess sterile, unspecified Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, varicella-like rash.

The adverse reactions mentioned above should be paid attention in the post-marketing use.

SINOVAC



9. DRUG INTERACTIONS

Varicella Vaccine, Live can be administered concurrently with Hepatitis A inactivated vaccine (hepA vaccine) [see **(10.3) Study of Concomitant Administration with Other Vaccines**].

10. CLINICAL STUDIES

10.1 Efficacy Study

The pivotal phase II clinical trial was conducted with a randomized, double-blind, placebo-controlled design among children 1-12 years of age. A total of 5,997 subjects were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive one dose of Varicella Vaccine, Live (0.5 mL) or placebo to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity.

The primary endpoint was based on the laboratory-confirmed varicella. Laboratory confirmation of varicella was achieved by using PCR or virus isolation, or 4-fold increase of antibody titer from acute to recovery period among all the clinical diagnosed varicella. Before unblinding, the Data and Safety Monitoring Board reviewed all the epidemiologic data and laboratory test results for each patient with laboratory-confirmed varicella-zoster virus (VZV) infection and made the final determination of varicella.

During the six-month case surveillance period, a total of 52 cases (six in the vaccine group and 46 in the placebo group) of laboratory-confirmed varicella were reported. In FAS, the efficacy of the vaccine against varicella was 87.1% [95% confidence interval (CI), 69.7% to 94.5%]. The number of varicella cases was the same in PPS as that of FAS, so that the efficacy was also 87.1%.

The Poisson regression model was used to calculate the efficacy and incidence density of the whole study population and all age groups, and the results are shown in the table below:

Table 1 Estimated efficacy of Varicella Vaccine, Live against laboratory confirmed varicella by age subgroups (FAS)

Age group (Y)	Vaccine (N=2,997)			Placebo (N=3,000)			Vaccine efficacy (95%CI)
	Varicella case	Number of Person-year	Incidence Density (95%CI)	Varicella cases	Number of Person-year	Incidence Density (95%CI)	
1-12	6	1,549.5	0.387 (0.174-0.862)	46	1,536.7	2.993 (2.242-3.996)	87.1 (69.7-94.5)
1-4	2	371.7	0.538 (0.135-2.151)	11	405.3	2.714 (1.503-4.901)	80.2 (10.6-95.6)
5-8	3	786.3	0.382 (0.123-1.183)	25	747.4	3.345 (2.260-4.950)	88.6 (62.2-96.6)
9-12	1	391.4	0.256 (0.036-1.814)	10	384.0	2.604 (1.401-4.840)	90.2 (23.4-98.7)

10.2 Immunogenicity Study

Clinical Data in Children

In the pivotal phase III clinical trial, the immunogenicity subgroup was to evaluate the seroconversion rate and geometric mean titer (GMT) after one dose of Varicella Vaccine, Live. Seroconversion was defined by a post-immunization titer of 1:8 or more for those with pre-immunization titer of less than 1:8, or 4-fold increase of antibody titer for those with pre-immunization titer of 1:8 or more.

After vaccination, seroconversion rate was 94.27% (95%CI: 91.29% to 96.46%) and GMT was 1:46.48 (95%CI: 40.69 to 53.10) in PPS, and all the detailed results were shown in the table below:

Table 2 Comparison of day 30 post-vaccination immune response for Varicella Vaccine, Live in immunogenicity subgroup population in PPS

Age group (Y)	Number	Pre-vaccination		Day 30 Post-vaccination		
		SPR (1:8), % (95% CI)	GMT (95% CI)	SCR, % (95% CI)	GMT (95% CI)	GMI (95% CI)
1-12	349	50.72 (45.34-56.08)	6.73 (5.99-7.56)	94.27 (91.29-96.46)	46.48 (40.69-53.10)	6.91 (6.36-7.51)
1-4	75	26.67 (17.11-38.14)	3.32 (2.80-3.95)	90.67 (81.71-96.16)	24.25 (20.34-28.91)	7.29 (5.95-8.94)
5-8	186	53.76 (46.32-61.09)	7.54 (6.41-8.86)	94.62 (90.34-97.39)	49.67 (40.99-60.20)	6.59 (5.93-7.33)
9-12	88	64.77 (53.86-74.66)	9.66 (7.70-12.14)	96.59 (90.36-99.29)	70.34 (53.84-91.91)	7.28 (6.12-8.66)

Abbreviations: SPR: seropositive rate; SCR: seroconversion rate; GMT: geometric mean titer; GMI: geometric mean fold increase.

Clinical Data in Adolescents and Adults³

In a randomized, double-blinded, controlled clinical trial involving adolescents and adults, 2 doses of Varicella Vaccine, Live administered 4 to 8 weeks apart induced a seroconversion rate of 79.55% (95%CI: 76.75% to 82.16%) in 890 subjects 4 weeks after the second dose. The corresponding GMT was 1:162.07 (95%CI: 150.08 to 175.01). Both the seroconversion rate and GMT reached the non-inferiority criteria when compared to the active control vaccine (a varicella vaccine licensed in China). Detailed results were shown in the table below:

Table 3 Seroconversion rate and GMT 4 weeks after the second dose of varicella vaccine, live in different age subgroups (PPS set)

Age group (Y)	Group	N	Seroconversion rate		GMT	
			Seroconversion rate % (95%CI)	Difference (95%CI)	GMT (95%CI)	Ratio (95%CI)
≥13	Varicella Vaccine, Live	890	79.55 (76.75-82.16)	3.14 (-0.69-9.97)	162.07 (150.08-175.01)	1.013 (0.910-1.127)
	Active control vaccine	903	76.41 (73.50-79.15)		160.04 (148.53-172.44)	
13-17	Varicella Vaccine, Live	458	82.53 (78.74-85.90)	2.62 (-2.42-7.66)	129.36 (116.29-143.91)	0.999 (0.862-1.157)
	Active control vaccine	463	79.91 (75.97-83.47)		129.54 (117.02-143.41)	
≥18	Varicella Vaccine, Live	432	76.39 (72.10-80.32)	3.66 (-2.11-9.44)	205.81 (184.97-229.00)	1.030 (0.886-1.196)
	Active control vaccine	440	72.73 (68.31-76.84)		199.91 (179.79-222.28)	

Note: non-inferior criteria are the lower limit of 95% CI of seroconversion rate difference (varicella vaccine, live – control vaccine) ≥ -5%; the lower limit of 95% CI of GMT ratio (varicella vaccine, live – control vaccine) ≥ 0.67.

The results from this study in which 2 doses of Varicella Vaccine, Live administered 10 weeks apart showed a seroconversion rate of 83.22% (95%CI: 78.43% to 87.32%) in 292 subjects 4 weeks after the second dose. The corresponding GMT was 1:160.38 (95%CI: 140.40 to 183.20). Both the seroconversion rate and GMT reached the non-inferiority criteria when compared to the active control vaccine, which 2 doses were administered 4 to 8 weeks apart.

10.3 Study of Concomitant Administration with Other Vaccines

Concomitant Administration with hepA vaccine⁴

In a randomized, controlled clinical trial involving 398 children 12 to 15 months of age, 207 children administered Varicella Vaccine, Live and the first hepA vaccine concomitantly (Concomitant administration group) at separate injection sites and 191 subjects administered the vaccines 6 weeks apart (Separate administration group). The second dose of hepA vaccine was given 6 months after the first dose of hepA vaccine in the two groups. The seroconversion rates and antibody levels to varicella and hepatitis A in the Concomitant administration group were all non-inferior to those in the Separate administration group.

10.4 Safety

For Safety data please refer to [Clinical Trials Experience (8.1)].

11. REFERENCES

- Hao B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2019 Aug; 25 (8): 1026-1031.
- Huang L, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of live attenuated varicella vaccine in 1-3 years old children: a double-blind, randomized phase III trial. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2019 Jan; 15 (4): 822-827.
- Huang L, et al. Immunogenicity and safety of a live-attenuated varicella vaccine in a healthy population aged 13 years and older: A randomized, double-blind, controlled study. Vaccine. 2024 Jan 12; 42 (2): 396-401.
- Sun D, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine co-administered with inactive hepatitis A vaccine: A phase 4, single-center, randomized, controlled trial. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31; 19 (1): 2161789.

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Varicella Vaccine, Live is supplied as follows:

- Combination pack of 1 vial of lyophilized vaccine and 1 ampoule of diluent;
- Pack of 40 vials lyophilized vaccine supplied with a separate carton of 10 diluent ampoules.

Storage

Vaccine and Diluent Package: stored and transported between +2°C to +8°C, protect from light. Do not freeze.

13. SHELF LIFE

The validity period of the vaccine is 24 months.

14. SPECIFICATION

Varicella Vaccine, Live complies with WHO recommendations given in Technical Report Series, No. 848, 1994, Annex 1 Requirements for varicella vaccine (live).

15. THE VACCINE VIAL MONITOR (Optional)

Vaccine Vial Monitors (VVMs) are part of the Varicella Vaccine, Live label, supplied by Sinovac (Dalian). The color dot which appears on the vial cap is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level. The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its color will change progressively. As long as the color of this square is lighter than the color of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the color of the central square is the same color as the ring or of a darker color than the ring, then the vial should be discarded.

16. MANUFACTURER

Manufacturer name: SINOVAC (DALIAN) VACCINE TECHNOLOGY CO., LTD.

Address: No. 36, 2nd Life Road, DD Port, Economic and Technical Development Zone, Dalian, China

Post Code: 116620

Tel: +86-411-8758-6000

Fax: +86-411-8758-9886

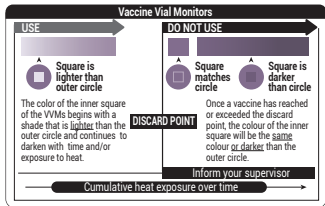
17. DILUENT (WATER FOR INJECTION)

Volume: 0.5 mL/Ampoule

Reference to standards: Chinese Pharmacopoeia, 2020

Manufacturer: Jiangsu Desano Pharmaceutical Co., Ltd.

Shelf life: 48 months.



SINOVAC



VACCIN CONTRE LA VARICELLE, À VIRUS VIVANT

Veillez lire la notice attentivement et utiliser le vaccin sous la surveillance d'un médecin

AVERTISSEMENT : NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRADERMIQUE, INTRAMUSCULAIRE OU INTRAVEINEUSE

INFORMATIONS POSOLOGIQUES COMPLÈTES

1. NOM DU PRODUIT MÉDICAL

Vaccin contre la varicelle, à virus vivant.

2. INDICATIONS ET UTILISATION

Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant est indiqué pour une immunisation active en vue de la prévention de la varicelle chez les individus âgés de 12 mois et plus.

3. DESCRIPTION

Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant est une préparation de la souche Oka vivante du virus atténué du vaccin contre la varicelle. La souche Oka a été initialement obtenue à partir d'un enfant atteint de la varicelle de type sauvage, puis introduite dans les cultures des cellules pulmonaires embryonnaires humaines, adaptées et diffusées dans les cultures des cellules embryonnaires des cobayes et finalement diffusées dans les cultures des cellules diploïdes humaines (WI-38). Un passage supplémentaire du virus du vaccin contre la varicelle a été mené dans une cellule diploïde humaine auto-créée (SV-1). Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant est une préparation lyophilisée d'un blanc cassé. Après la reconstitution, il doit être clair, terme tirant vers une solution d'une opalescence légère. Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant, une fois reconstitué comme indiqué [voir les **Instructions de reconstitution (4.2)**], est une préparation stérilisée pour injection sous-cutanée. Chaque dose (environ 0,5 mL) doit contenir 3,3 lg d'unités formatrices de plaques (UFP) de la souche Oka du virus de la varicelle. Chaque dose contient également environ 0,228 % de chlorure de sodium, 0,006 % de chlorure de potassium, 0,058 % de dihydrogénophosphate de potassium, 0,628 % de phosphate d'hydrogène disodique, 5 % de sucrose et 0,072 % de glutamate de sodium. Le produit ne contient aucun conservateur, aucune gélatine albumine humaine.

4. DOSAGE ET ADMINISTRATION

Administration uniquement par voie sous-cutanée.

4.1 DOSE RECOMMANDÉE ET CALENDRIER

Le vaccin contre la varicelle à virus doit être administré à une dose d'environ 0,5 mL par injection sous cutanée dans l'aspect extérieur de la partie supérieure du bras (région deltoïde).

Enfants (âgés de 12 mois à 12 ans, inclusif)

La première dose peut être donnée à tout moment à partir de 12 mois à 12 ans.

Si une deuxième dose est administrée, elle doit être faite au moins à un intervalle de 3 mois entre les doses.

Adolescents (âgés de ≥13 ans) et les adultes

Deux doses de vaccin contre la varicelle, à virus vivant sont administrées à un intervalle minimal de 4 semaines.

Le calendrier de vaccination du vaccin contre la varicelle à virus vivant doit être fondé sur les recommandations officielles locales.

4.2 INSTRUCTIONS DE RECONSTITUTION

Le diluant ne contient pas de conservateurs ou d'autres substances antivirales qui pourraient inactiver le vaccin contre la varicelle, à virus vivant, car ces substances peuvent inactiver le vaccin contre le virus.

Utilisez une seringue dépourvue de conservateurs, d'antiseptiques et de détergents pour chaque reconstitution et injection du vaccin contre la varicelle, à virus vivant, car ces substances peuvent inactiver le vaccin contre le virus.

Pour reconstituer le vaccin, tirez d'abord le volume total du diluant stérilisé fourni dans une seringue, injectez tout le diluant tiré dans un flacon de vaccin lyophilisé et agitez doucement pour mélanger le tout. Tirez le contenu entier du flacon et injectez le volume total (environ 0,5 mL) du vaccin reconstitué par voie sous-cutanée. Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant est clair, terme tirant vers une solution d'une opalescence légère.

Les produits pharmaceutiques parentéraux doivent être inspectés à la vue pour des matières particulières et la décoloration avant l'administration à chaque fois que la solution et le contenant le permettent. N'utilisez pas le produit si des particules sont présentes ou s'il apparaît décoloré.

5. FORMULAIRES DE DOSAGE ET FORCES

Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant est une suspension pour injection livrée sous forme de flacon à dose unique de vaccin lyophilisé pour être reconstitué à l'aide du diluant stérilisé qui l'accompagne [voir les **Instructions de reconstitution (4.2)** et **Mode de livraison/Stockage et Manipulation (12)**]. Une dose unique après reconstitution est d'environ 0,5 mL.

6. CONTRE-INDICATIONS

6.1 RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE

N'administrez pas le vaccin contre la varicelle, à virus vivant aux personnes ayant un antécédent de réaction anaphylactique ou d'allergie sévère aux composantes du vaccin (y compris les excipients).

6.2 MALADIES CONCOMITANTES

N'administrez pas le vaccin contre la varicelle, à virus vivant aux personnes souffrant de maladie aiguë, de maladies chroniques graves, qui se trouvent à un stade aigu d'une maladie chronique ou fébrile.

6.3 IMMUNOSUPPRESSION

N'administrez pas le vaccin contre la varicelle, à virus vivant aux personnes qui sont immunodéficientes, immunovulnérables ou qui suivent une thérapie immunodépresse (y compris une thérapie stéroïde systémique).

6.4 GROSSESSE

N'administrez pas le vaccin contre la varicelle, à virus vivant aux personnes enceintes

7. AVERTISSEMENT ET PRÉCAUTIONS

7.1 Des dispositions adéquates relatives au traitement, y compris l'injection de l'épinéphrine et le traitement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Des individus doivent être observés pendant au moins 30 minutes sur le site après avoir reçu le vaccin contre la varicelle, à virus vivant.

7.2 Les personnes ayant des antécédents ou des antécédents familiaux de convulsions, de maladies chroniques, d'épilepsie, de constitution allergique, ou la femme qui allaite doivent se faire administrer le vaccin sous la surveillance des médecins.

7.3 Une réponse psychogène à l'injection à l'aiguille s'est produite après l'administration d'un vaccin similaire contre la varicelle. Il est important de prendre des précautions après l'administration du vaccin contre la varicelle, à virus vivant.

7.4 La vaccination doit être renvoyée au moins de 3 mois à la suite de l'administration des immunoglobines, évitant d'affecter l'effet immunitaire.

7.5 Pour les autres vaccins vivants atténués, s'ils ne sont pas administrés simultanément, il doit s'écouler au moins 1 mois entre une dose d'un vaccin vivant atténué et une dose de vaccin contre la varicelle, à virus vivant.

7.6 Évitez d'exposer le vaccin contre la varicelle, à virus vivant aux produits désinfectants pendant l'utilisation.

7.7 Évitez d'utiliser le vaccin contre la varicelle, à virus vivant sous les conditions suivantes :

- Anomalies du contenant, telles que les fissures ;
- Étiquette illisible ou expirée ;
- Reconstitution incomplète ou turbidité après la reconstitution ;
- Autre apparence anormale.

7.8 N'administrez pas le vaccin contre la varicelle, à virus vivant par voie sous-cutanée, intravasculaire ou intramusculaire.

7.9 Ne combinez pas le vaccin contre la varicelle, à virus vivant avec d'autre vaccin par voie de reconstitution ou de mélange.

7.10 Pour minimiser la perte de puissance, administrez le vaccin contre la varicelle, à virus vivant immédiatement après la reconstitution. Mettre à l'écart si le vaccin reconstitué n'est pas utilisé dans un délai de 30 minutes.

7.11 Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceintes pendant au moins 3 mois après l'administration du vaccin contre la varicelle, à virus vivant.

7.12 La transmission du virus vaccinal peut se produire rarement, mais les personnes vulnérables à la santé, surtout celles qui développent une éruption cutanée semblable à la varicelle 2 ou 3 semaines après l'administration du vaccin contre la varicelle, à virus vivant, doivent essayer éviter tout contact rapproché avec des femmes enceintes (en particulier les femmes enceintes au cours des trois premiers mois de grossesse), les patients atteints de leucémie vulnérables à la varicelle grave et les personnes qui reçoivent une thérapie immunosuppressive.

7.13 Évitez d'utiliser des salicylates ou des produits contenant des salicylates pendant 6 semaines à la suite de l'administration du vaccin contre la varicelle, à virus vivant.

7.14 Ne congeler pas le vaccin reconstitué.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 EFFETS D'ESSAIS CLINIQUES

Les effets indésirables liés au vaccin signalés pendant les essais cliniques sont résumés ci-dessous.

Enfants âgés de 1 à 12 ans

Dans les essais cliniques préalables à l'homologation, 7 461 sujets au total ont été enregistrés et le vaccin contre la varicelle, à virus vivant a été administré à 4 283 participants. Tous les sujets ont été surveillés pendant 30 jours après une dose unique de vaccin contre la varicelle, à virus vivant. En plus, la plupart des sujets ont été surveillés pendant 180 jours pour une évaluation de sécurité sur le long terme.

Les effets indésirables mentionnés dans les rapports d'essais cliniques étaient classifiés conformément à la norme de classement de l'incidence des effets indésirables du Conseil des Organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

Très fréquent	≥10 %
Fréquent	1 % à 10 %, 1 % était inclusif
Peu fréquent	0,1 % à 1 %, 0,1 % était inclusif
Rare	0,01 % à 0,11 %, 0,01 % était inclusif
Très rare	<0,01 %

Effets indésirables systémiques

Très fréquent : fièvre (13,95 %)

Peu fréquent : diarrhée, toux, nausée/vomissement, maux de tête, fatigue, réaction allergique, rhinorrhée ;

Rare : douleurs abdominales, myalgie, vertiges, purpura Henoch-Schönlein, infection des voies respiratoires supérieures, infection au virus de l'herpès ;

Effets indésirables locaux

Peu fréquent : eurythermie, douleur, enfllement, éruption cutanée, prurit ;

Rare : induration.

Effet indésirable grave

Pendant l'essai clinique, un effet indésirable grave s'est produit, il s'agissait d'un purpura Henoch-Schönlein rétabli après traitement.

Adolescents (âgés de ≥13 ans) et les adultes

Dans un essai clinique impliquant des adolescents et des adultes, un total de 2 398 sujets ont été recrutés. Deux doses de vaccin contre la varicelle, à virus vivant ont été administrées à 1 235 sujets et une dose a été administrée à 1 279 sujets. Tous les sujets ont été surveillés jusqu'à 28 jours après chaque dose. La plupart des sujets ont été surveillés jusqu'à 180 jours après la dernière dose pour une évaluation de l'innocuité à long terme.

Effets indésirables systémiques

Fréquent : fièvre, maux de tête, toux, fatigue, nausées ;

Peu fréquent : diarrhée, vomissements, myalgies, rhinorrhée, infection des voies respiratoires supérieures, bouffées vasomotrices ;

Rare : obstruction nasale, réaction allergique, somnolence, infection par le virus de l'herpès, fatigue mentale, éruption érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, prurit

Effets indésirables locaux

Fréquent : douleur, eurythermie, gonflement ;

Peu fréquent : prurit, inconfort, induration

8.2 EXPÉRIENCE POST-MARKETING DU PRODUIT CONGÉNÉRIQUE À L'ÉTRANGER

Les données supplémentaires sur l'innocuité obtenues à partir d'autres vaccins homologués contre la varicelle pendant l'utilisation après la commercialisation au pays et à l'étranger sont résumées comme suit (comme les événements sont déclarés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin) :

Troubles généraux et conditions au site d'administration : douleur, œdème facial et œdème périphérique, chaleur au site d'injection, lésions cutanées.

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie.

Troubles du sang et du système lymphatique : lymphadénopathie, diminution des plaquettes, anémie aplasique.

Infections et infestations : infection virale, infection bactérienne, infection fongique, encéphalite virale, zona et varicelle (signalée après la vaccination, causée par une souche de type sauvage).

Troubles du système nerveux/Troubles psychiatriques : mal de dents, nervosité, irritabilité, dépression, convulsion, accident vasculaire cérébral, ataxie cérébelleuse, méningite, encéphalomyélite aiguë disséminée, myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré, convulsion fébrile, paralysie de Bell, paralysie du nerf facial.

Troubles respiratoires : Pharyngite, rhinite, asthme, sinusite, pneumonie, trouble du rythme respiratoire, dyspnée, œdème laryngé.

Troubles du système immunitaire : réaction d'Arthus, réaction allergique (y compris choc anaphylactique), œdème de Quincke.

Troubles cutanés et sous-cutanés : eczéma, urticaire, éruption cutanée morbilliforme/sкарlatiniforme, éruption maculo-papuleuse, purpura thrombocytopénique, trouble des glandes sudoripares, xérodémie, abcès stérile, syndrome de Stevens-Johnson non spécifié, érythème polymorphe, éruption varicelleuse.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessus méritent toute l'attention dans l'utilisation après la commercialisation.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant peut être administré en même temps que le vaccin inactivé contre l'hépatite A (vaccin contre l'hépatite A) [voir **Études cliniques (10.3)**].

10. ÉTUDES CLINIQUES

10.1 Étude d'efficacité

L'essai clinique pivot de phase III était conduit suivant un modèle aléatoire à double insu contrôlé par placebo chez les enfants âgés de 1 à 12 ans, 5 997 sujets au total ont été assignés de manière aléatoire dans un rapport 1/1 à recevoir une dose de vaccin contre la varicelle, à virus vivant (0,5 mL) ou sous placebo pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité.

Le principal paramètre d'évaluation était basé sur la varicelle confirmée au laboratoire. La confirmation de la varicelle au laboratoire a été réalisée à l'aide du PCR ou de l'isolation du virus ou par une augmentation par 4 du taux d'anticorps de la période aiguë à la guérison chez tous les cas de diagnostic clinique de varicelle. Avant le décodage, le comité de surveillance des données et de l'innocuité a examiné toutes les données épidémiologiques et les résultats des tests en laboratoire de chaque patient atteint d'une infection au virus zoster de la varicelle (VZV) confirmée en laboratoire et a effectué la détermination finale de la varicelle.

Pendant la période de surveillance typique de six mois, 52 cas au total (six dans un groupe de vaccin et 46 dans un groupe placebo) des cas de varicelle confirmés en laboratoire étaient signalés. Dans le FAS, l'efficacité du vaccin contre la varicelle était de 87,1 % [95 % d'intervalle de confiance (IC), 69,7 % à 94,5 %]. Le nombre de cas de varicelle était identique dans le PPS(Ensemble de protocole préétabli) que celui du FAS, faisant que l'efficacité soit également à 87,1 %.

Le modèle de régression de Poisson a été utilisé pour calculer l'efficacité et la densité d'incidence de l'ensemble de la population de l'étude et de tous les groupes d'âge. Les résultats se trouvent dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 Efficacité estimée du vaccin contre la varicelle, à virus vivant confirmée en laboratoire par sous-groupe d'âge (FAS)

Groupe d'âge (Y)	Vaccin (N=2 997)			Placebo (N=3 000)			Efficacité du vaccin (95 % IC)
	Cas de varicelle	Nombre de personne-année	Incidence Densité (95 % IC)	Cas de varicelle	Nombre de personne-année	Incidence Densité (95 % IC)	
1-12	6	1 549,5	0,387 (0,174-0,862)	46	1 536,7	2,993 (2,242-3,996)	87,1 (69,7-94,5)
1-4	2	371,7	0,538 (0,135-2,161)	11	405,3	2,714 (1,503-4,901)	80,2 (10,6-95,6)
5-8	3	786,3	0,382 (0,123-1,183)	25	747,4	3,345 (2,260-4,950)	88,6 (62,2-96,6)
9-12	1	391,4	0,256 (0,036-1,814)	10	384,0	2,604 (1,401-4,840)	90,2 (23,4-98,7)

10.2 Étude d'immunogénicité

Données cliniques chez les enfants

Dans l'essai clinique pivot de phase III, le sous-groupe d'immunogénicité servait à évaluer le taux de séroconversion et la moyenne géométrique des titres (MGT) après une dose de vaccin contre la varicelle. La séroconversion a été définie par le titre post immunisation d'un rapport de 1/8 ou plus pour ceux ayant un titre post immunisation inférieur à 1/8, ou par une augmentation par 4 du taux d'anticorps chez ceux ayant un titre pré-immunisation de 1/8 ou plus.

Après la vaccination, le taux de séroconversion était de 94,27 % (95 % IC : 91,29 % à 96,46 %) et la MGT était de 1:46,48 (95 % IC : 40,69 à 53,10) dans le PPS. Tous les résultats détaillés se trouvent dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 Comparaison de la réponse immunitaire 30 jours après la vaccination au vaccin contre la varicelle, à virus vivant dans l'immunogénicité de la population du sous-groupe dans le PPS

Groupe d'âge (Y)	Number	Pré-vaccination		30 jours après la vaccination		
		SPR (1:8), % (95 % IC)	MGT (95 % IC)	SCR, % (95 % IC)	MGT (95 % IC)	GMt (95 % IC)
1-12	349	50,72 (45,34-56,08)	6,73 (5,99-7,56)	94,27 (91,29-96,46)	46,48 (40,69-53,10)	6,91 (6,36-7,51)
1-4	75	26,67 (17,11-38,14)	3,32 (2,80-3,95)	90,67 (81,71-96,16)	24,25 (20,34-28,91)	7,29 (5,95-8,94)
5-8	186	53,76 (46,32-61,09)	7,54 (6,41-8,86)	94,62 (90,34-97,39)	49,67 (40,99-60,20)	6,59 (5,93-7,33)
9-12	88	64,77 (53,86-74,66)	9,66 (7,70-12,14)	96,59 (90,36-99,29)	70,34 (53,84-91,91)	7,28 (6,12-8,66)

Abréviations : SPR : taux de séropositivité ; SCR : taux de séroconversion ; MGT : moyenne géométrique des titres ; GMt : facteur d'augmentation de la moyenne géométrique.

Données cliniques chez les adolescents et les adultes

Dans un essai clinique randomisé, à double insu et contrôlé impliquant des adolescents et des adultes, 2 doses de vaccin contre la varicelle, à virus vivant administrées à 4 à 8 semaines d'intervalle ont induit un taux de séroconversion de 79,55 % (IC à 95 % : 76,75 % à 82,16 %) chez 890 sujets 4 semaines après la deuxième dose. La MGT correspondant était de 1:162,07 (IC à 95 % : 150,08 à 175,01). Le taux de séroconversion et la MGT ont tous deux atteint les critères de non-infériorité par rapport au vaccin témoin actif (un vaccin contre la varicelle homologué en Chine). Les résultats détaillés ont été présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 Taux de séroconversion et MGT 4 semaines après la deuxième dose du vaccin contre la varicelle, à virus vivant dans différents sous-groupes d'âge (ensemble PPS)

Groupe d'âge (Y)	Group	N	Taux de séroconversion		MGT	
			Taux de séroconversion % (95% IC)	Différence (95% IC)	MGT (95% IC)	Ratio (95% IC)
≥13	Vaccin contre la varicelle à virus vivant	890	79.55 (76.75-82.16)	3,14 (-0,69-9,97)	162,07 (150,08-175,01)	1,013 (0,910-1,127)
	Vaccin de contrôle actif	903	76,41 (73,50-79,15)		160,04 (148,53-172,44)	
13-17	Vaccin contre la varicelle à virus vivant	458	82,53 (78,74-85,90)	2,62 (-2,42-7,66)	129,36 (116,29-143,91)	0,999 (0,862-1,157)
	Vaccin de contrôle actif	463	79,91 (75,97-83,47)		129,54 (117,02-143,41)	
≥18	Vaccin contre la varicelle à virus vivant	432	76,39 (72,10-80,32)	3,66 (-2,11-9,44)	205,81 (184,97-229,00)	1,030 (0,886-1,196)
	Vaccin de contrôle actif	440	72,73 (68,31-76,84)		199,91 (179,79-222,28)	

Remarque : Les critères non inférieurs sont la limite inférieure de 95 % de l'IC de différence de taux de séroconversion (vaccin contre la varicelle, à virus vivant – vaccin témoin) ≥ -5 % ; la limite inférieure de l'IC à 95 % du rapport MGT (vaccin contre la varicelle, à virus vivant – vaccin témoin) ≥ 0,67.

Les résultats de cette étude dans laquelle 2 doses de vaccin contre la varicelle, à virus vivant administrées à 10 semaines d'intervalle ont montré un taux de séroconversion de 83,22 % (IC à 95 % : 78,43 % à 87,32 %) chez 292 sujets 4 semaines après la deuxième dose. La MGT correspondante était de 1:160,38 (IC à 95 % : 140,40 à 183,20). Le taux de séroconversion et le MGT ont tous deux atteint les critères de non-infériorité par rapport au vaccin contrôle actif, dont 2 doses ont été administrées à 4 à 8 semaines d'intervalle.

10.3 Études avec d'autres vaccins

Administration concomitante avec le vaccin contre l'hépatite A

Dans le cadre d'un essai clinique randomisé et contrôlé impliquant 398 enfants âgés de 12 à 15 mois, 207 enfants ont reçu le vaccin contre la varicelle, à virus vivant et le premier vaccin contre l'hépatite A de façon concomitante (groupe d'administration concomitante) dans des points d'injection distincts et 191 sujets ont reçu les vaccins à 6 semaines d'intervalle (groupe d'administration distinct). La deuxième dose du vaccin contre l'hépatite A a été administrée 6 mois après la première dose du vaccin contre l'hépatite A dans les deux groupes. Les taux de séroconversion et les taux d'anticorps contre la varicelle et l'hépatite A dans le groupe d'administration concomitante n'étaient pas inférieurs à ceux du groupe d'administration séparée.

10.4 Sécurité

Pour les données de sécurité, veuillez consulter **[Expérience des essais cliniques (8.1)]**.

11. RÉFÉRENCES

- Hao B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2019 Aug;25 (8):1026-1031.
- Huang L, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of live attenuated varicella vaccine in 1-3 years old children: a double-blind, randomized phase III trial. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2019 Jan;15 (4):822-827.
- Huang L, et al. Immunogenicity and safety of a live-attenuated varicella vaccine in a healthy population aged 13 years and older: A randomized, double-blind, controlled study. Vaccine. 2024 Jan 12;42 (2):396-401.
- Sun D, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine co-administered with inactive hepatitis A vaccine: A phase 4, single-center, randomized, controlled trial. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19 (1):2161789.

12. MODE DE LIVRAISON/STOCKAGE ET MANIPULATION

Le vaccin contre la varicelle, à virus vivant est livré de la manière suivante :

-Pack combiné de 1 flacon de vaccin lyophilisé et 1 ampoule de diluant ;

-Pack de 40 flacons de vaccin lyophilisé fourni avec une boîte séparée de 10 ampoules de diluant.

Stockage

Pack vaccin et diluant : Stocké et transporté à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

13. DURÉE DE CONSERVATION

La période de validité du vaccin est de 24 mois.

14. SPÉCIFICATION



VACINA DA VARICELA, ATIVO

É favor ler com cuidado o folheto informativo e usar a vacina sob vigilância e orientação do médico
AVISO: NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRADERMICA, INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA

INFORMAÇÃO COMPLETA DA RECEITA

1. NOME DO PRODUTO MÉDICO

VACINA DA VARICELA, ATIVO

2. INDICAÇÕES E USO

É indicada para a imunidade ativa da prevenção da varicela em indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses.

3. DESCRIÇÃO/DESCRIÇÃO

A vacina é um preparado da estirpe Oka do vírus atenuado da varicela. A estirpe Oka foi obtida, inicialmente, de uma criança com varicela do tipo selvagem e, em seguida, inserida em culturas celulares, pulmonares, embrionárias humanas, adaptadas a, e propagadas por, culturas celulares embrionárias de cobaias e, finalmente, por culturas celulares diploides humanas (WI-38). A consequente conversão em vacina da varicela foi conduzida em célula diploide humana autoestabelecida (SV-1). A vacina da varicela, ativa, quando reconstituída, é uma solução transparente, clara, que pode variar entre sem cor e levemente opalina.

A vacina, após reconstituição da forma indicada [ver *Instruções de Reconstituição (4.2)*] é um preparado esterilizado para injeção subcutânea. Cada dose (aprox. 0,5 mL) deve conter pelo menos 3,5 lg de unidades formadoras de placa (PFU) da estirpe Oka do vírus da varicela. Cada dose também contém aproximadamente 0,228% de cloreto de sódio, 0,006% de cloreto de potássio, 0,058% de fosfato monopotássico, 0,628% hidrogênio fosfato dissódico, 5% de sacarose e 0,072% de glutamato de sódio. O produto não contém conservantes, gelatina e albumina humana.

4. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Administração por via subcutânea apenas.

4.1 DOSE RECOMENDADA E POSOLOGIA

A vacina contra a varicela deverá ser administrada como uma dose de aproximadamente 0,5 mL a partir da injeção subcutânea no aspeto exterior do antebraço (região deltoide).

Crianças (12 meses a 12 anos de idade, inclusive)

A primeira dose pode ser administrada a qualquer momento dos 12 meses aos 12 anos de idade.

Se uma segunda dose for administrada, deve ser respeitado um intervalo mínimo de 3 meses entre doses.

Adolescentes (≥13 anos de idade) e adultos

São administradas duas doses da vacina viva contra a varicela com um intervalo mínimo de 4 semanas.

O plano de imunização da vacina viva contra a varicela deve basear-se nas recomendações oficiais locais.

4.2 INSTRUÇÕES DE RECONSTITUIÇÃO

O diluente não contém conservantes ou outras substâncias anti-virais que possam desativar o vírus da vacina.

Use uma seringa esterilizada, livre de substâncias conservantes, antissépticas e tensioativas em cada reconstituição e injeção da vacina contra a varicela, porque essas substâncias poderão desativar o vírus da vacina.

Para a reconstituição da vacina, primeiro retire o volume total do diluente esterilizado fornecido para dentro de uma seringa, injete todo o diluente no frasco da vacina liofilizada e, suavemente, agite para misturar bem. Transfira todo o conteúdo para dentro da seringa e injete o volume completo (aprox. 0,5 mL) da vacina reconstituída por via subcutânea. A vacina da varicela, ativa, quando reconstituída, é uma solução transparente, clara, que pode variar entre sem cor e levemente opalina.

Produtos ou subprodutos parentéricos deverão ser visualmente inspecionados, procurando material particulado e descoloração, antes da sua administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem. Não use o produto se verificar a presença de material particulado ou se o produto se apresentar descolorido.

5. FORMAS DE DOSAGEM E CAPACIDADES

A Vacina da Varicela, Ativo é uma suspensão para injeção fornecida como um frasco de dose única de vacina liofilizada para ser reconstituída utilizando o diluente esterilizado que vem a acompanhar [ver *Instruções de Reconstituição (4.2)* e *Fornecimento, Armazenamento e Gestão (12)*]. Uma dose única após reconstituição é de aproximadamente 0,5 mL.

6. CONTRAINDICAÇÕES

6.1 REAÇÃO ALÉRGICA GRAVE

Não administrar a vacina a indivíduos com história de reação anafilática ou alérgica grave a qualquer dos ingredientes da vacina (incluindo os excipientes).

6.2 DOENÇA CONCOMITANTE

Não administrar a vacina a indivíduos que padeçam de qualquer doença aguda, doença crônica grave ou estejam num nível agudo de doença crônica ou febril.

6.3 IMUNOSSUPRESSÃO

Não administrar a vacina viva contra a varicela em pessoas com imunodeficiência ou imunocomprometimento, ou sob terapêutica imunossupressora (incluindo terapêutica com esteróides sistêmicos).

6.4 GRAVIDEZ

Não administrar a vacina viva contra a varicela em grávidas.

7. AVISOS E PRECAUÇÕES

7.1 Medidas adequadas de tratamento, incluindo injeção de epinefrina e tratamento de emergência, deverão estar disponíveis para uso imediato. Os indivíduos deverão estar sob observação durante, pelo menos, 30 minutos no local onde lhes foi administrada a vacina.

7.2 Os indivíduos com história próprio ou familiar de convulsões, doenças crônicas, epilepsia, constituição alérgica e, ainda, mulheres lactantes deverão ser vigiados pelo médico, ao ser administrada a vacina.

7.3 Verificou-se a ocorrência de reação psicogénica à injeção com agulha após a administração de uma vacina semelhante contra a varicela. É importante que sejam tomadas precauções após a administração da vacina viva contra a varicela.

7.4 A vacinação deverá ser adiada por, pelo menos, 3 meses, na sequência de administração de globulinas imunes, evitando que o efeito de imunização seja afetado.

7.5 Para outras vacinas vivas atenuadas, se não forem administradas em simultâneo, deve decorrer pelo menos um mês entre uma dose de uma vacina viva atenuada e uma dose da vacina viva contra a varicela.

7.6 Evite expor a vacina a substâncias desinfetantes, durante a sua utilização.

7.7 Evite usar a vacina, nas condições seguintes:

- Anomalias no recipiente, tais como rachas;
- Rotulo ilegível ou fora de prazo;
- Reconstituição incompleta ou turvação após reconstituição;
- Outros aspetos anormais.

7.8 Não administrar a vacina por via intradérmica, intravascular ou intramuscular.

7.9 Não administrar em simultâneo a vacina com qualquer outra, através de reconstituição ou mistura.

7.10 Para minimizar o efeito de perda de potência, administrar a vacina, imediatamente após a reconstituição. Descartar se a vacina reconstituída não for usada num espaço de 30 minutos.

7.11 Mulheres em período fértil deverão evitar engravidar durante, pelo menos, 3 meses após a administração da vacina.

7.12 A transmissão do vírus da vacina pode acontecer, ainda que raramente, mas todos os indivíduos com fragilidades a nível da saúde, em particular os que desenvolverem um prurido semelhante à varicela, 2 ou 3 semanas após a administração da vacina, deverão tentar evitar, sempre que possível, qualquer contacto próximo com mulheres grávidas (em particular se estas estiverem nos primeiros três meses de gravidez), os doentes com leucemia, suscetíveis de contrair níveis graves de varicela e indivíduos a receber terapia imunossupressora.

7.13 Evite o uso de salicilatos ou produtos que contenham salicilato durante os 6 meses após a administração da vacina.

7.14 Não congele a vacina reconstituída.

8. REAÇÕES ADVERSAS

8.1 EXPERIÊNCIAS EM ENSAIOS CLÍNICOS

As reações adversas relacionadas com a vacina, reportadas durante os ensaios clínicos encontram-se resumidas na tabela abaixo.

Crianças entre 1 e 13 anos de idade

Nos ensaios clínicos pré-licenciamento, estiveram inscritas pessoas num total de 7.461 e a vacina foi administrada a 4.283 participantes. Todos os indivíduos foram monitorizados durante mais de 30 dias após lhes ter sido ministrada um única dose da vacina. Além disso, a maior parte dos sujeitos foi monitorizada durante mais de 180 dias, numa avaliação de segurança de longo termo.

As reações adversas mencionadas nos relatórios de ensaios clínicos estão classificadas, usando a graduação padrão do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS).

Muito Comum	≥ 10%
Comum	1%-10%, 1% foi inclusivo
Incomum	0,1%-1%, 0,1% foi inclusivo
Raro	0,01%-0,1%, 0,01% foi inclusivo
Muito Raro	<0,01%

Reações sistêmicas adversas

Muito comum: febre (13,95%)

Incomum: diarreia, tosse, náuseas/vômitos, dores de cabeça, fadiga, reação alérgica, rinorreia;

Rara: dor abdominal, mialgia, tonturas, púrpura de Henoch-Schönlein, infeção do trato respiratório superior, infeção por vírus do herpes;

Reações adversas locais

Incomum: eritema, dor, inchaço, prurido

Rara: induração

Reação adversa grave

Durante o ensaio clínico, houve uma ocorrência de reação adversa grave que foi a púrpura de Henoch-Schönlein, mas com recuperação após tratamento.

Adolescentes (≥ 13 anos de idade) e adultos

No ensaio clínico que envolveu adolescentes e adultos, participaram um total de 2398 pessoas. Foram administradas duas doses da vacina viva contra a varicela a 1235 pessoas e uma dose a 1279 pessoas. Todas as pessoas foram monitorizadas durante um máximo de 28 dias após cada dose. A maioria foi monitorizada até 180 dias após a última dose para avaliação da segurança a longo prazo.

Reações adversas sistêmicas

Comuns: febre, dor de cabeça, tosse, fadiga, náuseas;

Pouco frequentes: diarreia, vômitos, tonturas, mialgia, rinorreia, infeção do trato respiratório superior, rubor facial;

Raras: obstrução nasal, reação alérgica, sonolência, infeção por vírus do herpes, fadiga mental fadiga eritematosa, erupção maculo-papular, prurido

Reações adversas locais

Comum: dor, eritema, inchaço;

Pouco frequentes: prurido, desconforto, endurecimento

8.2 EXPERIÊNCIA DE PÓS-MARKETING DE PRODUTO CONGÊNERO NO ULTRAMAR

Os dados de segurança adicionais obtidos de outras vacinas licenciadas contra a varicela durante a utilização pós-comercialização no país e no estrangeiro resumem-se, seguidamente (como os eventos são comunicados voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível prever de forma fiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à vacina).

Perturbações gerais e perturbações no local de administração: dor, edema facial e edema periférico, sensação de calor no local de injeção, lesões cutâneas;

Perturbações gastrointestinais: dispisia.

Perturbações do sistema sanguíneo e linfático: Infadonopatia, diminuição das plaquetas, anemia aplásica.

Infeções e infeções: infeção viral, infeção bacteriana, infeção fúngica, encefalite viral, herpes zoster e varicela (registada após vacinação, causada por estirpe de tipo selvagem).

Perturbações do sistema nervoso/perturbações psiquiátricas: dor de dentes, nervosismo, irritabilidade, depressão, convulsões, acidente vascular cerebral, ataxia cerebelar, meningite, encefalomielite disseminada aguda, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, convulsão febril, paralisia de Bell, paralisia do nervo facial.

Perturbações respiratórias: faringite, rinite, asma, sinusite, pneumonia, perturbação do ritmo respiratório, dispneia, edema da laringe.

Perturbações do sistema imunitário: reação alérgica, reação alérgica (incluindo choque anafilático), angioedema

Perturbações da pele e das mucosas subcutâneas: eczema, urticária, erupção cutânea morbiliforme/escarlatiforme, erupção cutânea maculo-papular, púrpura trombocitopénica, perturbação das glândulas sudoríparas, xeroderma, abscesso estéril, síndrome de Stevens-Johnson não especificado, eritema multiforme, erupção cutânea tipo varicela. As reações adversas supra mencionadas deverão ser tidas em atenção no uso de pós-marketing.

9. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

A vacina viva contra a varicela pode ser administrada em simultâneo com a vacina inativada contra a hepatite A (vacina hepA) [ver *Estudos clínicos (10.3)*].

10. ESTUDOS CLÍNICOS



10.1 Estudo da eficácia

A fase crucial III de ensaios clínicos foi realizada através do método de dupla ocultação, aleatório, controlado com placebo, com crianças dos 1 aos 12 anos de idade. Um total de 5997 indivíduos foram aleatoriamente inscritos, num rácio de 1:1, para dose da vacina da varicela (0,5 mL) ou placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e a imunogenicidade.

O dispositivo final primário foi baseado na varicela confirmada em laboratório. Essa confirmação foi conseguida usando o PCR ou isolamento do vírus ou o teste de anticorpos, aumentado 4 vezes desde a fase de doença aguda ao período de recuperação, entre todos os pacientes diagnosticados com varicela. Antes da divulgação de resultados, o Data and Safety Monitoring Board reviu todos os dados epidemiológicos e os resultados dos testes laboratoriais para cada paciente, com a confirmação laboratorial de estar infetado com o vírus da varicela-zoster (VZV) e efetuou a determinação final de varicela.

Durante o período de 6 meses de vigilância, foi reportado um total de 52 casos (seis no grupo vacinado e 46 no grupo de placebo) de contração do vírus da varicela confirmado pelo laboratório. Nos FAS a eficácia da vacina contra a varicela foi de 87,1% [95% com intervalo de confiança (CI), de 69,7% a 94,5%]. O número de casos de varicela foi o mesmo no PPS (conjunto por protocolo) que no FAS, pelo que a eficácia foi também 87,1 %.

O modelo de regressão de Poisson foi utilizado para calcular a eficácia e a densidade de incidência de toda a população do estudo e de todos os grupos etários, e os resultados são mostrados na tabela abaixo:

Tabela 1 Eficácia estimada da vacina da varicela , confrontada com a varicela confirmada no laboratório por subgrupos etários (FAS)

Grupo Etário (Y)	Vacina (N=2997)			Placebo (N=3000)			Eficácia da Vacina (95% CI)
	Casos de Varicela	Número de pessoas-ano	Densidade de Incidência (95%CI)	Casos de Varicela	Número de pessoas-ano	Densidade de Incidência (95% CI)	
1-12	6	1549,5	0,387	46	1536,7	2,993	87,1
			(0,174-0,862)			(2,242-3,996)	(69,7-94,5)
1-4	2	371,7	0,538	11	405,3	2,714	80,2
			(0,195-2,151)			(1,503-4,901)	(10,6-95,6)
5-8	3	786,3	0,382	25	747,4	3,345	88,6
			(0,123-1,183)			(2,260-4,950)	(62,2-96,6)
9-12	1	391,4	0,256	10	384,0	2,604	90,2
			(0,036-1,814)			(1,401-4,840)	(23,4-98,7)

10.2 Estudo de imunogenicidade

Dados clínicos em crianças

No ensaio clínico pivotal de fase III, o subgrupo de imunogenicidade foi criado para avaliar a taxa de seroconversão e a solução média geométrica (GMT) , após uma dose da vacina da varicela. A seroconversão foi definida por uma solução de pós-imunização de 1:8 ou mais para aqueles com solução de pré-imunização inferior a 1:8 ou solução de anticorpos 4 vezes aumentada para aqueles com solução de pré-imunização de 1:8 ou mais.

Após vacinação, a taxa de seroconversão era de 94,27% (95%CI: de 91,29% a 96,46%) e a GMT era de 1:46,48 (95%CI: de 40,69 a 53,10) no PPS e todos o resultados são apresentados em pormenor na tabela seguinte:

Tabela 2 Comparação da resposta imunitária do dia 30 para a

vacina da varicela em pacientes do subgrupo de imunogenicidade em PPS

Grupo Etário (Y)	Número	Pré-vacinação		Dia 30 após vacinação		
		SPR (1:8), % (95% CI)	GMT (95% CI)	SCR, % (95% CI)	GMT (95% CI)	GMI (95% CI)
1-12	349	50,72 (45,34-56,08)	6,73 (5,99-7,56)	94,27 (91,29-96,46)	46,48 (40,69-53,10)	6,91 (6,36-7,51)
1-4	75	26,67 (17,11-38,14)	3,32 (2,80-3,95)	90,67 (81,71-96,16)	24,25 (20,34-28,91)	7,29 (5,95-8,94)
5-8	186	53,76 (46,32-61,09)	7,54 (6,41-8,86)	94,62 (90,34-97,39)	49,67 (40,99-60,20)	6,59 (5,93-7,33)
9-12	88	64,77 (53,86-74,66)	9,66 (7,70-12,14)	96,59 (90,36-99,29)	70,34 (63,84-91,91)	7,28 (6,12-8,66)

Abreviações:

SPR: taxa de seropositividade; SCR: taxa de seroconversão; GMT: solução média geométrica; GMI: aumento do reforço da média geométrica.

Dados clínicos em adolescentes e adultos³

Nos ensaios clínicos aleatório, duplo-cego e controlado que envolveu adolescentes e adultos, foram administradas 2 doses da vacina viva contra a varicela com 4 a 8 semanas de intervalo que induziram uma taxa de seroconversão de 79,55% (IC95%: 76,75% a 82,16%) em 890 pessoas 4 semanas após a segunda dose. O GMT correspondente foi de 1:162,07 (IC95%: 150,08 a 175,01). Tanto a taxa de seroconversão como o GMT atingiram os critérios de não inferioridade quando comparados com a vacina de controlo ativo (uma vacina contra a varicela licenciada na China). Os resultados detalhados são apresentados na tabela seguinte:

Tabela 3 Taxa de seroconversão e GMT 4 semanas após a Segunda dose da

vacina viva contra a varicela em diferentes subfaixas etárias (conjunto PPS)

Faixa etária (Y)	Grupo	N	Taxa de seroconversão		GMT	
			Taxa de seroconversão % (IC95%)	Diferença (IC95%)	GMT (IC95%)	Ratio (IC95%)
≥13	Vacina viva contra a varicela	890	79,55 (76,75-82,16)	3,14 (-0,69-9,97)	162,07 (150,08-175,01)	1,013 (0,910-1,127)
	Vacina de controlo ativo	903	76,41 (73,50-79,15)		160,04 (148,53-172,44)	
13-17	Vacina viva contra a varicela	458	82,53 (78,74-85,90)	2,62 (-2,42-7,66)	129,36 (116,29-143,91)	0,999 (0,862-1,157)
	Vacina de controlo ativo	463	79,91 (75,97-83,47)		129,54 (117,02-143,41)	
≥18	Vacina viva contra a varicela	432	76,39 (72,10-80,32)	3,66 (-2,11-9,44)	205,81 (184,97-229,00)	1,030 (0,886-1,196)
	Vacina de controlo ativo	440	72,73 (68,31-76,84)		199,91 (179,79-222,28)	

Nota: os critérios de não inferioridade são o limite inferior do IC95% da diferença da taxa de seroconversão (vacina viva contra a varicela - vacina de controlo) ≥ -5%; o limite inferior do IC95% da razão GMT (vacina viva contra a varicela - vacina de controlo) ≥ 0,67.

Os resultados deste estudo, no qual foram administradas 2 doses da vacina viva contra a varicela com 10 semanas de intervalo, registaram uma taxa de seroconversão de 83,22% (IC95%: 78,43% a 87,22%) em 232 pessoas 4 semanas após a segunda dose. O GMT correspondente foi de 1:160,38 (IC95%: 140,40 a 183,20). Tanto a taxa de seroconversão como o GMT atingiram os critérios de não inferioridade quando comparados com a vacina de controlo ativo, da qual foram administradas 2 doses com 4 a 8 semanas de intervalo.

10.3 Estudos com outras vacinas

Administração simultânea com a vacina hepA⁴

Nos ensaios clínicos aleatório e controlado que envolveu 398 crianças com 12 a 15 meses de idade, 207 crianças administraram simultaneamente a vacina viva contra a varicela e a primeira dose da vacina hepA (grupo de administração concomitante) em locais de injeção separados e 191 pessoas administraram as vacinas com 6 semanas de intervalo (grupo de administração separada). A segunda dose da vacina hepA foi administrada 6 meses após a primeira dose da vacina hepA nos dois grupos. As taxas de seroconversão e os níveis de anticorpos contra a varicela e a hepatite A no grupo de administração concomitante foram todos não inferiores aos do grupo de administração separada.

10.4 Segurança

Para dados de segurança, por favor, refira a [Experiência de Estudos Clínicos (8.1)].

11. REFERÊNCIAS

- Hao B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2019 Aug;25 (8):1026-1031.
- Huang L, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of live attenuated varicella vaccine in 1-3 years old children: a double-blind, randomized phase III trial. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2019 Jan;15 (4):822-827.
- Huang L, et al. Immunogenicity and safety of a live-attenuated varicella vaccine in a healthy population aged 13 years and older: A randomized, double-blind controlled study. Vaccine. 2024 Jan 12; 42 (2):396-401.
- Sun D, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine co-administered with inactive hepatitis A vaccine: A phase 4, single-center, randomized, controlled trial. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19 (1):2161789.

12. FORNECIMENTO, ARMAZENAMENTO E GESTÃO

A vacina é fornecida nas seguintes condições:

- Embalagem combinada de 1 frasco de vacina liofilizada e 1 ampola de diluente;
- Embalagem de 40 frascos de vacina liofilizada fornecida com uma embalagem separada de 10 ampolas de diluente.

Armazenamento

Embalagem de Vacina and Diluente : armazenada e transportada a +2°C e +8°C, proteger da luz. Não congelar.

13. VALIDADE

O prazo de validade da vacina é de 24 meses.

14. ESPECIFICAÇÕES

A vacina está em consonância com as recomendações da OMS/WHO que constam na Série de Relatórios Técnicos, n.º 848, 1994

Китай был одобрен впервые в декабре 2019 года.
Дата пересмотра: декабрь 2024 г.



ВАКЦИНА ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Пожалуйста, внимательно прочитайте вкладыш и используйте вакцину под руководством врача
ВНИМАНИЕ: НЕ ВВОДИТЬ ВНУТРИКОЖНО, ВНУТРИМЫШЕЧНО ИЛИ ВНУТРИВЕННО

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

1. НАИМЕНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Вакцина против ветряной оспы.

2. ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Живая вакцина против ветряной оспы предназначена для активной иммунизации с целью профилактики ветряной оспы у лиц в возрасте 12 месяцев и старше.

3. ОПИСАНИЕ

Живая вакцина против ветряной оспы представляет собой препарат штамма «Ока» живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы. Штамм «Ока» первоначально был получен от ребенка с ветряной оспой дикого типа, затем введен в культуры эмбриональных клеток легкого человека, адаптирован и воспроизведен в культурах эмбриональных клеток морской свинки и, наконец, воспроизведен в культурах диплоидных клеток человека (WI-38). Дальнейшее пассирование вируса для вакцины против ветряной оспы проводили в самостоятельных субстратах диплоидных клеток человека (SV-1). Вакцина против ветряной оспы представляет собой рыхлый лиофилизированный препарат белого цвета. После восстановления она должна представлять собой прозрачный раствор, цвет которого может варьироваться от бесцветного до слегка молочного. Вакцина против ветряной оспы при восстановлении в соответствии с указаниями [см. Инструкции по восстановлению (4.2)], представляет собой стерильный препарат для подкожной инъекции. Каждая доза (приблизительно 0,5 мл) должна содержать не менее 3,3 lg БОЕ вируса ветряной оспы штамма «Ока». Каждая доза также содержит примерно 0,228 % хлорида натрия, 0,006 % хлорида калия, 0,058 % монофосфата калия, 0,628 % гидрофосфат додекагидрата натрия, 5 % сахарозы и 0,072 % глутамата натрия. Продукт не содержит консервантов, желатина и человеческого альбумина.

4. ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ

Только подкожное введение.

4.1 РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗИРОВКА И СХЕМА

Вакцина против ветряной оспы должна вводиться в дозе примерно 0,5 мл путем подкожной инъекции во внешнюю часть плеча (дельтовидная область).

Дети (от 12 месяцев до 12 лет включительно)

Первую дозу можно вводить в любое время в возрасте от 12 месяцев до 12 лет.

Если вводится вторая доза, между ними должно пройти не менее 3 месяцев.

Подростки (≥13 лет) и взрослые

Две дозы живой вакцины против ветряной оспы вводятся с интервалом между дозами не менее 4 недель.

График иммунизации живой вакциной против ветряной оспы должен основываться на местных официальных рекомендациях.

4.2 ИНСТРУКЦИИ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ

Разбавитель не содержит консервантов или других противовирусных веществ, которые могут инактивировать вакцинный вирус.

Используйте стерильный шприц, не содержащий консервантов, антисептиков и детергентов, для каждого восстановления и инъекции вакцины против ветряной оспы, поскольку эти вещества могут инактивировать вакцинный вирус. Чтобы восстановить вакцину, сначала наберите весь объем предоставленного стерильного разбавителя в шприц, введите весь разбавитель для вывода во флакон с лиофилизированной вакциной и осторожно встряхните, чтобы тщательно перемешать. Наберите все содержимое в шприц и введите весь объем (примерно 0,5 мл) разведенной вакцины подкожно. Вакцина против ветряной оспы при восстановлении представляет собой прозрачный раствор, цвет которого может варьироваться от бесцветного до слегка молочного. Перед введением парентерные препараты следует визуально проверить на наличие твердых частиц и изменение цвета, если это позволяют раствор и контейнер. Не используйте продукт в случае присутствия твердых частиц или изменения цвета.

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И АКТИВНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Живая вакцина против ветряной оспы представляет собой суспензию для инъекций, поставляемую в виде содержащего одну дозу флакона лиофилизированной вакцины для восстановления с использованием прилагаемого стерильного разбавителя. [см. Инструкции по восстановлению (4.2) и Способ поставки/хранение и обращение (12)]. Разовая доза после восстановления составляет примерно 0,5 мл.

6. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

6.1 ТЯЖЕЛЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Живая вакцина против ветряной оспы противопоказана лицам, имеющим в анамнезе анафилактические или тяжелые аллергические реакции на любые компоненты вакцины (включая любые вспомогательные вещества).

6.2 СОПУТСТВУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Живая вакцина против ветряной оспы противопоказана лицам с любым острым заболеванием, тяжелым хроническим заболеванием, острой стадией хронического заболевания или лихорадочным заболеванием.

6.3 ИММУНОСУПРЕССИЯ

Живая вакцина против ветряной оспы противопоказана лицам с иммунодефицитом или ослабленным иммунитетом, а также лицам, проходящим иммуносупрессивную терапию (в том числе системную стероидную терапию).

6.4 БЕРЕМЕННОСТЬ

Живая вакцина против ветряной оспы противопоказана беременным.

7. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

7.1 Должны быть доступны адекватные средства лечения, включая инъекцию эпинефрина и неотложную помощь. После введения вакцины против ветряной оспы следует наблюдать за пациентами в течение не менее 30 минут.

7.2 Лицам с историей или семейным анамнезом судорог, хронических заболеваний, эпилепсии, аллергической конституции или кормящим женщинам следует вводить вакцину под руководством врача.

7.3 Психогенная реакция на инъекцию иглы наблюдалась после введения аналогичной вакцины против ветряной оспы. После введения живой вакцины против ветряной оспы важно соблюдать меры предосторожности.

7.4 Вакцинация должна быть отложена как минимум на 3 месяца после введения иммуноглобулинов, чтобы не повлиять на иммунный эффект.

7.5 В случае введения другой живой аттенуированной вакцины, если они не вводятся одновременно, между введением дозы живой аттенуированной вакцины и дозы вакцины против ветряной оспы должно пройти не менее 1 месяца.

7.6 Избегайте контакта вакцины против ветряной оспы с дезинфицирующим средством во время использования.

7.7 Избегайте использования вакцины против ветряной оспы в следующих условиях:

- Наличие дефектов контейнера, таких как трещины;
- Неразборчивая этикетка либо истечение срока годности;
- Неполное восстановление или наличие мутности после восстановления;
- Прочие несоответствия внешнего вида.

7.8 Не вводите вакцину против ветряной оспы внутривенно, внутрисуставно или внутримышечно.

7.9 Не комбинируйте вакцину против ветряной оспы с любой другой вакциной путем одновременного или смешивания.

7.10 Чтобы свести к минимуму потерю эффективности, вводите вакцину против ветряной оспы сразу после ее восстановления. Отмените введение, если восстановленная вакцина не используется в течение 30 минут.

7.11 Женщинам фертильного возраста следует избегать беременности в течение как минимум 3 месяцев после введения вакцины против ветряной оспы.

7.12 Передача вакцинного вируса может происходить редко, но любые здоровые восприимчивые люди, особенно те, у кого через 2 или 3 недели после введения вакцины против ветряной оспы появляется похожая на ветряную оспу сыпь, должны стараться, насколько это возможно, избегать тесного контакта с беременными женщинами (в особенности, с беременными в первом триместре беременности), больными лейкоемией, предрасположенными к тяжелой форме ветряной оспы, и лицами, получающими иммуносупрессивную терапию.

7.13 Избегайте использования салicyлатов или содержащих салicyлаты продуктов в течение 6 недель после введения вакцины против ветряной оспы.

7.14 Не замораживайте разведенную вакцину.

8. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

8.1 ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ниже приводятся сведения с вакциной побочные реакции, о которых сообщалось во время клинических испытаний.

Дети в возрасте от 1 до 12 лет

В предгестационных клинических испытаниях приняли участие в общей сложности 7 461 человек, а вакцина против ветряной оспы была введена 4 283 из них. Все испытуемые находились под наблюдением в течение 30 дней после однократного введения вакцины против ветряной оспы. Кроме того, за большинством участников наблюдали до 180 дней для долгосрочной оценки безопасности.

Побочные реакции, упомянутые в ответах о клинических испытаниях, классифицируются с использованием стандартной формы классификации Совета международных организаций медицинских наук.

Очень частые	≥ 10%
Частые	1%-10%, 1% включительно
Нечастые	0,1%-1%, 0,1% включительно
Редкие	0,01%-0,1%, 0,01% включительно
Очень редкие	<0,01%

Системные побочные реакции

Очень часто: лихорадка (13,95%)

Нечасто: диарея, кашель, тошнота/рвота, головная боль, усталость, аллергическая реакция, ринорея;

Редко: боль в животе, мигалгия, головокружение, болезнь Шенлейна-Геноха, инфекция верхних дыхательных путей, герпесвирусная инфекция;

Местные побочные реакции

Нечасто: эритема, боль, отек, сыпь, зуд;

Редко: уплотнение в месте инъекции.

Тяжелая побочная реакция

Во время клинического испытания, возникла одна серьезная побочная реакция, которая представляла собой болезнь Шенлейна-Геноха, и исчезла после лечения.

Подростки (≥13 лет) и взрослые

В клинических исследованиях, проводимых на подростках и взрослых, приняли участие в общей сложности 2398 человек. Две дозы живой вакцины против ветряной оспы были введены 1235 субъектам, а одна доза - 1279 субъектам. За всеми субъектами наблюдали в течение 28 дней после каждой дозы. За большинством субъектов также наблюдали в течение 180 дней после последней дозы для оценки долгосрочной безопасности.

Системные нежелательные реакции

Часто: лихорадка, головная боль, кашель, утомляемость, тошнота;

Нечасто: диарея, рвота, головокружение, мигалгия, ринорея, инфекции верхних дыхательных путей, гиперемия лица.

Редко: заплозность, носовые, аллергические реакции, сонливость, герпес-вирусная инфекция, умственная усталость, эритематозная сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд.

Местные нежелательные реакции

Часто: боль, эритема, отек;

Нечасто: зуд, дискомфорт, уплотнение в месте инъекции.

8.2 ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЙ ОПЫТ КОНГЕНЕРИЧЕСКОГО ПРОДУКТА ЗА РУБЕЖОМ

Дополнительные данные по безопасности, полученные по результатам постмаркетингового применения других зарегистрированных вакцин против ветряной оспы в стране и за рубежом, резюмируются следующим образом (поскольку о событиях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинную связь с действием вакцины):

Общие нарушения и реакции в месте введения: боль, отек лица и периферической отек, повышение температуры в месте инъекции, поражение кожи.

Желудочно-кишечные расстройства: диспепсия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лимфаденопатия, снижение уровня тромбоцитов, апластическая анемия.

Инфекции и инвазии: вирусная инфекция, бактериальная инфекция, грибковая инфекция, вирусный энцефалит, опоясывающий герпес и ветряная оспа (зафиксирована после вакцинации, вызвана штаммом дикого типа).

Нарушения со стороны нервной системы/психические расстройства: эпилепсия, судороги, нарушения ритма дыхания, одышка, отек гортани.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакция Артюса, аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), ангионевротический отек.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема, крапивница, кореподобная/скарлатиноподобная сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, токсикоидная сыпь, мультиформная эритема, ветряноподобная сыпь.

Упомянутые выше побочные реакции следует учитывать при пострегистрационном применении.

9. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

SINOVAC



Живую вакцину против ветряной оспы можно вводить одновременно с инактивированной вакциной против гепатита А [см. клинические исследования (10.3)].

10. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

10.1 Исследование эффективности

Базовая фаза III клинического исследования была проведена методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо среди детей в возрасте 1-12 лет. В общей сложности, 5997 субъектов были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения одной дозы вакцины против ветряной оспы (0,5 мл) или плацебо для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности. Начальный пункт оценки эффективности и терапии был основан на лабораторно подтвержденной ветряной оспе. Лабораторное подтверждение ветряной оспы достигалось с помощью ПЦР или выделения вируса, либо 4-кратного нарастания титра антител от острого периода до периода выздоровления среди всех клинически диагностированных случаев ветряной оспы. Перед выводом из слепого метода Совет по мониторингу данных и безопасности рассмотрел все эпидемиологические данные и результаты лабораторных анализов для каждого пациента с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом варицелла-зостер (ВВЗ), и произвел окончательное определение ветряной оспы. В течение шестимесечного периода эпиднадзора было зарегистрировано, в общей сложности, 52 случая (шесть в группе вакцинации и 46 в группе плацебо) лабораторно подтвержденной ветряной оспы. По шкале выбора пациентов для анализа эффективность вакцины против ветряной оспы составила 87,1% [95% доверительный интервал (ДИ) от 69,7% до 94,5%]. Количество случаев ветряной оспы было таким же при выборке пациентов без нарушений протокола, как и при полной выборке пациентов для анализа, так что эффективность также составила 87,1%. Модель регрессии Пуассона использовалась для расчета эффективности и плотности заболеваемости всей испытываемой группы и всех возрастных групп, и результаты приведены в таблице ниже:

Таблица 1. Расчетная эффективность вакцины против ветряной оспы против лабораторно подтвержденной ветряной оспы по возрастным подгруппам (полная выборка пациентов для анализа)

Возрастная группа (лет)	Вакцина (N=2997)			Плацебо (N=3000)			Эффективность вакцины (95% ДИ)
	Случаи ВО	Кол-во человеко-лет	Плотность инцидентности (95% ДИ)	Случаи ВО	Кол-во человеко-лет	Плотность инцидентности (95% ДИ)	
1-12	6	1549,5	0,387 (0,174-0,862)	46	1536,7	2,993 (2,242-3,996)	87,1 (69,7-94,5)
1-4	2	371,7	0,538 (0,135-2,151)	11	405,3	2,714 (1,503-4,901)	80,2 (10,6-95,6)
5-8	3	786,3	0,382 (0,123-1,183)	25	747,4	3,345 (2,260-4,950)	88,6 (62,2-96,6)
9-12	1	391,4	0,256 (0,036-1,814)	10	384,0	2,604 (1,401-4,840)	90,2 (23,4-98,7)

10.2 Исследование иммуногенности

Данные клинических исследований на детях

В ходе базовой фазы III клинических исследований подгруппа иммуногенности должна была оценить скорость сероконверсии и средний геометрический титр после одной дозы вакцины против ветряной оспы. Сероконверсия определяли по постиммунизационному титру 1:8 или более у лиц с доиммунизационным титром менее 1:8, или по 4-кратному увеличению титра антител у лиц с доиммунизационным титром 1:8 и более. После вакцинации, уровень сероконверсии составил 94,27% (95% ДИ: от 91,29% до 96,46%), а среднее геометрическое значение титра было 1:46,48 (95% ДИ: от 40,69 до 53,10) в выборке пациентов без нарушений протокола, и все подробные результаты представлены в таблице ниже:

Таблица 2. Сравнение иммунного ответа на 30-й день после вакцинации для вакцины против ветряной оспы в подгруппе иммуногенности в выборке пациентов без нарушений протокола

Возрастная группа (лет)	Кол-во	Предварительная вакцинация		На 30 день после вакцинации	
		Индекс СГП (1-8), % (95% ДИ)	СГТ (95% ДИ)	ИСК, % (95% ДИ)	СГТ (95% ДИ)
1-12	349	50,72 (45,34-56,08)	6,73 (5,99-7,56)	94,27 (91,29-96,46)	46,48 (40,69-53,10)
1-4	75	26,67 (17,11-38,14)	3,32 (2,80-3,95)	90,67 (81,71-96,16)	24,25 (20,34-28,91)
5-8	186	53,76 (46,32-61,09)	7,54 (6,41-8,86)	94,62 (90,34-97,39)	49,67 (40,99-60,20)
9-12	88	64,77 (53,86-74,66)	9,66 (7,70-12,14)	96,59 (90,36-99,29)	70,34 (53,84-91,91)

Сокращения: СГП - серологический показатель; ИСК - индекс сероконверсии; СГТ - среднегометрический титр; СГУ - среднегометрическое кратное увеличение.

Данные клинических исследований на подростках и взрослых¹

В рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании с участием подростков и взрослых 2 дозы живой вакцины против ветряной оспы, введенные с интервалом от 4 до 8 недель, вызвали уровень сероконверсии 79,55% (95% ДИ: 76,75-82,16%) у 890 субъектов через 4 недели после введения второй дозы. Соответствующий среднегометрический титр составил 1:162,07 (95% ДИ: от 150,08 до 175,01). И уровень сероконверсии, и среднегометрический титр достигли критериев не меньшей эффективности по сравнению с вакциной активного контроля (вакцина против ветряной оспы, зарегистрированная в Китае). Подробные результаты представлены в таблице ниже:

Таблица 3. Уровень сероконверсии и среднегометрический титр через 4 недели после введения второй дозы вакцины против ветряной оспы в разных возрастных подгруппах (выборка без нарушения протокола)

Возрастная группа (лет)	Группа	К-во	Уровень сероконверсии		Среднегометрический титр	
			ИСК, % (95% ДИ)	Разница (95% ДИ)	СГТ (95% ДИ)	Индекс (95% ДИ)
≥13	Живая вакцина против ветряной оспы	890	79,55 (76,75-82,16)	3,14 (-0,69-9,97)	162,07 (150,08-175,01)	1,013 (0,910-1,127)
	Активная контрольная вакцина	903	76,41 (73,50-79,15)		160,04 (148,53-172,44)	
13-17	Живая вакцина против ветряной оспы	458	82,53 (78,74-85,90)	2,62 (-2,42-7,66)	129,36 (116,29-143,91)	0,999 (0,862-1,157)
	Активная контрольная вакцина	463	79,91 (75,97-83,47)		129,54 (117,02-143,41)	
≥18	Живая вакцина против ветряной оспы	432	76,39 (72,10-80,32)	3,66 (-2,11-9,44)	205,81 (184,97-229,00)	1,030 (0,886-1,196)
	Активная контрольная вакцина	440	72,73 (68,31-76,84)		199,91 (179,79-222,28)	

Примечание: критерием отсутствия меньшей эффективности являются нижний предел разницы в частоте сероконверсии, равный 95% ДИ (живая вакцина против ветряной оспы - контрольная вакцина) ≥ -5%; нижний предел коэффициента среднегометрического титра, равный 95% ДИ (живая вакцина против ветряной оспы - контрольная вакцина) ≥ 0,67.

Результаты этого исследования, в котором 2 дозы вакцины против ветряной оспы вводились с интервалом 10 недель, показали уровень сероконверсии 83,22% (95% ДИ: от 78,43% до 87,32%) у 292 субъектов через 4 недели после введения второй дозы. Соответствующий среднегометрический титр составил 1:160,38 (95% ДИ: от 140,40 до 183,20). Как уровень сероконверсии, так и среднегометрический титр достигли критериев отсутствия меньшей эффективности по сравнению с активной контролируемой вакциной, 2 дозы которой вводились с интервалом от 4 до 8 недель.

10.3 Исследования других вакцин

Одновременное применение с вакциной против гепатита А¹

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 398 детей в возрасте от 12 до 15 месяцев 207 детям одновременно ввели живую вакцину против ветряной оспы и первую вакцину против гепатита А (группа одновременного введения) в разные места инъекций, а 191 субъекту ввели вакцины с интервалом в 6 недель (группа раздельного введения). Вторая доза вакцины против гепатита А была введена через 6 месяцев после первой дозы в обеих группах. Показатели сероконверсии и уровни антител к ветряной оспе и гепатиту А в группе одновременного введения не уступали таковым в группе раздельного введения.

10.4 Безопасность

Для просмотра данных по технике безопасности см. [Опыт проведения клинических исследований (8.1)].

11. ССЫЛКИ

- Хао Б. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у здоровых детей в Китае: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование. Clin Microbiol Infect. 25 августа 2019 г.; 8: 1026-1031.
- Хуан Л. и др. Безопасность, иммуногенность и стабильность от партии к партии живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у детей в возрасте 1-3 лет: двойное слепое рандомизированное исследование III фазы. Humam Vaccines & Immunotherapeutics. Январь 2019 г.; 15 (4):822-827.
- Хуан Л. и др. Иммуногенность и безопасность живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у здоровых населения в возрасте 13 лет и старше: рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. Vaccine. 12 января 2024 г.; 42 (2): 396-401.
- Сан Д. и др. Иммуногенность и безопасность живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы, вводимой одновременно с неактивной вакциной против гепатита А: фаза 4, одностороннее, рандомизированное, контролируемое исследование. Hum Vaccin Immunother. 31 декабря 2023 г.; 19 (1):2161789.

12. СПОСОБ ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Вакцина против ветряной оспы поставляется следующим образом:

Комбинированная упаковка, содержит 1 флакон с лиофилизированной вакциной и 1 ампулу с растворителем.

Упаковка на 40 флаконов с лиофилизированной вакциной, отдельная упаковка с 10 ампулами растворителя.

Хранение

Упаковка вакцины и разбавителя: хранить и транспортировать при температуре от +2°C до +8°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

13. СРОК ГОДНОСТИ

Срок действия вакцины составляет 24 месяца.

14. СПЕЦИФИКАЦИЯ/ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Вакцина против ветряной оспы соответствует рекомендациям ВОЗ, приведенным в Серии технических отчетов, № 848, 1994 г., Приложение 1 Требования к вакцине против ветряной оспы (живой).

15. КОНТРОЛИРУЮЩИЙ ЭЛЕМЕНТ ДЛЯ ФЛАКОНА ВАКЦИНЫ (дополнительно)

Контролирующие элементы для флаконов вакцины (VVMs) являются частью вакцины против ветряной оспы, и представляют собой компонент Sinovac (Dalian). Цветная точка на крышке флакона - это контролирующий элемент VVM. Это точечный элемент, чувствительный ко времени и температуре, который показывает совокупное тепло, которому подвергается флакон. Он предупреждает пользователя в том случае, если воздействие тепла может привести к деградации вакцины выше допустимого уровня. Интерпретация контролирующего элемента проста. Сосредоточьтесь на центральном квадрате. Его цвет будет постепенно меняться. До тех пор, пока цвет этого квадрата остается светлее цвета кольца, вакцину можно использовать. Как только цвет центрального квадрата станет того же цвета, что и кольцо, либо темнее кольца, флакон следует выбросить.

16. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Название производителя: SINOVAC (DAL



VACUNA CONTRA LA VARICELA, VIRUS VIVOS

Lea atentamente el prospecto y utilice la vacuna bajo la supervisión del médico

ADVERTENCIA: NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRADÉRMICA, INTRAMUSCULAR O INTRAVENOSA

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos

2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos está indicada para la inmunización activa contra la varicela en individuos a partir de 12 meses de edad y mayores.

3. DESCRIPCIÓN

La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos es un preparado de la cepa Oka viva atenuada del virus varicela-zoster. La cepa Oka se obtuvo inicialmente de un niño con el virus de la varicela de tipo salvaje, luego se introdujo en cultivos de células embrionarias de pulmón humano, se adaptó y propagó en cultivos de células embrionarias de cobaya y, finalmente, en cultivos de células diploides humanas (WI-38). Se realizó un pasaje adicional del virus para la Vacuna contra la Varicela en células diploides humanas desarrolladas internamente (SV-1). La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos es una preparación liofilizada de color blanco. La vacuna reconstituida es una solución clara con una tonalidad incolora a ligeramente opalescente. La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos, cuando se reconstituye como se indica en la sección **4.2 Instrucciones de Reconstitución**, es una preparación estéril para inyección subcutánea. Cada dosis (aproximadamente 0.5 mL) contiene no menos de 3,3 lg unidades formadoras de placas (UFP) del virus de la varicela de la cepa Oka. Cada dosis también contiene aproximadamente 0.228% de cloruro de sodio, 0.006% de cloruro de potasio, 0.058% de dihidrogenofosfato de potasio, 0.628% de hidrogenofosfato de disodio, 5% de sacarosa y 0.072% de glutamato de sodio. Este producto no contiene conservantes, albúmina humana ni gelatina.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para uso subcutáneo.

Cada dosis de 0.5 mL de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos debe administrarse por inyección subcutánea en la región deltoidea.

Individuos de entre 12 meses y 12 años de edad (inclusive)

La primera dosis puede administrarse en cualquier momento entre los 12 meses y los 12 años de edad. Si es necesaria una segunda dosis, esta debe ser administrada después de un intervalo mínimo de 3 meses.

Adolescentes (a partir de los 13 años de edad) y adultos

Se administran dos dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos con un intervalo mínimo de 4 semanas.

El esquema de vacunación debe basarse en las recomendaciones oficiales locales.

4.2 INSTRUCCIONES DE RECONSTITUCIÓN

El diluyente no contiene conservantes ni otras sustancias antivirales que puedan inactivar el virus de la vacuna.

Utilice una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada reconstitución e inyección de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos, ya que éstas pueden inactivar el virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, primero extraiga todo el diluyente estéril proporcionado con una jeringa, inyéctelo en el vial de la vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar bien. Extraiga todo el contenido del vial en la jeringa e inyecte toda la vacuna reconstituida (aproximadamente 0.5 mL) por vía subcutánea. La vacuna reconstituida es una solución clara, incolora a ligeramente opalescente.

Antes de su administración, los preparados parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. En caso de que se observe cualquiera de estas anomalías, no utilice el producto.

5. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado en vial de dosis única y disolvente estéril para suspensión inyectable **[ver secciones 4.2 Instrucciones de Reconstitución y 12 Contenido del envase / Conservación]**. Después de la reconstitución, el vial contiene una dosis única de aproximadamente 0.5 mL.

6. CONTRAINDICACIONES

6.1 Reacción alérgica severa

No administre la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos a personas con antecedentes de reacción anafiláctica o reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna (incluidos los excipientes).

6.2 Enfermedades concurrentes

No administre la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos a personas con enfermedades agudas, enfermedades crónicas graves, enfermedades crónicas en fase aguda, o enfermedades que presenten fiebre.

6.3 Inmunosupresión

No administre la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos a personas inmunodeficientes, inmunocomprometidas o bajo tratamiento inmunosupresor (incluidos los esteroides sistémicos).

6.4 Embarazo

No administre la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos en mujeres embarazadas.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 Los tratamientos adecuados, como la inyección de adrenalina y los tratamientos de emergencia, deben estar inmediatamente disponibles en caso de que sucediera una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna. Los pacientes deben ser observados durante al menos 30 minutos en el establecimiento después de recibir la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos.

7.2 En individuos con antecedentes o antecedentes familiares de convulsiones, enfermedades crónicas, epilepsia, alergia, o en mujeres en periodo de lactancia, la vacuna debe administrarse bajo indicación médica.

7.3 Se han observado síncope después, o incluso antes, de la administración de otras vacunas contra la varicela como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante tomar precauciones durante la administración de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos.

7.4 La vacunación debe aplazarse al menos 3 meses después de la administración de inmunoglobulinas, para no afectar la respuesta inmune.

7.5 Si la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos no se administra concomitantemente con otras vacunas de virus vivos, deberá haber un intervalo mínimo de 1 mes entre la dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos y la dosis de la otra vacuna de virus vivos atenuados.

7.6 Evitar el contacto con desinfectantes durante el uso.

7.7 Evitar el uso de Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos bajo estas condiciones:

- Anomalías en el envase, como grietas;
- Etiqueta ilegible o con fecha caducada;
- Reconstitución incompleta o turbidez después de la reconstitución;
- Otros aspectos anormales.

7.8 No administrar la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos por vía intradérmica, intravascular o intramuscular.

7.9 No combinar la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos con ninguna otra vacuna mediante reconstitución o mezcla.

7.10 Para minimizar la pérdida de potencia, administrar la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos inmediatamente después de su reconstitución. Desechar la vacuna reconstituida si no se utiliza durante los 30 minutos siguientes a su preparación.

7.11 Las mujeres fértiles deben evitar el embarazo durante al menos 3 meses después de la administración de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos.

7.12 En raras ocasiones, es posible la transmisión del virus de la vacuna. Cualquier individuo sano susceptible con riesgo de padecer enfermedad, especialmente aquellos que desarrollen una erupción maculopapular durante los 2 o 3 semanas después de la administración de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos, deberá intentar evitar, en la medida de lo posible, un contacto estrecho con mujeres embarazadas (en particular, durante los tres primeros meses de embarazo), pacientes con leucemia susceptibles a la varicela severa, y pacientes bajo tratamiento inmunosupresor.

7.13 Evitar el uso de salicilatos o productos que contengan salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la administración de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos.

7.14 No congelar la vacuna reconstituida.

8. REACCIONES ADVERSAS

8.1 DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

A continuación, se resumen las reacciones adversas en asociación con la vacunación notificadas durante los ensayos clínicos.

Niños de 1 a 12 años de edad

En los ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización, se inscribieron un total de 7.461 individuos, entre los cuales 4.283 recibieron la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos. Todos los sujetos fueron monitorizados hasta 30 días después de la administración de una dosis única de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos. La mayoría de los sujetos fueron monitorizados hasta 180 días para la evaluación de la seguridad a largo plazo.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia utilizando el estándar del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Muy frecuente	≥ 10%
Frecuente	≥ 1% y < 10%
Poco frecuente	≥ 0.1% y < 1%
Rara	≥ 0.01% y < 0.1
Muy rara	< 0.01%

Reacciones adversas sistémicas

Muy frecuente: fiebre (13.95%)

Poco frecuente: diarrea, tos, náuseas/vómitos, cefalea, fatiga, reacción alérgica, rinorrea

Rara: dolor abdominal, mialgia, mareo, púrpura de Henoch-Schönlein, infección del tracto respiratorio superior, infección por virus herpes

Reacciones adversas locales

Poco frecuente: enrojecimiento, dolor, hinchazón, erupción, prurito

Rara: induración

Reacciones adversas graves

Ante el ensayo clínico, se produjo una reacción adversa grave: púrpura de Schönlein-Henoch; sin embargo, el paciente se recuperó después del tratamiento.

Adolescentes (a partir de 13 años) y adultos

En el ensayo clínico que incluyó a adolescentes y adultos, se inscribió a un total de 2398 sujetos. 1235 sujetos recibieron dos dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos y 1279 sujetos recibieron una sola dosis. Todos los sujetos fueron monitorizados hasta 28 días después de cada dosis. La mayoría de los sujetos fueron monitorizados hasta 180 días después de la última dosis para la evaluación de la seguridad a largo plazo.

Reacciones adversas sistémicas

Frecuente: fiebre, cefalea, tos, fatiga, náusea

Poco frecuente: diarrea, vómitos, mareo, mialgia, rinorrea, infección del tracto respiratorio superior, rubor facial

Rara: obstrucción nasal, reacción alérgica, somnolencia, infección por virus herpes, fatiga mental, erupción eritematosa, erupción maculopapular, prurito

Reacciones adversas locales

Frecuente: dolor, eritema, hinchazón

Poco frecuente: prurito, molestia, induración

8.2 VIGILANCIA POSCOMERCIALIZACION DE PRODUCTOS SIMILARES EN EL EXTRANJERO

Además de las reacciones mencionadas anteriormente, se han notificado las siguientes reacciones adversas en el seguimiento poscomercialización de otras vacunas contra la varicela, tanto en China como en el extranjero (debido a que los datos fueron informados voluntariamente por poblaciones inciertas, no se pudo evaluar con precisión la frecuencia de dichas reacciones adversas o determinar su relación con la vacunación):

Trastornos generales y en el lugar de administración: dolor, edema facial y edema periférico, calor en el lugar de inyección, lesiones cutáneas

Trastornos gastrointestinales: dispepsia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía, plaquetas disminuidas, anemia aplásica

Infecciones e infestaciones: infección viral, infección bacteriana, infección por hongos, encefalitis virica, herpes zóster y varicela (notificado después de la vacunación, causado por una cepa salvaje)

Trastornos del sistema nervioso / Trastornos psiquiátricos: dolor dental, nerviosismo, irritabilidad, depresión, convulsión, accidente cerebrovascular, ataxia cerebelosa, meningitis, encefalomyelitis diseminada aguda, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, convulsión febril, parálisis de nervio facial

Trastornos respiratorios: faringitis, rinitis, asma, sinusitis, neumonía, trastorno del ritmo respiratorio, disnea, edema laríngeo.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción de Arthus, reacción alérgica (incluyendo shock anafiláctico), angioedema.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eczema, urticaria, erupción morbiliforme/escarlatiniforme, erupción maculopapular, púrpura trombocitopénica, trastorno de las glándulas sudoríparas, xeroderma, absceso estéril, síndrome de Stevens-Johnson no especificado, eritema multiforme, erupción tipo varicela.

Se debe prestar atención a las reacciones adversas mencionadas anteriormente en el uso poscomercialización.

9. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos puede administrarse simultáneamente con la vacuna inactivada contra la hepatitis A **[Ver Ensayos clínicos (10.3)]**.

10. ENSAYOS CLÍNICOS

10.1 Evaluación de la eficacia

Se realizó un ensayo clínico pivotal de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna. Un total de 5997 niños de entre 1 a 12 años fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir una dosis única (0.5 mL) de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos o de placebo.

SINOVAC



El criterio principal de valoración se basó en los casos de varicela confirmados por laboratorio, es decir, además del diagnóstico clínico, se requiere una prueba virológica positiva (mediante PCR o aislamiento viral) y/o un aumento de 4 veces o más de los anticuerpos séricos durante la fase de recuperación en comparación con la fase aguda. Antes del desenmascaramiento, el Consejo de Supervisión de Datos y Seguridad revisó todos los datos epidemiológicos y los resultados de laboratorio de todos los casos confirmados por laboratorio y se confirmó el diagnóstico definitivo. Durante el periodo de seguimiento de seis meses, se notificaron un total de 52 casos confirmados (6 en el grupo de vacuna y 46 en el de placebo). La eficacia protectora frente a la varicela fue del 87.1% (IC del 95%: 69.7% - 94.5%) en el Conjunto de Análisis Completo (FAS, por sus siglas en inglés) y del 87.1% en el Conjunto por Protocolo (PPS, por sus siglas en inglés). Ambos conjuntos tuvieron el mismo número de casos confirmados. La eficacia y la densidad de incidencia en la población completa de investigación y en cada grupo de edad se calcularon utilizando el modelo de regresión de Poisson, y los resultados se detallan a continuación.

Tabla 1 Eficacia estimada de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos contra la varicela confirmada por laboratorio por subgrupos de edad (FAS)

Grupo de edad (Años)	Grupo Vacuna (N=2997)			Grupo Placebo (N=3000)			Eficacia de la vacuna (IC del 95%)
	Casos de varicela	Número de años-persona	Densidad de incidencia (IC del 95%)	Casos de varicela	Número de años-persona	Densidad de incidencia (IC del 95%)	
1-12	6	1549.5	0.387 (0.174-0.862)	46	1536.7	2.993 (2.242-3.996)	87.1 (69.7-94.5)
1-4	2	371.7	0.538 (0.135-2.151)	11	405.3	2.714 (1.503-4.901)	80.2 (10.6-95.6)
5-8	3	786.3	0.382 (0.123-1.183)	25	747.4	3.345 (2.260-4.950)	88.6 (62.2-96.6)
9-12	1	391.4	0.256 (0.036-1.814)	10	384.0	2.604 (1.401-4.840)	90.2 (23.4-98.7)

10.2 Evaluación de la inmunogenicidad

Datos clínicos en niños

En un ensayo clínico pivotal de fase III, se evaluaron la tasa de seroconversión y la media geométrica de los títulos (GMT) en el subgrupo de inmunogenicidad después de administrar una dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos. La seroconversión se definió como el modelo de seronegativo (<1.8) a seropositivo (>1.8) o un incremento de cuatro veces respecto a los títulos iniciales en caso de seropositividad basal. Después de la vacunación, la tasa de seroconversión fue del 94.27% (IC del 95%: 91.29% a 96.46%) y la GMT fue de 1: 46.48 (IC del 95%: 40.69 a 53.10) en el PPS. Todos los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2 Comparación de la respuesta inmune, 30 días después de administrar la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos en el subgrupo de inmunogenicidad del PPS

Grupo de edad (Años)	Número de sujetos	Antes de la vacunación		Día 30 después de la vacunación		
		SPR (1-8), % (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	SCR, % (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	GMI (IC del 95%)
1-12	349	50.72 (45.34-56.08)	6.73 (5.99-7.56)	94.27 (91.29-96.46)	46.48 (40.69-53.10)	6.91 (6.36-7.51)
1-4	75	26.67 (17.11-38.14)	3.32 (2.80-3.95)	90.67 (81.71-96.16)	24.25 (20.34-28.91)	7.29 (5.95-8.94)
5-8	186	53.76 (46.32-61.09)	7.54 (6.41-8.86)	94.62 (90.34-97.39)	49.67 (40.99-60.20)	6.59 (5.93-7.33)
9-12	88	64.77 (53.86-74.66)	9.66 (7.70-12.14)	96.59 (90.36-99.29)	70.34 (53.84-91.91)	7.28 (6.12-8.66)

Abreviaturas: SPR: tasa de seropositivos; SCR: tasa de seroconversión; GMT: media geométrica de los títulos; GMI: media geométrica del incremento.

Datos clínicos en adolescentes y adultos*

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que incluyó a adolescentes y adultos, se administraron 2 dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos con un intervalo de 4 a 8 semanas, se indujo una tasa de seroconversión del 79.55% (IC del 95%: 76.75% a 82.16%) en 890 sujetos 4 semanas después de la segunda dosis. La GMT correspondiente fue de 1:162.07 (IC 95%: 150.08 a 175.01). Tanto la tasa de seroconversión como la GMT alcanzaron los criterios de no inferioridad cuando se compararon con la vacuna de control activo (una vacuna contra la varicela comercializada en China). Los resultados detallados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3 Tasa de seroconversión y GMT 4 semanas después de la segunda dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos en diferentes subgrupos de edad (conjunto PPS)

Grupo de edad (Y)	Grupo	N	Tasa de seroconversión		GMT	Radio (IC del 95%)
			Tasa de seroconversión % (IC del 95%)	Diferencia (IC del 95%)		
≥13	Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos	890	79.55 (76.75-82.16)	3.14 (-0.69-9.97)	162.07 (150.08-175.01)	1.013 (0.910-1.127)
	Vacuna de control activo	903	76.41 (73.50-79.15)		160.04 (148.53-172.44)	
13-17	Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos	458	82.53 (78.74-85.90)	2.62 (-2.42-7.66)	129.36 (116.29-143.91)	0.999 (0.862-1.157)
	Vacuna de control activo	463	79.91 (75.97-83.47)		129.54 (117.02-143.41)	
≥18	Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos	432	76.39 (72.10-80.32)	3.66 (-2.11-9.44)	205.81 (184.97-229.00)	1.030 (0.886-1.196)
	Vacuna de control activo	440	72.73 (68.31-76.84)		199.91 (179.79-222.28)	

Nota: Los criterios de no inferioridad son los siguientes: el límite inferior del IC del 95% de la diferencia en la tasa de seroconversión (Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos - vacuna de control) debe ser > -5%; y el límite inferior del IC del 95% del cociente GMT (Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos - vacuna de control) debe ser > 0.67.

Los resultados de este estudio, en el que se administraron 2 dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos con un intervalo de 10 semanas, mostraron una tasa de seroconversión del 83.22% (IC 95%: 78.43% a 87.32%) en 292 sujetos, cuatro semanas después de la segunda dosis. La GMT correspondiente fue de 1:160.38 (IC 95%: 140.40 a 183.20). Tanto la tasa de seroconversión como la GMT cumplieron con los criterios de no inferioridad en comparación con la vacuna de control activo, que se administró en 2 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas.

10.3 Estudios de administración concomitante con otras vacunas

Administración concomitante con la vacuna contra la hepatitis A*

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado que se incluyó un total de 398 niños de entre 12 a 15 meses de edad, 207 sujetos recibieron una dosis de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos de forma concomitante con la vacuna contra la hepatitis A en distintos sitios de inyección y 191 sujetos recibieron las dos vacunas por separado con un intervalo de 6 semanas. La segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis A se administró 6 meses después de la primera dosis en ambos grupos. La tasa de seroconversión y los niveles de anticuerpos contra la varicela y la hepatitis A en la administración concomitante no fue inferior a los de la administración de ambas vacunas por separado.

Seguridad

Para los datos de seguridad, consulte **[8.1 Datos de los ensayos clínicos]**.

11. REFERENCIAS

- Hao B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2019 Aug;25 (8):1026-1031.
- Huang L, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of live attenuated varicella vaccine in 1-3 years old children: a double-blind, randomized phase III trial. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2019 Jan;15 (4):822-827.
- Huang L, et al. Immunogenicity and safety of a live-attenuated varicella vaccine in a healthy population aged 13 years and older: A randomized, double-blind, controlled study. Vaccine. 2024 Jan 12;42 (2):396-401.
- Sun D, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine co-administered with inactive hepatitis A vaccine: A phase 4, single-center, randomized, controlled trial. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19 (1):2161789.

12. CONTENIDO DEL ENVASE / CONSERVACIÓN

La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos se suministra en:

Envases de 1 vial de vacuna y 1 ampolla de diluyente.

Envases de 40 viales de vacuna y 1 caja separada con 10 ampollas de diluyente.

Almacenamiento

Envase de vacuna y diluyente: almacenar y transportar entre +2 °C y +8 °C, proteger de la luz. No congelar.

13. PERIODO DE VALIDEZ

24 meses.

14. ESPECIFICACIONES

La Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos cumple con las recomendaciones de la OMS que figuran en la Serie de Informes Técnicos N.º 848, 1994, Anexo 1 **Requisitos para la vacuna contra la varicela (virus vivos)**.

15. MONITOR DE VIAL DE VACUNA (Opcional)

El monitor de vial de vacuna 14 (MVV) forma parte de la etiqueta de la Vacuna contra la Varicela, Virus Vivos suministrada por Sinovac (Dalian). El punto de color que aparece en el tapón del vial es un MVV14. Se trata de un punto sensible al clima y a la temperatura y proporciona una indicación del calor acumulado al que se ha expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando la exposición al calor puede haber degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable. La interpretación del MVV es sencilla. Concéntrese en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Si el color del cuadrado central es más claro que el color del anillo, la vacuna puede ser utilizada. Si el color del cuadrado central es del mismo color que el anillo, o de un color más oscuro, el vial debe ser descartado.

16. FABRICANTE

Nombre del fabricante: SINOVAC (DALIAN) VACCINE TECHNOLOGY CO., LTD.