

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACÉUTICA

VARIVAX®

VACUNA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS CONTRA LA VARICELA
Polvo y disolvente para suspensión inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Después de la reconstitución, una dosis de 0,5 mL contiene:

Ingrediente activo:

Virus de la Varicela*

No menos de 1.350 UFP**

*Producida en células diploides humanas (MRC-5)

**Unidades formadoras de placas

Esta vacuna puede contener una cantidad traza de neomicina (ver secciones 3.3 y 3.4)

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p. (Ver sección 5.1)

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VARIVAX® está indicado para la vacunación contra la varicela en personas a partir de los 12 meses de edad (ver las secciones 3.2 y 4.1).

VARIVAX se puede administrar a niños a partir de los 9 meses de edad en circunstancias especiales, por ejemplo, para cumplir con los programas nacionales de vacunación o en situaciones de brote epidémicos (ver las secciones 3.2, 3.5 y 4.1).

VARIVAX también puede ser administrado a personas susceptibles que han sido expuestas a la varicela. La vacunación dentro de los 3 días posteriores a la exposición puede prevenir una infección clínicamente evidente o modificar el curso de la infección. Además, existe algunos datos que indican que la vacunación hasta 5 días después de la exposición puede modificar el curso de la infección (ver la sección 4.1).

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

El uso de VARIVAX debe estar basado en recomendaciones oficiales.

Personas menores de 9 meses de edad

VARIVAX no se debe administrar a personas menores de 9 meses.

Personas a partir de 9 meses de edad

Las personas deben recibir dos dosis de VARIVAX para asegurar la protección óptima contra la varicela (ver la sección 4.1).

- Personas entre 9 y 12 meses de edad
En los casos en los que la vacunación se inicia entre los 9 y los 12 meses, se necesita una segunda dosis que se debe administrar después de un intervalo mínimo de 3 meses (ver la sección 4.1).
- Personas entre los 12 meses hasta 12 años de edad
Para las personas entre 12 meses y 12 años de edad, debe transcurrir por lo menos un mes entre la primera y la segunda dosis (ver la sección 4.1).

Nota: las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en relación con la necesidad de una o dos dosis y el intervalo entre dosis de vacunas que contienen varicela.

Las personas entre los 12 meses y 12 años de edad con una infección asintomática del Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés) [CDC Clase-1] con un porcentaje ≥ 25 % de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad deben recibir dos dosis con un intervalo de 12 semanas.

- Personas a partir de 13 años de edad y mayores
Las personas a partir de 13 años de edad y mayores deben recibir dos dosis administradas con un intervalo de 4-8 semanas. Si el intervalo entre las dosis excede de 8 semanas, la segunda dosis deberá administrarse tan pronto como sea posible (ver la sección 4.1).

Existe información disponible sobre la eficacia protectora hasta 9 años después de la vacunación (ver la sección 4.1). Sin embargo, aún no se ha determinado la necesidad de dosis de refuerzo.

Si VARIVAX se administrara a personas seronegativas antes de un periodo de inmunosupresión planeada o posible en un futuro (como es el caso de personas en espera de un trasplante de órgano y aquellos en periodo de remisión de una enfermedad maligna), la programación de las vacunaciones debe tener en cuenta el intervalo requerido después de la segunda dosis para poder alcanzar la máxima protección (ver las secciones 3.3, 3.4 y 4.1).

No existe información sobre la eficacia protectora ni de la respuesta inmune a VARIVAX en personas seronegativas mayores de 65 años.

Método de administración

La vacuna se inyectará por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC).

Los lugares preferidos de inyección son la región anterolateral del muslo en niños pequeños y la región deltoidea en niños mayores, adolescentes y adultos.

La vacuna debe administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

NO ADMINISTRAR POR VÍA INTRAVASCULAR.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el producto: Ver la sección 5.6.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier vacuna contra la varicela o, a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 5.1 o neomicina (que puede estar presente como residuo en cantidades de traza, ver las secciones 2 y 3.4).
- Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten a los sistemas hemáticos y linfáticos.
- Personas que reciben terapia con inmunosupresores (incluidos los corticosteroides en dosis altas) (ver la sección 3.8).
- Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo, inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (AIDS, por sus siglas en inglés) o infección HIV sintomática, o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ <25 %; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20 %; niños entre 36-59 meses: CD4+ < 15 % (ver las secciones 3.4 y 3.8).
- Personas con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmunológica del receptor potencial de la vacuna.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Cualquier enfermedad con fiebre $> 38,5$ °C; sin embargo, una fiebre con temperatura inferior no es una contraindicación a la vacunación, por sí misma.
- Embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación (ver la sección 3.6).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá estar inmediatamente disponible un tratamiento médico adecuado y supervisión para el caso de que sucediera una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna.

Como para otras vacunas, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, no sólo al principio activo, sino también a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1 o neomicina (que puede estar presente como residuo en cantidades de traza (ver las secciones 2 y 3.3).

Al igual que con otras vacunas, VARIVAX no protege completamente a todos los individuos frente a la varicela adquirida de forma natural. Los ensayos clínicos sólo han valorado la eficacia desde las 6 semanas después de una dosis única en individuos sanos hasta los 12 años de edad, o desde 6 semanas después de la segunda dosis en individuos mayores (ver la sección 4.1).

Se puede considerar la vacunación en pacientes con determinadas inmunodeficiencias donde los beneficios sobrepasan a los riesgos (por ejemplo, personas con HIV asintomáticas, deficiencias de subclases de IgG, neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica, y enfermedades con déficit del complemento).

Los pacientes inmunocomprometidos que no tienen contraindicación para esta vacunación (ver la sección 3.3) pueden no responder tan bien como los individuos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos pacientes pueden adquirir varicela en caso de contacto, a pesar de la apropiada administración de la vacuna. En estos pacientes se deberá hacer un seguimiento cuidadoso de la aparición de signos de varicela.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación (ver la sección 3.5).

Transmisión

En raras ocasiones, es posible la transmisión del virus de la vacuna de la varicela (Cepa Oka/Merck) resultando en infección por varicela incluyendo la enfermedad diseminada desde individuos vacunados (que desarrollen o no una erupción tipo varicela) a contactos susceptibles a varicela incluyendo individuos sanos, así como a individuos de alto riesgo (ver la sección 3.8).

Por tanto, los receptores de la vacuna deberán intentar evitar, en la medida de lo posible, un contacto estrecho con personas susceptibles de alto riesgo hasta 6 semanas después de la vacunación.

En aquellas circunstancias en las que sea inevitable el contacto con personas de alto riesgo, antes de la vacunación se deberá valorar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de la varicela de tipo salvaje (ver la sección 3.8).

Las personas de alto riesgo susceptibles incluyen las siguientes:

- Personas inmunocomprometidas (ver la sección 3.3);
- Gestantes sin historial positivo de varicela documentado ni evidencia de laboratorio de infección previa.
- Recién nacidos de madres sin historial positivo de varicela documentado ni evidencia de laboratorio de infección previa.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".

Recomendar a los pacientes se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

VARIVAX no se debe mezclar con ninguna otra vacuna ni otro producto farmacéutico en la misma jeringa. Las demás vacunas inyectables u otros productos farmacéuticos se deben administrar en inyecciones separadas y en diferentes lugares del cuerpo.

Administración concomitante con otras vacunas

VARIVAX se ha administrado a niños pequeños al mismo tiempo, pero en un lugar de inyección diferente que la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis y rubéola, vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b, vacuna frente a la hepatitis B, vacuna frente a difteria/tétanos/tos ferina de célula entera y vacuna oral frente a la polio. No hubo evidencia de una diferencia clínicamente relevante en las respuestas inmunes a ninguno de los antígenos cuando se administraron concomitantemente con VARIVAX. Si la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) no se administra concomitantemente con la vacuna de virus vivos frente a sarampión, parotiditis y rubéola, deberá respetarse un intervalo de 1 mes entre estas dos vacunas de virus vivos.

No se ha evaluado la administración concomitante de VARIVAX y vacunas tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes (preparadas a partir de la vacuna de difteria, tétanos y tos ferina acelular [DtaP, por sus siglas en inglés]).

Se deberá posponer la vacunación al menos 5 meses tras transfusiones de sangre o plasma o la administración de inmunoglobulina inespecífica humana o de inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés).

La administración de productos derivados de la sangre que contienen anticuerpos frente al virus varicela-zóster, incluyendo VZIG u otras preparaciones de inmunoglobulinas, dentro del plazo de 1 mes tras la dosis de VARIVAX, puede reducir la respuesta inmune a la vacuna y reducir por ello su eficacia protectora. Por lo tanto, se deberá evitar la administración de cualquiera de estos productos hasta 1 mes después de la dosis de VARIVAX, a menos que se considere que es esencial.

Los receptores de la vacuna deberán evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación con VARIVAX, ya que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección con el virus de la varicela tipo salvaje (ver la sección 3.4).

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

No se han realizado estudios de reproducción en animales con VARIVAX. No se ha evaluado VARIVAX respecto a su potencial para afectar la fertilidad.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no se deben vacunar con VARIVAX.

No se han realizado estudios con VARIVAX en mujeres embarazadas.

Sin embargo, el daño fetal no ha sido documentado cuando se administran vacunas de varicela a mujeres embarazadas. Se desconoce si VARIVAX puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación. Las mujeres que estén intentando un embarazo deben ser advertidas para que lo retrasen.

Lactancia

Debido al riesgo teórico de transmisión de la cepa del virus de la vacuna desde la madre al niño, VARIVAX generalmente no se recomienda a las madres que dan de lactar (ver también la sección 3.4). Se debe evaluar de manera personalizada la vacunación de las mujeres expuestas con historial negativo de varicela, o que se sabe son seronegativas a la varicela.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, se administró una formulación congelada y otra estable en nevera de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) a aproximadamente 17,000 individuos sanos de edad ≥ 12 meses que fueron monitorizados hasta 42 días después de cada dosis. Aparentemente, no hubo un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos con el uso de VARIVAX en individuos seropositivos. El perfil de seguridad de la formulación estable en nevera de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) fue generalmente similar al perfil de seguridad de formulaciones anteriores de la vacuna.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en 956 individuos sanos de edades comprendidas entre 12 meses y 14 años, de los que 914 fueron serológicamente confirmados como susceptibles a la varicela, los únicos acontecimientos adversos detectados con una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo fueron dolor (26.7 % frente a 18.1 %), enrojecimiento en el punto de inyección (5.7 % frente a 2.4 %) y erupción de tipo varicelosa en áreas distintas del punto de inyección (2.2 % frente a 0.2 %).

En un ensayo clínico, 752 niños recibieron VARIVAX, bien por vía intramuscular o bien por vía subcutánea. El perfil general de seguridad de las dos vías de administración fue equiparable, aunque las reacciones en el lugar de inyección fueron menos frecuentes en el grupo IM (20.9 %) comparado con el grupo SC (34.3 %).

En un estudio post comercialización con la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) llevado a cabo para evaluar la seguridad a corto plazo (seguimiento de 30 o 60 días) en el que participaron aproximadamente 86,000 niños de 12 meses a 12 años de edad y 3,600 individuos de edad igual o superior a 13 años, no se notificaron acontecimientos adversos graves asociados a la vacuna.

b. Cuadro resumen de las reacciones adversas

Estudios clínicos

En los estudios clínicos donde se evaluó la causalidad (5.185 participantes), se informaron los siguientes eventos adversos en asociación temporal con la vacunación:

Los eventos adversos se ubican bajo encabezados de frecuencia utilizando la siguiente clasificación: *Muy frecuente* ($\geq 1/10$), *frecuente* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *poco frecuente* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *raro* ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)

Personas saludables entre 12 meses y 12 años (1 dosis)

Eventos adversos	Frecuencia
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	
Linfadenopatía, linfadenitis, trombocitopenia	Raro
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea, somnolencia	Poco frecuente

Apatía, agitación, hipersomnia, alteraciones de la marcha, crisis febril, temblor	Raro
<i>Trastornos oculares</i>	
Conjuntivitis	Poco frecuente
Conjuntivitis aguda, lagrimeo, edema en el párpado, irritación	Raro
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Dolor de oído	Raro
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea	Poco frecuente
Sinusitis, estornudos, congestión pulmonar, rinitis, sibilancia, bronquitis, infección respiratoria, neumonía	Raro
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Anorexia	Poco frecuente
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Infección de las vías respiratorias superiores	Frecuente
Gastroenteritis, otitis, otitis media, faringitis, varicela, exantema viral, infección viral	Poco frecuente
Infección, enfermedad similar a la gripe	Raro
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea, vómitos	Poco frecuente
Dolor abdominal, náuseas, hematoquecia, úlcera bucal	Raro
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción cutánea tipo varicelosa (media generalizada de 5 lesiones)	Frecuente
Dermatitis de contacto, eritema, prurito, urticaria	Poco frecuente
Rubefacción, vesículas, dermatitis atópica, erupción cutánea semejante a urticaria, contusiones, dermatitis, erupción farmacológica, infección cutánea	Raro
<i>Afecciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo</i>	
Dolor musculoesquelético, mialgia, rigidez	Raro
<i>Trastornos vasculares</i>	
Extravasación	Raro
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Fiebre	Muy frecuente
Eritema en el lugar de la inyección, erupción cutánea, dolor/dolor a la presión/molestias, hinchazón y erupción cutánea de tipo varicelosa (media de 2 lesiones en el lugar de inyección)	Frecuente
Astenia/fatiga, equimosis en el lugar de inyección, hematoma, induración, erupción cutánea, malestar	Poco frecuente
Eccema en el lugar de la inyección, bultos, calor, erupción cutánea semejante a urticaria, decoloración, inflamación, rigidez, edema/hinchazón, sensación de calor, calor al tacto	Raro
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Irritabilidad	Frecuente
Llanto, insomnio, trastornos del sueño	Poco frecuente

Personas saludables entre 12 meses y 12 años (2 dosis recibidas con un intervalo ≥ 3 meses)

Se notificaron los siguientes acontecimientos adversos graves asociados temporalmente con la vacunación en individuos de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años a los que se administró la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck): diarrea, crisis febril, fiebre, artritis post infecciosa, vómitos.

Las tasas de acontecimientos adversos clínicos sistémicos después de una segunda dosis de VARIVAX fueron generalmente similares o menores que aquellos observados con la primera dosis. Las tasas de reacciones en el punto de inyección (fundamentalmente eritema e hinchazón) fueron mayores después de una segunda dosis (ver sección 4.1 para descripción del estudio).

Personas saludables a partir de 13 años en adelante (la mayoría recibió 2 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas)

No se valoró la causalidad en individuos de edad igual o superior a 13 años, con la excepción de acontecimientos adversos graves.

No obstante, a lo largo de los estudios clínicos (1.648 sujetos), los siguientes acontecimientos se asociaron temporalmente con la vacunación:

Eventos adversos	Frecuencia
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción cutánea de tipo varicelosa (media generalizada de 5 lesiones)	Frecuente
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</i>	
Fiebre $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$ oral, eritema en lugar de inyección, dolor e hinchazón	Muy frecuente
Erupción cutánea en el lugar de inyección, prurito y erupción cutánea de tipo varicelosa (media de 2 lesiones en el lugar de inyección)	Frecuente
Equimosis en el lugar de inyección, hematoma, induración, entumecimiento y calor	Poco frecuente
Hiperpigmentación, rigidez	Raro

Vigilancia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han informado de manera espontánea en relación temporal a VARIVAX durante su uso posterior a la comercialización a nivel mundial:

Eventos adversos ⁺
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>
Anemia aplásica, trombocitopenia (incluida la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)), linfadenopatía
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>
Accidente cerebrovascular, convulsiones febriles y no febriles, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, parálisis de Bell, ataxia*, vértigo/mareos, parestesia, síncope
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>
Neumonitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>
Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, púrpura de Henoch-Schönlein, infecciones bacterianas secundarias de la piel y del tejido blando, incluida celulitis
<i>Infecciones e infestaciones</i>
Encefalitis*‡, faringitis, neumonía*, varicela (cepa vacunal), herpes zóster*‡, meningitis aséptica‡
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>
Irritabilidad
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>
Anafilaxia (incluido shock anafiláctico) y fenómenos relacionados como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico, anafilaxis en personas con o sin historial de alergia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>
Náuseas, vómitos

+ Debido a que estos acontecimientos se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible valorar de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia "No conocida" a estos acontecimientos adversos.

* Estos acontecimientos adversos notificados con la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) son también una consecuencia de la infección por el virus salvaje de la varicela. No existe indicio de un riesgo incrementado de estos acontecimientos adversos después de la vacunación en comparación con la enfermedad de tipo salvaje, en base a los estudios de seguimiento activo post-comercialización o informes de seguimiento pasivo post-comercialización (ver la sección 4.1).

‡ Ver la sección c.

Los casos de erupción cutánea posteriores a la vacunación en los cuales se aisló la cepa Oka/Merck fueron generalmente leves (ver la sección 4.1).

c. Descripción de algunas reacciones adversas

Casos de herpes zóster en estudios clínicos

En los ensayos clínicos se notificaron 12 casos de herpes zóster en 9.543 individuos vacunados de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años durante el seguimiento de 84.414 personas-año. Esto dio como resultado el cálculo de una incidencia de al menos 14 casos por 100.000 personas-año en comparación con 77 casos por 100,000 personas-año después de una infección con el virus salvaje de la varicela. En 1.652 individuos vacunados de edad igual o superior a 13 años, se notificaron 2 casos de herpes zóster. Los 14 casos fueron leves y no se comunicaron secuelas.

En otro ensayo clínico en individuos entre 12 meses y 12 años de edad, se notificaron dos casos de herpes zóster en el grupo que recibió una dosis de vacuna y no hubo ningún caso en el grupo de dos dosis. Estos individuos fueron monitorizados durante 10 años después de la vacunación.

Los datos del seguimiento activo en niños vacunados con la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) y monitorizados durante 14 años después de la vacunación no mostraron un aumento en la frecuencia de herpes zóster en comparación con niños con varicela previa de tipo salvaje en el periodo antes de la vacunación. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el efecto a largo plazo de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) en la incidencia del herpes zóster (ver la sección 4.1).

Complicaciones asociadas a la varicela

En individuos inmunodeprimidos e inmunocompetentes, se han notificado casos de herpes zóster y enfermedad diseminada tales como meningitis aséptica y encefalitis, como complicaciones de la varicela debido a la cepa vacunal.

Transmisión

En base a notificaciones aisladas de casos durante el seguimiento post-comercialización, existe la rara posibilidad de que el virus de la vacuna pueda transmitirse a contactos de personas vacunadas que desarrollen o no una erupción de tipo varicelosa (ver la sección 3.4).

Uso concomitante de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) con otras vacunas pediátricas

Cuando se administró la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) de manera concomitante con la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (M-M-R II) a personas entre 12 a 23 meses de edad, se informó fiebre ($\geq 38.9^{\circ}\text{C}$; equivalente oral, Días 0 a 42 posteriores a la vacunación) con una tasa de 26-40% (ver también sección 3.5).

d. Otras poblaciones especiales

Personas inmunocomprometidas (ver sección 3.3)

Se ha informado de retinitis necrotizante posterior a la comercialización en personas inmunocomprometidas.

Ancianos

En la experiencia en estudios clínicos no se han identificado diferencias en el perfil de seguridad entre los ancianos (personas ≥ 65 años) y sujetos más jóvenes.

e. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante la información de las sospechas de reacciones adversas después de la autorización de un producto farmacéutico, dado que permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto.

Se invita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de reporte local. También puede informar reacciones adversas directamente al área encargada de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.: al teléfono 411-5100 Anexo 1, y/o al correo electrónico d poc.peru@msd.com.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en este documento.

3.9 SOBREDOSIS

Se ha comunicado la administración accidental de más dosis de la recomendada de vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) (se inyectó una dosis mayor a la recomendada, o se administró más de una inyección, o el intervalo entre las inyecciones fue menor que el recomendado). En estos casos, se describieron los siguientes acontecimientos adversos: enrojecimiento en el lugar de inyección, molestias, inflamación; irritabilidad; molestias gastrointestinales (por ejemplo, hematemesis, emesis fecal, gastroenteritis con vómitos y diarrea); tos e infección viral. Ninguno de estos casos tuvo secuelas a largo plazo.

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: vacunas víricas – virus de la varicela
Código ATC: J07BK01

Evaluación de la eficacia clínica

Eficacia en personas menores de 12 meses de edad

No se ha evaluado la eficacia clínica cuando la vacunación se inicia antes de los 12 meses de edad.

Régimen de una dosis en personas saludables entre 12 meses a 12 años de edad

En ensayos clínicos combinados empleando formulaciones anteriores de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) a dosis comprendidas entre aproximadamente 1000 y 17,000 UFP, la mayoría de los sujetos que recibieron la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) y se expusieron al virus de tipo salvaje, se encontraron completamente protegidos frente a la varicela o desarrollaron una forma más leve de la enfermedad.

En particular, se evaluó la eficacia protectora de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) empezando 42 días después de la vacunación de 3 maneras diferentes:

1) en un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo, durante 2 años (N=956; eficacia del 95 al 100 %; formulación conteniendo 17.430 UFP);

2) mediante la evaluación de la protección frente a la enfermedad tras la exposición familiar a lo largo de 7 a 9 años de observación (N=259; eficacia del 81 al 88 %; formulación conteniendo 1000 – 9000 UFP);
y

3) mediante la comparación de las tasas de varicela a lo largo de 7 a 9 años en los vacunados frente a datos de control históricos desde 1972 a 1978 (N=5.404; eficacia del 83 al 94 %; formulación conteniendo 1.000-9.000 UFP).

En un grupo de 9202 individuos de edad comprendida entre los 12 meses y 12 años que recibieron una dosis de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck), se observaron 1.149 casos de infección (ocurriendo más de 6 semanas después de la vacunación) en un periodo de seguimiento de hasta 13 años. De los 1.149 casos, 20 (1,7 %) se clasificaron como graves (número de lesiones ≥ 300 y temperatura oral $\geq 37,8$ °C). Los datos mencionados, comparados con la proporción del 36 % de casos graves observados tras la infección por el virus salvaje en controles históricos no vacunados, representa una reducción relativa del 95 % en el porcentaje de casos graves observados en los vacunados que adquirieron la infección tras la vacunación.

Se ha investigado la profilaxis de la varicela mediante la vacunación hasta 3 días después de la exposición en dos pequeños estudios controlados. El primer estudio demostró que ninguno de los 17 niños desarrolló varicela después de una exposición familiar, en comparación con 19 de los 19 contactos sin vacunar. En un segundo estudio de profilaxis post exposición controlado con placebo, uno de los 10 niños en el grupo de los vacunados, frente a 12 de los 13 niños en el grupo placebo, desarrolló varicela. En un estudio no controlado en un ámbito hospitalario, 148 pacientes, de los cuales 35 eran inmunocomprometidos, recibieron una dosis de la vacuna contra la varicela de 1 a 3 días después de la exposición a la varicela y ninguno desarrolló la enfermedad.

Los datos publicados sobre la prevención de la varicela a los 4-5 días de la exposición son escasos. En un ensayo doble-ciego, se randomizaron para recibir placebo o vacuna contra la varicela 26 hermanos de niños con varicela activa. En el grupo que recibió vacuna contra la varicela, 4 de los 13 niños (30,8%) desarrollaron la enfermedad, de los cuales 3 niños fueron vacunados en los días 4-5. Sin embargo, la enfermedad fue leve (1, 2 y 50 lesiones). Por el contrario, 12 de los 13 niños (92,3%) en el grupo placebo desarrollaron la varicela típica (60 a 600 lesiones). Por lo tanto, la vacunación 4 a 5 días después de la exposición a la varicela puede modificar el curso de cualquier caso secundario de varicela.

Régimen de dos dosis en individuos sanos de 12 meses a 12 años de edad

En un estudio comparando 1 dosis (N=1.114) y 2 dosis (N=1.102) administradas con un intervalo de 3 meses, la eficacia estimada de la vacuna frente a todos los grados de gravedad de la enfermedad de la varicela durante un período de observación de 10 años fue del 94 % para 1 dosis y del 98 % para 2 dosis ($p < 0,001$). Durante el período de observación de 10 años, la tasa acumulativa de varicela fue del 7,5 % después de 1 dosis y del 2,2 % después de 2 dosis. La mayor parte de casos de varicela notificados en los receptores de 1 dosis o 2 dosis de vacuna fueron leves.

Régimen de dos dosis en individuos sanos de edad igual o superior a 13 años

Se evaluó la eficacia protectora en la exposición familiar durante un periodo de 6 a 7 años después de la administración de 2 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas en individuos de edad igual o superior a 13 años. La tasa de eficacia clínica osciló desde aproximadamente el 80 al 100 %.

Inmunogenicidad de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck)

Régimen de una dosis en individuos de 12 meses a 12 años de edad

Se ha establecido en estudios clínicos que la inmunogenicidad de la formulación estable en nevera es similar a la inmunogenicidad de formulaciones anteriores para las que se evaluó la eficacia.

Se ha demostrado que un título ≥ 5 unidades gpELISA/mL (gpELISA es un ensayo muy sensible que no está disponible comercialmente) a las 6 semanas después de la vacunación constituye una buena correlación con la protección clínica. Sin embargo, no se conoce si un título $\geq 0,6$ unidades gpELISA/mL se correlaciona con la protección a largo plazo.

Respuesta inmune humoral en individuos de 12 meses a 12 años de edad

Se observó la seroconversión (basada en un punto de corte del análisis que generalmente corresponde a $\geq 0,6$ unidades gpELISA/mL) en el 98% de los 9610 individuos susceptibles de 12 meses a 12 años de edad que recibieron dosis comprendidas entre las 1.000 y las 50.000 UFP. Se generaron títulos de anticuerpos frente a varicela ≥ 5 unidades gpELISA/mL en aproximadamente el 83% de estos individuos.

En el 93 % de los individuos vacunados de edad comprendida entre 12 y 23 meses, la administración de VARIVAX refrigerado (8000 UFP/dosis o 25.000 UFP/dosis) indujo títulos de anticuerpos frente a varicela ≥ 5 unidades gpELISA/mL 6 semanas después de la vacunación.

Respuesta inmune humoral en individuos de edad igual o superior a 13 años

En 934 individuos de edad igual o superior a 13 años, varios ensayos clínicos con la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) a dosis comprendidas entre aproximadamente 900 a 17.000 UFP, han demostrado una tasa de seroconversión (títulos de anticuerpos antivariacela $\geq 0,6$ unidades gpELISA/mL) tras 1 dosis de la vacuna comprendida entre el 73 y el 100 %. La proporción de sujetos con títulos de anticuerpos ≥ 5 unidades gpELISA/ml varió del 22 al 80 %.

Después de 2 dosis de vacuna (601 sujetos) a dosis comprendidas entre aproximadamente 900 a 9.000 UFP, la tasa de seroconversión varió del 97 al 100 % y la proporción de sujetos con títulos de anticuerpos ≥ 5 unidades gpELISA/mL varió del 76 al 98 %.

No existen datos sobre la respuesta inmune a VARIVAX en personas seronegativas al virus varicela-zóster (VZV, por sus siglas en inglés) de edad ≥ 65 años.

Inmunidad humoral de acuerdo a la vía de administración

En un estudio comparativo en 752 sujetos que recibieron VARIVAX bien por vía intramuscular o bien por vía subcutánea se demostró un perfil de inmunogenicidad similar con ambas vías de administración.

Régimen de dos dosis en individuos sanos de 12 meses a 12 años de edad

En un estudio multicéntrico, niños sanos entre 12 meses y 12 años de edad recibieron una dosis de VARIVAX o dos dosis administradas con un intervalo de 3 meses. Los resultados de inmunogenicidad se muestran en la siguiente tabla.

	VARIVAX Régimen de 1 dosis (N = 1114)	VARIVAX Régimen de 2 dosis (N = 1102)	
	6 semanas posteriores a la vacunación	6 semanas posteriores a la dosis 1	6 semanas posteriores a la dosis 2
Tasa de seroconversión	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Porcentaje con título de anticuerpos de VZV ≥ 5 unidades gpELISA/mL (tasa de seroprotección)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Media geométrica de los títulos (unidades gpELISA/mL)	12,0	12,8	141,5

Los resultados de este estudio y de otros estudios en los que una segunda dosis de vacuna se administró de 3 a 6 años después de la dosis inicial demuestran un refuerzo significativo de la respuesta de anticuerpos del virus varicela-zóster con una segunda dosis. Los niveles de anticuerpos del virus varicela-zóster después de dos dosis administradas con un intervalo de 3 a 6 años es equiparable a aquellos obtenidos cuando las dos dosis se administran con un intervalo de 3 meses. Las tasas de seroconversión fueron aproximadamente del 100 % después de la primera dosis y del 100 % después de la segunda dosis. Las tasas de seroprotección de la vacuna (≥ 5 unidades gpELISA/ml) fueron de aproximadamente el 85 % después de la primera dosis y del 100 % después de la segunda dosis y la media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) aumentó una media de unas 10 veces después de la segunda dosis (para seguridad ver sección 3.8).

Régimen de dos dosis en individuos sanos de 9 a 12 meses de edad en el momento de la primera dosis

Se llevó a cabo un ensayo clínico con la vacuna combinada de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (cepa Oka/Merck) (MMRV, por sus siglas en inglés) administrada siguiendo una pauta de 2 dosis, administradas con un intervalo de 3 meses en 1.620 sujetos sanos de 9 a 12 meses de edad en el momento de la primera dosis.

El perfil de seguridad después de las dosis 1 y 2 fue en general comparable para todas las cohortes de edad.

En el grupo completo de análisis (sujetos vacunados independientemente de su título basal de anticuerpos) se obtuvieron tasas de seroprotección del 100 % frente a varicela después de la dosis 2, sin considerar la edad de los vacunados en el momento de la primera dosis.

Las tasas de seroprotección y las medias geométricas de los títulos (GMTs) frente a varicela para el grupo completo de análisis se incluyen en la siguiente tabla.

	Vacuna contra el MMRV Dosis 1 a los 9 meses / Dosis 2 a los 12 meses (N = 527)		Vacuna contra el MMRV Dosis 1 a los 11 meses / Dosis 2 a los 14 meses (N = 480)		Vacuna contra el MMRV Dosis 1 a los 12 meses / Dosis 2 a los 15 meses (N = 466)	
	6 semanas posteriores a la dosis 1	6 semanas posteriores a la dosis 2	6 semanas posteriores a la dosis 1	6 semanas posteriores a la dosis 2	6 semanas posteriores a la dosis 1	6 semanas posteriores a la dosis 2
Tasa de seroprotección frente a varicela [CI 95 %] (título ≥ 5 unidades gpELISA/mL)	93,1 % [90,6; 95,1]	100 % [99,3; 100]	97,0 % [95,1; 98,4]	100 % [99,2; 100]	96,5 % [94,4; 98,0]	100 % [99,2; 100]
Media geométrica de los títulos [CI 95 %] (unidades gpELISA /mL)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Duración de la respuesta inmunológica

Régimen de una dosis en individuos de 12 meses a 12 años de edad

En aquellos estudios clínicos con individuos sanos de 12 meses a 12 años de edad que han sido monitorizados durante largo tiempo después de una única dosis de vacuna, el 99.1 % (3.092/3.120) presentó anticuerpos antivariçela detectables (≥0.6 unidades gpELISA/mL) a 1 año; el 99.4% (1.382/1.391) a los 2 años; el 98,7 % (1.032/1.046) a los 3 años; el 99.3 % (997/1004) a los 4 años; el 99.2 % (727/733) a los 5 años; y el 100 % (432/432) a los 6 años después de la vacunación.

Régimen de dos dosis en individuos de 12 meses a 12 años de edad

Durante 9 años de seguimiento, la media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) y el porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos de virus varicela-zóster ≥5 unidades gpELISA/mL en receptores de dos dosis fueron mayores que en los receptores de una dosis para el primer año de seguimiento y equiparables durante el periodo entero de seguimiento. La tasa acumulativa de persistencia de anticuerpos de virus varicela-zóster con ambos regímenes permaneció muy elevada en el año 9 (99.0% para el grupo de 1 dosis y 98.8 % para el grupo de 2 dosis).

Individuos de edad igual o superior a 13 años

En estudios clínicos con individuos sanos de edad igual o superior a 13 años que recibieron 2 dosis de la vacuna, el 97.9 % (568/580) presentaron anticuerpos antivariçela detectables (≥0.6 unidades gpELISA/ml) a 1 año; el 97.1 % (34/35) a los 2 años; el 100 % (144/144) a los 3 años; el 97.0 % (98/101) a los 4 años; el 97.5 % (78/80) a los 5 años; y el 100 % (45/45) a los 6 años después de la vacunación.

Se ha observado un aumento en los niveles de anticuerpos de los vacunados tras la exposición al virus salvaje de la varicela, lo que podría explicar la aparente persistencia a largo plazo de los niveles de anticuerpos después de la vacunación en esos estudios. Se desconoce la duración de la respuesta inmune tras la administración de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) en ausencia de un refuerzo con el tipo salvaje (ver sección 3.2).

Se demostró la existencia de memoria inmunológica mediante la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck) 4 a 6 años después de la primera vacunación en 419 individuos que tenían entre 1 y 17 años de edad en el momento de la primera inyección. La media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) anterior a la dosis de refuerzo era de 25.7 unidades gpELISA/mL, y se incrementó hasta 143.6 unidades gpELISA/mL aproximadamente 7-10 días después de la dosis de refuerzo.

Efectividad de la vacuna contra la varicela de virus vivos (cepa Oka/Merck)

Estudios observacionales de efectividad a largo plazo de VARIVAX

Los datos de seguimiento de dos estudios observacionales de efectividad en EE.UU. confirmaron que la vacunación generalizada frente a varicela reduce el riesgo de varicela aproximadamente en un 90 %. Además, el riesgo reducido de varicela se mantuvo a nivel poblacional durante al menos 15 años tanto en individuos vacunados como en individuos no vacunados. Los datos también sugieren que la vacunación frente a varicela puede reducir el riesgo de herpes zóster en individuos vacunados.

En el primer estudio, estudio prospectivo de cohorte a largo plazo, aproximadamente 7.600 niños vacunados en 1995 con la vacuna contra la varicela en su segundo año de vida fueron monitorizados activamente durante 14 años para estimar la incidencia de varicela y herpes zóster. Al final del estudio en 2009, se constató que el 38 % de los niños en estudio habían recibido una segunda dosis de la vacuna frente a varicela. Es importante mencionar que en 2006 se recomendó una segunda dosis de vacuna frente a varicela en EE.UU. Durante el seguimiento completo, la incidencia de varicela fue aproximadamente 10 veces más baja entre los niños vacunados que entre los niños de la misma edad en el periodo anterior a la vacunación (la efectividad estimada de la vacuna en el periodo que duró el estudio fue de entre un 73 % y 90 %). En relación al herpes zóster, durante el periodo de seguimiento se produjeron menos casos de herpes zóster entre los vacunados frente a varicela que los esperados de acuerdo con la tasa de herpes zóster en niños de la misma edad que tuvieron varicela previa de tipo salvaje durante el periodo antes de la vacunación (riesgo relativo = 0.61, IC 95 % 0,43 – 0,89). Los casos de recaída de varicela y de herpes zóster en vacunados fueron, en general, leves.

En un segundo estudio de vigilancia a largo plazo, se realizaron cinco estudios transversales sobre la incidencia de varicela, cada uno de una muestra aleatoria de aproximadamente 8.000 niños y adolescentes de 5 a 19 años de edad, durante 15 años, desde 1995 (periodo prevacunacional) hasta 2009. Los resultados mostraron en conjunto un descenso gradual de las tasas de varicela de entre un 90 % a un 95 % (aproximadamente de 10 a 20 veces) desde 1995 a 2009 en todos los grupos de edad, tanto en niños y adolescentes vacunados como en no vacunados. Además, se observó un descenso de aproximadamente un 90 % (aproximadamente 10 veces) en las tasas de hospitalización por varicela en todos los grupos de edad.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas.

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

No se han desarrollado estudios preclínicos tradicionales de seguridad, pero no existen aspectos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica más allá de los datos incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: Sacarosa, gelatina hidrolizada, urea, cloruro de sodio, L-glutamato monosódico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio monobásico y cloruro de potasio.
Diluyente: Agua para inyección.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

La vacuna no se debe mezclar con otros productos farmacéuticos.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en un refrigerador a una temperatura de 2°C a 8°C. No congelar.
Mantener el vial en la caja externa para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución, la vacuna se debe utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado que la estabilidad en uso es de 30 minutos entre 20°C y 25°C.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón conteniendo 1 blíster con un vial de vidrio tipo I incoloro con polvo, 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con diluyente x 0,75 mL y 2 agujas (25Gx5/8" y 25Gx1").

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ADMINISTRACIÓN Y ELIMINACIÓN FINAL

Antes de la reconstitución, el vial contiene un polvo blanco a blanquecino y la jeringa prellenada contiene un disolvente líquido transparente e incoloro. La vacuna reconstituida es un líquido transparente, de incoloro a amarillo pálido.

Evitar el contacto con desinfectantes.

Para reconstituir la vacuna, sólo se debe utilizar el diluyente provisto en la jeringa.

Es importante la utilización de una nueva jeringa y aguja estériles para cada individuo con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Se debe utilizar una aguja para reconstitución y otra aguja distinta para la inyección.

Instrucciones para la preparación de la vacuna

Para colocar la aguja, se debe colocar firmemente en el extremo de la jeringa y asegurarla mediante un cuarto de giro (90°).

Inyectar el contenido completo de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para mezclar completamente.

Se deberá inspeccionar visualmente la vacuna reconstituida para detectar cualquier partícula extraña y/o variación en su apariencia física. La vacuna no se debe utilizar si se detecta cualquier partícula extraña o si la apariencia no es un líquido transparente, de incoloro a amarillo pálido después de la reconstitución.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. Desechar la vacuna reconstituida si no se utiliza durante los 30 minutos siguientes a su preparación.

No congelar la vacuna reconstituida.

Extraer el contenido completo del vial en una jeringa, cambiar la aguja e inyectar la vacuna por vía subcutánea o intramuscular.

Todo material médico no utilizado o desperdicio debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 12/2023

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados.