



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 5682

BUENOS AIRES, 07 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005631-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP Y DOHME ARGENTINA INC solicita la autorización de nuevos elaboradores alternativos, cambio de excipientes, cambio de las condiciones de conservación y nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VARIVAX/ VIRUS ATENUADO C VARICELA, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por el Certificado N° 46344.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que a fojas 203 y 204 a 205 de las actuaciones referenciadas en el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 5682

Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MERCK SHARP Y DOHME ARGENTINA INC los nuevos elaboradores alternativos, cambio de excipientes y cambio de las condiciones de conservación para la especialidad medicinal denominada VARIVAX/ VIRUS ATENUADO C VARICELA, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por el Certificado N° 46344. Asimismo se autorizan los nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, cuyos textos obran a fojas 124 a 126, 138 a 140, 152 a 154 para rótulos, 113 a 123, 127 a 137, 141 a 151 para prospectos e información para el paciente, desglosándose los correspondientes a fojas rotulos: 124 a 126, prospectos e información para el paciente: 113 a 123.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 3250/97 los rótulos, prospectos e información para el paciente por las fojas rotulos: 124 a 126, prospectos e información para el paciente: 113 a 123



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

5682

aprobados en el artículo 1°.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46344 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4°.-Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y el Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005631-13-1

DISPOSICION N°

5682

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5682** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46344 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP Y DOHME ARGENTINA INC, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: VARIVAX/ VIRUS ATENUADO C VARICELA

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3250/97

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-002244-97-3

DATO A AUTORIZAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
ELABORADORES DEL PRODUCTO FARMACEUTICO	MERCK & CO Inc SUMNEYTOWN PIKE, BOX 4, WEST PONT, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS	Elaboración: MERCK & CO Inc SUMNEYTOWN PIKE, BOX 4, WEST PONT, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS; MERCK MANUFACTURING DIVISION, 5325 OLD OXFORD ROAD-27712, DURHAM, NORTH CAROLINA, ESTADOS UNIDOS, Acondicionamiento secundario: MERCK SHARP & DOHME BV/MMD: WAADERWEG 39, PO 5812031 BN, 2003 PC HAARLEM, HOLANDA, Elaboración alternativa del disolvente: VETTER PHARMA-FERTGUNG GmbH & CO KG, SCHUTZENSTRASSE 87 88212 RAVENSBURG, ALEMANIA; DSM



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

5682

		PHARMACEUTICALS, INC 5900 MARTIN LUTHER KING JR HIGHWAY 27834, GREENVILLE, NORTH CAROLINA, ESTADOS UNIDOS, JUBILANT HOLLISTER LLC, 3525 NORTH REGAL STREET 99207 SPKANE, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS.
CONDICIONES DE CONSERVACION	Congelado a -15 °C o menos. El disolvente a menos de 30 °C	Almacenar a 2-8 °C hasta su vencimiento. El disolvente a menos de 30 °C
FORMULA	Fórmula por dosis de 0.5 ml reconstituída: Virus de varicela (vivo atenuado cepa OKA) 1350 UFP, Agua para inyección: c.s.p. 0.7 ml, Fosfato monobásico de potasio: 0.08 mcg/dosis, Glutamato de sodio: 0.045 mcg/dosis, Cloruro de sodio: 3.2 mcg/dosis, Gelatina 12.5 mcg/dosis, Sacarosa: 25 mcg/dosis	Fórmula por dosis de 0.5 ml reconstituída: Virus de varicela (vivo atenuado cepa OKA) 1350 UFP, Sucrosa: 18 mg, Gelatina hidrolizada: 8,9 mg, Urea: 3,6 mg, Cloruro de sodio: 2,3 mg, L-glutamato monosódico: 0.36 mg, Fosfato de sodio dibásico: 0.33 mg, Fosfato monobásico : 57 mcg, Cloruro de potasio: 57 mcg
ROTULOS, PROSPECTOS, E INFORMACION PARA PACIENTES	Disposición N° 3250/97	Rótulos, Prospectos e información para el paciente: 113 a 123, 127 a 137, 141 a 151, desglosandose rotulos: 124 a 126, prospectos e información para el paciente: 113 a 123.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP Y DOHME ARGENTINA INC, Titular del Certificado de Autorización N° 46344 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....07 AGO 2014.....

Expediente N° 1-0047-0000-005631-13-1

DISPOSICION N°

5682

U

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

5682



VARIVAX®
VACUNA CONTRA LA VARICELA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS
 Inyectable Liofilizado

INDUSTRIA NORTEAMERICANA/HOLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada 0,5 ml de vacuna reconstituida y almacenada a temperatura ambiente por 30 (treinta) minutos contiene:

Virus de varicela Oka/Merck	1350 UFP (mínimo)
Sucrosa	18 mg
Gelatina hidrolizada	8.9 mg
Urea	3.6 mg
Cloruro de Sodio.....	2.3 mg
L-glutamato monosódico	0.36 mg
Fosfato de sodio dibásico	0.33 mg
Fosfato de potasio monobásico	57 mcg
Cloruro de Potasio	57 mcg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

VARIVAX® (Vacuna contra la varicela, de virus vivos atenuados) es una preparación liofilizada de la cepa Oka/Merck de virus de la varicela vivos y atenuados.

Esta vacuna atenuada contra la varicela se presenta en forma liofilizada para reconstituir según indicaciones. Luego de reconstituida con el diluyente, es una preparación estéril para administración inyectable por vía subcutánea.

Código ATC: Otras vacunas antivirales – J07BX

INDICACIONES:

VARIVAX está indicada para la inmunización contra la varicela, desde el primer año de edad y en adelante.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

VARIVAX es una preparación liofilizada de la cepa viva atenuada de varicela Oka/Merck. El virus se obtuvo inicialmente de un niño con varicela natural, el cual fue luego introducido en cultivos de células embrionarias de pulmón humano, adaptado y propagado en cultivos de células embrionarias de conejillos de indias y, finalmente, propagado en cultivos de células de fibroblastos diploides humanos (WI-38). En Merck Research Laboratories (Laboratorios de Investigación de Merck, LIM), se realizó un pasaje adicional de los virus de la vacuna contra la varicela por cultivos de células diploides humanas (MRC-5), libres de cualquier agente extraño.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Adm. Parari

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián D. Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

5682

**PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA****No inyectar por vía intravenosa**

Los niños de 12 meses a 12 años de edad deberán recibir una sola dosis de 0.5 ml, por vía subcutánea.

Los adolescentes de 13 años de edad o mayores y los adultos, deberán recibir una dosis de 0.5 ml de vacuna administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5 ml, 4 a 8 semanas más tarde.

VARIVAX debe administrarse por vía subcutánea. El aspecto externo de la región superior del brazo (deltoides) es el sitio de preferencia para la inyección.

VARIVAX DEBE GUARDARSE REFRIGERADA a una temperatura promedio de 2 °C 8°C o menos, hasta ser reconstituida para la inyección. El diluyente podrá ser guardado separadamente a temperatura ambiente o en heladera. Para reconstituir la vacuna, primero tomar 0.7 ml del diluyente contenido dentro de la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyectar todo el diluyente contenido en la jeringa dentro del frasco vial con vacuna liofilizada y agitar suavemente para mezclar bien. Extraer todo el contenido hacia la jeringa e inyectar el volumen total (alrededor de 0.5 ml) de vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en el aspecto externo de la región superior del brazo (deltoides) o en la región anterolateral del muslo. **SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN, PARA MINIMIZAR PÉRDIDAS DE POTENCIA. DESCARTAR SI LA VACUNA RECONSTITUIDA NO ES UTILIZADA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS POSTERIORES A LA RECONSTITUCIÓN.**

No congelar la vacuna reconstituida

Precaución:

Deberá utilizarse una jeringa estéril, libre de conservadores, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX, porque dichas sustancias pueden inactivar el virus de la vacuna.

Es importante el uso de jeringas y agujas estériles separadas para cada paciente, con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un sujeto a otro.

Para reconstituir la vacuna, usar sólo el diluyente suministrado [Diluyente Estéril para vacuna de virus vivos de Merck Sharp & Dohme], dado que se halla libre de conservadores u otras sustancias anti-virales que puedan inactivar el virus de la vacuna.

Los productos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente en busca de partículas y cambios de la coloración antes de su uso, toda vez que la solución y el envase lo permitan. Una vez reconstituida, la vacuna VARIVAX es un líquido claro, incoloro a ligeramente amarillo.

Revacunación:

No se conoce aún la duración de la protección conferida por VARIVAX, no habiéndose definido tampoco la necesidad de administrar dosis de refuerzo. Sin embargo, se ha observado un refuerzo del nivel de anticuerpos en sujetos vacunados, después de exponerse a la varicela natural, así como también después de la administración de una dosis de refuerzo de VARIVAX, aplicada cuatro a seis años después de la inmunización.

En poblaciones con alto grado de vacunación, la inmunidad de algunos individuos tiende a desvanecerse por falta de exposición a la varicela natural, como resultado de cambios en la epidemiología. En la actualidad se están llevando a cabo estudios de vigilancia post-

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Néron
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío González
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



comercialización con el fin de evaluar la necesidad y el momento en que deberían aplicarse dosis de refuerzo.

La vacunación con VARIVAX (como ocurre con cualquier otra vacuna) puede no proteger todos los niños, adolescentes y adultos sanos y sensibles a la enfermedad, en quienes es aplicada.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo gelatina.
- Antecedentes de reacciones anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).
- Individuos con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas de la médula ósea o del sistema linfático.
- Individuos bajo tratamiento inmunosupresor (incluyendo altas dosis de corticoides). Sin embargo VARIVAX no está contraindicado para el uso con corticoides tópicos o inhalatorios. Los individuos tratados con drogas inmunosupresoras son más sensibles a las infecciones que los sujetos sanos. La inmunización con vacuna de virus vivos atenuados de varicela puede dar lugar a un exantema variceliforme más extenso asociado con la vacuna o a la enfermedad diseminada, en sujetos que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.
- Individuos con estados de inmunodeficiencia primarios o adquiridos, incluyendo el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección por virus de la inmunodeficiencia humana, excepto inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentaje de linfocitos T CD4 \geq 25%.
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que pueda demostrarse la competencia inmunitaria del posible receptor de la vacuna.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Cualquier enfermedad febril con fiebre $>$ 38,5 °C; Sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.
- Embarazo; hasta el momento se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. No obstante, se sabe que la varicela natural provoca daño fetal en algunas ocasiones. Si se implementa la vacunación de mujeres en edad post-puberal, deberá evitarse el embarazo durante los tres meses posteriores a la vacunación (Ver PRECAUCIONES, Embarazo).

PRECAUCIONES:

Generales

Deberá contarse con medios terapéuticos adecuados, incluyendo noradrenalina inyectable (1:1000) para ser utilizada en forma inmediata en caso de ocurrir una reacción anafilactoide.

Se desconoce aún la duración de la protección conferida por VARIVAX contra la infección por el virus de la varicela.

Transmisión

La experiencia post-marketing indica que la transmisión del virus de la vacuna ocurre raramente entre individuos sanos vacunados que desarrollaron una erupción simil-varicela e individuos sanos susceptibles en contacto. También se reportó la transmisión desde individuos sanos vacunados que no desarrollaron una erupción simil-varicela.

En consecuencia los vacunados deberán evitar el contacto estrecho con personas sensibles de alto riesgo por hasta 6 semanas.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Nerone
DIRECTOR TECNICO

Página 3 de 11
MERCK SHARP & DOHME INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO I
MATRICULA NACIONAL 15436



En circunstancias en que sea inevitable, deberá ponderarse el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna, contraponiéndolo al riesgo de transmisión del virus de la varicela natural. Individuos susceptibles de alto riesgo incluyen: Individuos inmunocomprometidos, mujeres embarazadas sin historial de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa, recién nacidos de madres sin historial de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa,

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VARIVAX en niños y adultos jóvenes portadores de infección conocida por virus de la inmunodeficiencia humana, con o sin evidencias de inmunosupresión (ver también CONTRAINDICACIONES).

El prestador de atención sanitaria deberá promover el uso seguro y eficaz de VARIVAX.

El prestador de atención sanitaria deberá preguntar al paciente, a sus padres o tutores acerca de reacciones luego de la administración previa de VARIVAX o de productos similares.

El prestador de atención sanitaria deberá obtener la historia de inmunizaciones previas del vacunado.

La vacuna VARIVAX no debe ser administrada dentro de un vaso sanguíneo.

La vacunación deberá diferirse en pacientes con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta haber evaluado el sistema inmunitario del paciente.

Deberán usarse jeringas y agujas separadas para administrar cada dosis de VARIVAX, con el fin de prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas.

Las agujas serán descartadas en forma apropiada, no debiendo ser utilizadas.

Interacciones con Otras Drogas

Ver PRECAUCIONES, General, con respecto a la administración de globulinas, salicilatos y transfusiones.

Interacciones con Otras Drogas. Uso con Otras Vacunas.

La vacunación deberá diferirse durante al menos 5 meses luego de transfusiones de sangre o plasma o de la administración de globulina inmune o globulina inmune contra el virus de varicela Zóster (VZIG).

Luego de la administración de VARIVAX, no deberá administrarse ninguna globulina inmune incluyendo la VZIG durante los dos meses posteriores a la inmunización, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deberán evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación, debido a que se han informado casos de síndrome de Reye después de utilizar salicilatos, durante la infección por varicela natural.

Los resultados de estudios clínicos indican que VARIVAX puede administrarse de forma concomitante con M-M-R II (vacuna de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis y rubeola), con DTaP (Difteria y tétanos, Pertussis acelular) y PedvaxHIB. Si VARIVAX no se administra de forma concomitante con M-M-R II se debe dejar un intervalo de 1 mes entre la administración de ambas.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad.

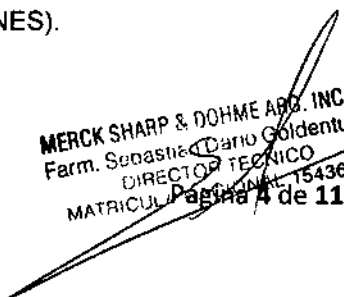
No se ha evaluado el potencial carcinogénico o mutagénico de VARIVAX ni su potencial acción sobre la fertilidad.

Embarazo

Embarazo Categoría C: No se han llevado a cabo estudios de reproducción e animales con VARIVAX. Tampoco se conoce si VARIVAX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada ni si puede afectar la capacidad reproductora. En consecuencia, la vacuna VARIVAX no debe ser administrada a mujeres embarazadas; deberá evitarse el embarazo durante los tres meses posteriores a la vacunación (ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Norone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULADO Nº 15436
Página 4 de 11

5682

No se sabe si el virus de la vacuna contra la varicela se segrega junto con la leche materna. En consecuencia y dado que muchos virus lo hacen, deberán tomarse los recaudos necesarios si se administra VARIVAX a una mujer que amamanta.

Uso pediátrico

No se dispone sobre seguridad y eficacia de VARIVAX en niños menores de un año de edad. Por lo que no se recomienda su uso en niños menores de 12 meses.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos

En los ensayos clínicos, se administró la vacuna VARIVAX (Oka/Merck) a aproximadamente 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos, en los que resultó generalmente bien tolerada.

En un ensayo doble-ciego controlado con placebo realizado en 956 niños y adolescentes sanos, 914 de los cuales tenían confirmación serológica de sensibilidad a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en proporción significativamente mayor ($p < 0.05$) en los receptores de la vacuna en relación a los sujetos que recibieron placebo, fueron el dolor y el enrojecimiento en el sitio de la inyección y erupción simil varicela.

Niños de 1 a 12 Años de Edad

En los ensayos clínicos que incluyeron 8900 niños sanos controlados durante lapsos hasta de 42 días después de la administración de una sola dosis de VARIVAX (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de la inyección o exantemas fue como sigue:

Tabla 1
Fiebre, Reacciones Locales o Exantemas (%) en Niños
0 a 42 Días Post- vacunación

Reacción	N	Post-Dosis 1	Pico de ocurrencia en Días Post- Vacunación
Fiebre $>102^{\circ}$ F ($38,9^{\circ}$ C) Oral	8824	14,7%	0-42
Molestias sitio inyección (dolor /aumento sensibilidad, edema y/o eritema, exantema, prurito, hematoma, induración, tirantez)	8913	19,3%	0-2
Exantema variceliforme (en el sitio de la inyección)	8913	3,4%	8 - 19
Media de lesiones		2	
Exantema variceliforme (generalizado)	8913	3,8%	5 - 26
Media de lesiones		5	

Además, las experiencias adversas informadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$), sin tomar en cuenta la causalidad, son en orden decreciente: enfermedad del tracto respiratorio superior, tos, irritabilidad/nerviosismo, fatiga, alteraciones del sueño, diarrea, pérdida del apetito, vómitos, otitis, eritema del pañal/de contacto, cefalea, molestias de la dentición, malestar general, dolor abdominal, otro exantema, náuseas, molestias oculares, escalofríos, linfadenopatías, mialgia, enfermedad del tracto respiratorio inferior, reacciones alérgicas (incluyendo exantema alérgico,

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Nerone

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Bando de 1.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

urticaria), torticollis, erupción provocada por el calor, artralgia, eczema/piel seca/dermatitis, constipación, prurito.

Raramente se ha informado neumonitis (<1%) en niños vacunados con VARIVAX, no se ha establecido una relación causal.

Raramente han ocurrido convulsiones febriles (<0,1%) en niños vacunados con VARIVAX, no habiéndose establecido una relación causal.

Adolescentes de 13 Años de Edad o Mayores y Adultos

En ensayos clínicos realizados en adolescentes y adultos normales, la mayoría de los cuales recibió dos dosis de VARIVAX, siendo controlados durante lapsos hasta de 42 días después de administrar ambas dosis, la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de la inyección o exantemas fue como sigue:

Tabla 2
Fiebre, Reacciones Locales o Exantemas (%) en Adolescentes y Adultos
0 a 42 Días Post- Vacunación

Reacción	Nº	Post-Dosis 1	Ocurrencia Piso en Días Post-Vacunación	Nº	Post-Dosis 2	Ocurrencia Pico en Dosis Post-Vacunación
Fiebre > 100° F (37,8° C), oral	1584	10,2%	14-27	956	9,5%	0-42
Molestias en el sitio de la inyección (aumento sensibilidad, eritema, edema, exantema, prurito, aumento temperatura, hematoma, induración, falta de sensibilidad)	1606	24,4%	0-2	955	32,5%	0-2
Exantema variceliforme (sitio de la inyección)	1606	3,1%	6-20	955	1,0%	0-6
Media de lesiones		2			2	
Exantema variceliforme (generalizado)	1606	5,5%	7-21	955	0,9%	0-23
Media de lesiones		5			5,5	

Además, las experiencias adversas informadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$), sin tomar en cuenta la causalidad, son en orden decreciente; enfermedad del tracto respiratorio superior, cefalea, fatiga, tos, mialgia, alteraciones del sueño, náuseas, malestar general, irritabilidad/nerviosismo, diarrea, torticollis, linfadenopatía, escalofríos, molestias oculares, dolor abdominal, pérdida del apetito, artralgia, otitis, prurito, vómitos, otros exantemas, constipación, enfermedad tracto intestinal inferior, reacciones alérgicas (incluyendo exantema alérgico, urticaria), exantema por contacto, pequeñas ulceraciones dolorosas/ por frío, mareo.

Tal como ocurre con cualquier otra vacuna, existe la posibilidad de que el uso amplio de VARIVAX pueda poner de manifiesto reacciones adversas no observadas durante los ensayos clínicos.

Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados, sin tomar en cuenta la causalidad desde que VARIVAX se encuentra comercializado.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Rose Nerone
 15436


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

5682



Desórdenes Generales: Anafilaxis (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados como edema angioneurótico, edema facial y periférico; Anafilaxis en individuos con o sin historial de alergias.

Desórdenes oculares: Retinitis necrotizante (reportado en individuos inmunocomprometidos)

Desórdenes gastrointestinales: Nausea, vómitos.

Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático: Anemia aplásica, trombocitopenia (incluyendo trombocitopenia púrpura ideopática).

Infecciones e infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna)

Desórdenes nerviosos y psiquiátricos: Encefalitis, accidente cerebrovascular, mielitis transversa, Síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, ataxia, convulsiones febriles y no febriles, meningitis aséptica, mareo, parestesia, irritabilidad.

Desórdenes respiratorios: Faringitis, neumonía/neumonitis.

Desórdenes de la piel: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Púrpura de Henoch-Scholein, Infección secundaria a bacterias en piel y tejido blando, incluyendo impétigo y celulitis; Herpes zoster.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez – (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas – (011) 4654-6648/4658-777

PRESENTACIÓN

VARIVAX se presenta en 1 frasco ampolla con dosis única por 0.5 ml de vacuna liofilizada y 1 caja conteniendo 10 frascos ampolla con dosis única por 0,5 ml de vacuna liofilizada; ambas presentaciones vienen acompañadas con 1 y 10 frascos de diluyente en estuche por separado.

CONSERVACIÓN

Durante su transporte la vacuna deberá ser mantenida a una temperatura de 2 °C a 8°C o menor. Antes de la reconstitución, VARIVAX tiene una vida útil de 24 meses cuando se almacena refrigerado a 2°C-8°C. La vacuna puede también conservarse congelada; Una vez que la vacuna se almacenó en heladera **LA VACUNA NO DEBE SER CONGELADA NUEVAMENTE.**

ANTES DE LA RECONSTITUCIÓN PROTEGER DE LA LUZ

DESCARTAR SI NO SE UTILIZA LUEGO DE 30 MINUTOS DE RECONSTITUIDO

El diluyente debe ser almacenado aparte a temperatura ambiente o heladera.

VARIVAX tiene un nivel de potencia mínimo de aproximadamente 1350 UFP, 30 minutos después de la reconstitución a temperatura ambiente (20-25°C).

MATENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO ÚNICAMENTE BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,

ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES

SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - A.N.M.A.T
Certificado N° 46.344**

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Goldentul– Farmacéutico.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Nerone

ANMESA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Página 7 de 11

5682



IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Av. Del Libertador 1410 – Vicente López - Prov. De Buenos Aires.

Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME,
Sumneytown Pike, West Point, PA 19486-0004 – USA.
ó
Merck Manufacturing Division
5325 Old Oxford Road – 27712 Durham, North Carolina - USA

Acondicionamiento:
Merck Sharp & Dohme BV/MMD
Waarderweg 39, P.O. 581, 2031 BN, 2003 PC Haarlem, Holanda

Elaboración alternativa del disolvente:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Schutzenstrasse 87, 88212 Ravensburg, Alemania
ó
DSM Pharmaceuticals, Inc.
5900 Martin Luther King Jr., Highway – 27834, Greenville, North Carolina, USA
ó
Jubilant Hollister LLC
3525 North Regal Street – 99207, Spokane, Washington, USA

Fecha última revisión:

CRT-S-WPC-V210-I-ref-062013

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
4308522

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436
Página 8 de 11



Información para el paciente sobre VARIVAX

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aún cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información de la parte superior del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

Que es VARIVAX?

VARIVAX [Vacuna del virus vivo de la varicela (Oka/Merck)], es una vacuna inyectable del virus vivo para ayudar a prevenir la varicela.

VARIVAX contiene los siguientes ingredientes inactivos: sucrosa, gelatina hidrolizada, urea, cloruro de sodio, L-glutamato monosódico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio monobásico y cloruro de Potasio.

VARIVAX se encuentra disponible: en 1 frasco ampolla con dosis única por 0.5 ml de vacuna liofilizada y 1 caja conteniendo 10 frascos ampolla con dosis única por 0,5 ml de vacuna liofilizada; ambas presentaciones vienen acompañadas con 1 y 10 frascos de diluyente en estuche por separado.

Porque mi doctor me prescribió VARIVAX?

Su doctor ha recomendado o administrado VARIVAX para ayudarlo a protegerse a Usted o su niño contra la varicela. La vacuna puede ser administrada a personas de 12 meses de edad o mayores. Se recomienda una segunda dosis de la vacuna para personas que son vacunadas por primera vez a los 13 años de edad o mayores y debe ser administrada de 4 a 8 semanas luego de la primera dosis.

Información para el paciente sobre la varicela

La varicela es fácilmente transmisible de una persona a otra y ocurre en millones de personas a nivel mundial cada año, más comúnmente en niños de 5 a 9 años de edad. Se difunde primariamente de persona a persona a través del aire, al estornudar o toser. Una vez que una persona se ha infectado, usualmente toma entre 2 a 3 semanas antes de que comiencen los síntomas.

Los síntomas de la varicela incluyen cefalea leve, fiebre moderada, malestar general. Estos son seguidos por una erupción de pequeñas manchas rojas y con picazón que usualmente comienzan en el pecho, estómago o espalda, pero que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. Puede haber solo unos pocos lugares o grupos de manchas, o incluso cientos de puntos que se desarrollan en los próximos 3 a 5 días. Los puntos se transformarán en ampollas transparentes llenas de líquido que luego se harán turbio, se romperán, secarán, formarán costra y sanarán, usualmente dentro de 5 a 20 días.

Aunque la varicela generalmente es una enfermedad inofensiva, puede estar asociada con complicaciones serias y/o raramente con muerte.

En niños, las complicaciones más comunes son infección bacteriana en la piel. Complicaciones menos frecuentes pero muy serias incluyen neumonía, inflamación del cerebro (encefalitis), Síndrome de Reye y muerte.

Enfermedad grave y las complicaciones más serias son más probables en adolescentes y adultos.

Que debo saber antes de la vacunación con VARIVAX?

Quien no debe ser vacunado con VARIVAX?

Cualquiera que:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Itc.
José Nerone
44067337

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Bóveda
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

- Es alérgico a cualquiera de los componentes (incluyendo gelatina y neomicina)
- Tiene algún desorden sanguíneo o cualquier tipo de cáncer que afecte su sistema inmune.
- Está tomando medicación supresora del sistema inmune.
- Tiene una deficiencia inmunológica incluyendo una como resultado de una enfermedad (como del SIDA)
- Tiene tuberculosis active no tratada
- Tiene fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ ($>101.3^{\circ}\text{F}$)
- Está embarazada (adicionalmente, el embarazo debe ser evitado durante los 3 meses siguientes a la vacunación)

Que debo contarle a mi doctor antes de la vacunación con VARIVAX?

Cuéntele a su médico sobre cualquier problema médico que tenga Usted o su hijo, y sobre cualquier alergia (especialmente a gelatina o neomicina).

Cuéntele a su médico si hay alguien que entre en contacto cercano con la persona que está siendo vacunada que cae en alguna de las siguientes categorías, ya que estos individuos pueden estar en riesgo de contagiarse varicela de la persona vacunada:

- Individuos con un sistema inmunológico debilitado
- Mujeres embarazadas que nunca tuvieron varicela
- Recién nacidos cuyas madres nunca tuvieron varicela.

Uso en niños.

VARIVAX puede ser utilizado en niños de 12 meses en adelante.

Uso en embarazo.

VARIVAX no debe ser administrado a mujeres embarazadas. Mujeres en edad fecunda deben tomar las precauciones necesarias para evitar el embarazo los 3 meses siguientes a la vacunación.

Uso en lactancia.

Cuéntele a su médico si usted está amamantando o pretende amamantar. Su médico decidirá si usted debe recibir VARIVAX.

Puede mi hijo o yo ser vacunado con VARIVAX y otras vacunas al mismo tiempo?

VARIVAX puede ser administrado al mismo tiempo con M-M-R II (vacuna de virus vivo para sarampión, paperas y rubeola), vacuna contra Influenza tipo B, difteria, tétanos y tos ferrina, Vacuna conjugada contra Influenza tipo B y Hepatitis B, Vacuna oral contra el virus de la polio, DTaP (difteria, tétanos, tos ferrina acelular), o Influenza tipo B. Si VARIVAX no se administra de forma simultánea con M-M-R II, se debe dejar un mes de intervalo entre ambas vacunas. Su médico decidirá el esquema de vacunación.

Puedo manejar u operar máquinas luego de la vacunación con VARIVAX?

No hay información que sugiera que VARIVAX afecta la capacidad de manejar u operar maquinaria.

Que debo saber sobre los ingredientes inactivos de VARIVAX?

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Administrador

Página 10 de 11 INC.
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

VARIVAX contiene gelatina y trazas de neomicina como ingredientes inactivos. Cuénteles a su médico si usted o su hijo tuvo alguna vez una reacción alérgica a estos ingredientes.

5682

Cuál es el esquema de vacunación para VARIVAX?

VARIVAX se administra de forma inyectable como sigue:

- VARIVAX se administra a personas de 12 meses de edad en adelante. La dosis es la misma para todos los casos.
- Para personas que se vacunan por primera vez a la edad de 13 años o mayor, se debe administrar una segunda dosis de 4 a 8 semanas luego de la primera dosis.

Consulte a su médico para más detalles.

Que debo hacer si olvido una dosis?

Su médico decidirá cuándo administrar la dosis olvidada.

Que efectos indeseables puede tener VARIVAX?

Cualquier vacuna puede tener efectos inesperados o indeseables, llamados efectos secundarios. Los más comunes son: quejas en el sitio de inyección tales como dolor, hinchazón, picazón y enrojecimiento. Ocasionalmente, fiebre, irritabilidad, hormigueo en la piel, herpes o una erupción similar varicela en el cuerpo o en el sitio de inyección.

Otros efectos secundarios como náusea, vómitos y varicela han sido reportados. Algunos de los eventos reportados fueron serios, incluyendo reacciones alérgicas (en individuos con o sin historial de alergias); moretones con mayor facilidad de la normal; manchas rojas o moradas, planas, cabeza de alfiler debajo de la piel; palidez severa; dificultad para caminar; desórdenes serios de la piel; e infecciones en la piel. Raramente, se han reportado inflamación en el cerebro (encefalitis), infarto (accidente cerebrovascular), inflamación de pulmón (neumonía/neumonitis) y convulsiones con o sin fiebre. La relación de estos eventos con la vacuna no ha sido establecida.

Su médico tiene un listado más completo de los efectos secundarios.

Cuénteles a su médico apropiadamente sobre cualquiera de estos o sobre cualquier otro síntoma inusual. Si la condición persiste o empeora, busque atención médica.

Como puedo aprender más sobre VARIVAX (y la condición para la cual se indica)?

No toda la información sobre esta vacuna se incluye aquí. Si tiene alguna pregunta adicional, consulte con su médico quien tiene la información de prescripción completa.

Cuando fue revisado por última vez este instructivo?

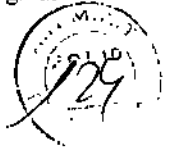
Este prospecto se revise por última vez el:

CRT-S-WPC-V210-I-ref-062013

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Anderarrn

Página 11 de 11
MERCY SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

5682

**VARIVAX®****VACUNA CONTRA LA VARICELA, DE VIRUS VIVOS ATENUADOS****Inyectable Liofilizado****INDUSTRIA NORTEAMERICANA/HOLANDESA VENTA BAJO RECETA****FORMULA:**

Cada 0,5 ml de vacuna contiene:

Virus de varicela Oka/Merck	1350 UFP (mínimo)
Sucrosa	18 mg
Gelatina hidrolizada	8.9 mg
Urea	3.6 mg
Cloruro de Sodio.....	2.3 mg
L-glutamato monosódico	0.36 mg
Fosfato de sodio dibásico	0.33 mg
Fosfato de potasio monobásico	57 mcg
Cloruro de Potasio	57 mcg

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto interno**PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA****NO INYECTAR POR VIA INTRAVENOSA****PRESENTACIÓN:**

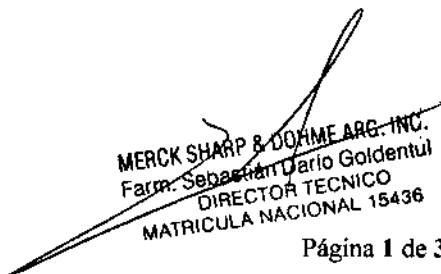
Fco-ampolla monodosis de 0,5 ml de vacuna liofilizada acompañada por 1 fco. de diluyente y 10 fcos-ampolla monodosis de 0,5 ml de vacuna liofilizada acompañados por 10 frascos de diluyente.

CONSERVACIÓN :

Durante su transporte la vacuna deberá ser mantenida a una temperatura de 2 °C a 8°C o menor.

Antes de la reconstitución, VARIVAX tiene una vida útil de 24 meses cuando se almacena refrigerado a 2°C-8°C. La vacuna puede también conservarse congelada; Una vez que la vacuna se almacenó en heladera LA VACUNA NO DEBE SER CONGELADA NUEVAMENTE.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 48872727


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

568 2



ANTES DE LA RECONSTITUCIÓN PROTEGER DE LA LUZ
DESCARTAR SI NO SE UTILIZA LUEGO DE 30 MINUTOS DE RECONSTITUIDO

El diluyente debe ser almacenado aparte a temperatura ambiente o heladera.

VARIVAX tiene un nivel de potencia mínimo de aproximadamente 1350 UFP, 30 minutos después de la reconstitución a temperatura ambiente (20-25°C).

VARIVAX tiene un nivel de potencia de 1500 UFP o más por dosis, durante al menos 18 meses en un freezer libre de escarcha, con una temperatura promedio de -15°C o menor. VARIVAX tiene un nivel de potencia mínimo de aproximadamente 1350 UFP, 30 minutos después de la reconstitución a temperatura ambiente (20-25°C).

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
A.N.M.A.T. Certificado N° 46.344

N° de partida:..... Serie N°:.....
Fecha de vencimiento:.....


DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Goldentul - Farmacéutico.


**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.**

**Fabricado en los Estados Unidos por:
MERCK SHARP & DOHME, División de MERCK & Co. Inc.
West Point, PA 19486 - USA**

**ó
Merck Manufacturing Division
5325 Old Oxford Road - 27712 Durham, North Carolina - USA**

**Acondicionamiento:
Merck Sharp & Dohme BV/MMD
Waarderweg 39, P.O. 581, 2031 BN, 2003 PC Haarlem, Holanda**


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436
Página 2 de 3

682



Elaboración alternativa del disolvente:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Schutzenstrasse 87, 88212 Ravensburg, Alemania

6


DSM Pharmaceuticals, Inc.
5900 Martin Luther King Jr., Highway – 27834, Greenville, North Carolina, USA

6

Jubilant Hollister LLC
3525 North Regal Street – 99207, Spokane, Washington, USA

CRT-S-WPC-V210-I-ref-062013


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Barro Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436