

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

VARIVAX®

Vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados

Polvo liofilizado para solución inyectable – Vía IM/SC

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida y almacenada a temperatura ambiente por 30 (treinta) minutos contiene: **Virus de varicela (vivo atenuado cepa Oka/Merck) no menos de 1350 UFP**. Excipientes: Sacrosa 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.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Polvo blanco o blanquecino y disolvente líquido incoloro y transparente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: J07BK01

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas víricas. Virus de la varicela

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VARIVAX está indicada para la inmunización contra la varicela, desde los 12 meses de edad (ver secciones Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacodinámicas).

VARIVAX se puede administrar a niños a partir de 9 meses de edad bajo circunstancias especiales, como para cumplir con los calendarios nacionales de vacunación o en situaciones de brote epidémico (ver secciones Posología y Forma de Administración, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas).

VARIVAX también se puede administrar a individuos susceptibles que han estado expuestos a varicela. La vacunación dentro de los 3 días posteriores a la exposición puede prevenir una infección clínicamente aparente o modificar el curso de la infección. Existe evidencia que avala que la vacunación hasta 5 días después de la exposición puede modificar el curso de la infección (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Evaluación de la eficacia clínica

Eficacia en individuos 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 individuos sanos de 12 meses a 12 años de edad

En ensayos clínicos combinados empleando formulaciones anteriores de la vacuna antivariélica de virus vivos (cepa Oka/Merck) a dosis comprendidas entre aproximadamente 1.000 y 17.000 UFP, la mayoría de los sujetos que recibieron la vacuna antivariélica 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 antivariélica 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 1.000 – 9.000 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 9.202 individuos de edad comprendida entre los 12 meses y 12 años que recibieron una dosis de la vacuna antivariélica 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 antivariélica 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-cego, se randomizaron para recibir placebo o vacuna antivariélica 26 hermanos de niños con varicela activa. En el grupo que recibió vacuna antivariélica, 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 entre el 80 al 100% aproximadamente.

Inmunogenicidad de la vacuna antivariola 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 heladera 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 9.610 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 (8.000 UFP/dosis ó 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 antivariola 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 antivariola $\geq 0,6$ 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 (VVZ) 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 Regimen de una dosis (N = 1114)	VARIVAX Regimen de dos dosis (N = 1102)	
	6 semanas post- vacunación	6 semanas post- dosis 1	6 semanas post-dosis 2
Tasa de seroconversión	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Porcentaje con título de anticuerpos VVZ ≥ 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. La tasa de seroprotección de la vacuna (≥ 5 unidades gpELISA/ml) fue 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) aumentó una media de unas 10 veces después de la segunda dosis (para seguridad ver sección Reacciones Adversas).

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) 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 geométrica de los títulos (GMTs) frente a varicela para el grupo completo de análisis se incluyen en la siguiente tabla.

	Vacuna MMRV Dosis 1 a los 9 meses Dosis 2 a los 12 meses (N = 527)		Vacuna MMRV Dosis 1 a los 11 meses Dosis 2 a los 14 meses (N = 480)		Vacuna MMRV Dosis 1 a los 12 meses Dosis 2 a los 15 meses (N = 466)	
	6 semanas tras dosis 1	6 semanas tras dosis 2	6 semanas tras dosis 1	6 semanas tras dosis 2	6 semanas tras dosis 1	6 semanas tras dosis 2
Tasa de seroprotección frente a varicela [IC 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 [IC 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 inmune

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 antivariela detectables ($\geq 0,6$ 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% (997/1.004) 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) 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 antivariela 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 antivariela de virus vivos (cepa Oka/Merck) en ausencia de un refuerzo con el tipo salvaje (ver sección Posología y Forma de Administración).

Se demostró la existencia de memoria inmunológica mediante la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna antivariela 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 antivariela 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 7600 niños vacunados en 1995 con la vacuna antivariela en su segundo año de vida fueron seguidos 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 antes de 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 varicela en vacunados y de herpes zóster 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 8000 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El uso de VARIVAX debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

Individuos menores de 9 meses de edad

VARIVAX no se debe administrar a individuos menores de 9 meses de edad.

Individuos a partir de 9 meses de edad

Los individuos deben recibir dos dosis de VARIVAX para asegurar la protección óptima frente a varicela (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

- Individuos entre 9 y 12 meses de edad
En los casos en los que la vacunación se inicia entre los 9 y los 12 meses de edad es necesaria una segunda dosis que debe ser administrada después de un intervalo mínimo de 3 meses (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).
- Individuos entre 12 meses y 12 años de edad

Para los individuos entre 12 meses y 12 años de edad, al menos debe transcurrir un mes entre la primera y la segunda dosis (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

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.

Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años con una infección asintomática de VIH [CDC Clase 1] con un porcentaje de linfocitos T CD4⁺ específicos de cada edad \geq 25%, deben recibir dos dosis con un intervalo de 12 semanas.

- Individuos a partir de 13 años de edad y mayores
Los individuos 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 sección Propiedades Farmacodinámicas).

Hay datos disponibles sobre la eficacia protectora hasta 9 años después de la vacunación (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Sin embargo, no se ha determinado todavía la necesidad de dosis de refuerzo.

Si VARIVAX se administra a individuos seronegativos antes de un periodo de inmunosupresión planeada o posible en un futuro (como es el caso de individuos que estén esperando un trasplante de órgano y aquéllos que estén en periodo de remisión de una enfermedad maligna), la pauta de vacunación deberá tener en cuenta el intervalo requerido después de la segunda dosis para poder alcanzar la máxima protección (ver secciones Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades Farmacodinámicas).

No existen datos de la eficacia protectora ni de la respuesta inmune a VARIVAX en personas seronegativas mayores de 65 años.

Modo de administración

La vacuna debe inyectarse 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 este medicamento: Ver sección Normas para la preparación de la vacuna al final del prospecto.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier vacuna frente a la varicela, a alguno de los excipientes o a la gelatina o neomicina (que pueden estar presentes como traza, ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fórmula)
- Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten a los sistemas hemático y linfático.
- Individuos que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor (incluyendo altas dosis de corticoides) (ver sección Reacciones Adversas).
- Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH 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 sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones Adversas).
- Individuos con historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, salvo si se demuestra la inmunocompetencia del potencial receptor de la vacuna.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Cualquier enfermedad que presente fiebre > 38,5 °C; Sin embargo, la fiebre con temperatura inferior por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.
- Embarazo; Además, se debe evitar el embarazo durante un mes después de a la vacunación (Ver PRECAUCIONES, Embarazo).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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 en otras vacunas, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, no sólo al principio activo, sino también a los siguientes excipientes y trazas de residuos presentes en la vacuna: gelatina hidrolizada y neomicina (ver sección Fórmula).

Como sucede 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 sección Propiedades Farmacodinámicas).

Se puede considerar la vacunación en pacientes con determinadas inmunodeficiencias donde los beneficios sobrepasan a los riesgos (por ejemplo personas con VIH 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 sección Contraindicaciones) 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 las 6 semanas posteriores a la vacunación (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Transmisión

En raras ocasiones, es posible la transmisión del virus de la vacuna desde individuos sanos vacunados que desarrollen una erupción de tipo varicelosa a contactos sanos susceptibles, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos (ver sección Reacciones Adversas).

En consecuencia, los receptores de la vacuna deberán intentar evitar, en la medida de lo posible, el contacto estrecho con personas susceptibles de alto riesgo por hasta 6 semanas después de la vacunación.

En circunstancias en 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 sección Reacciones Adversas).

Entre las personas susceptibles de alto riesgo se encuentran:

- Individuos inmunocomprometidos (ver sección Contraindicaciones),
- Mujeres embarazadas 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.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

VARIVAX no debe mezclarse con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa.

Otras vacunas inyectables o medicamentos se deben administrar en inyecciones separadas y en diferentes lugares de inyección.

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 antivariola 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 [DTPa]).

La vacunación deberá diferirse durante al menos 5 meses luego de transfusiones de sangre o plasma o de la administración de inmunoglobulina inespecífica humana o inmunoglobulina contra el virus de varicela Zóster (IGVZ).

La administración de productos derivados de la sangre que contienen anticuerpos frente al virus varicela zóster, incluyendo IGVZ 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, debido a que se han informado casos de síndrome de Reye después de utilizar salicilatos, durante la infección por varicela natural (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con VARIVAX. No se ha evaluado si VARIVAX puede afectar a la fertilidad.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no se deben vacunar con VARIVAX.

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 no debe ser administrada en mujeres en periodo de lactancia (ver también sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La vacunación de las mujeres expuestas con historial negativo de varicela o que se conozca que son seronegativas a la varicela se deberá evaluar en base a criterios individuales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, se administró una formulación congelada y otra estable en heladera de la vacuna antivariola de virus vivos (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 heladera de la vacuna antivariçela 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 el dolor (26,7% frente a 18,1%), el enrojecimiento en el sitio de la inyección (5,7% frente a 2,4%) y erupción de tipo varicelosa en áreas distintas del sitio 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 sitio de administración fueron menos frecuentes en el grupo IM (20,9%) comparado con el grupo SC (34,3%).

En un estudio post-comercialización con la vacuna antivariçela de virus vivos (cepa Oka/Merck) llevado a cabo para evaluar la seguridad a corto plazo (seguimiento de 30 ó 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.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Ensayos clínicos

A lo largo de los ensayos clínicos en los cuales se evaluó la causalidad (5.185 sujetos), se notificaron los siguientes acontecimientos adversos en asociación temporal con la vacunación: Los acontecimientos adversos se clasifican según su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$).

Individuos sanos de 12 meses a 12 Años de Edad (1 dosis)

Acontecimientos adversos	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Linfadenopatía, Linfadenitis, Trombocitopenia	Raras
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea, Somnolencia	Poco frecuentes
Apatía, Nerviosismo, Agitación, Hipersomnolia, Anormalidad en el sueño, Cambios emocionales, Alteraciones de la marcha, Crisis febril, Temblor	Raras
Trastornos oculares	
Conjuntivitis	Poco frecuentes

Conjuntivitis aguda, Lagrimeo, Edema en el párpado, Irritación	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	
Dolor de oído	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos, Congestión nasal, Congestión respiratoria, Rinorrea	Poco frecuentes
Sinusitis, Estornudos, Congestión pulmonar, Epistaxis, Rinitis, Sibilancia, Bronquitis, Infección respiratoria, Neumonía	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Anorexia	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Gripe, Gastroenteritis, Otitis, Otitis media, Faringitis, Varicela, Exantema viral, Infección viral	Poco frecuentes
Infección, Candidiasis, Enfermedad tipo gripal, Lesión tipo mordedura/picadura no venenosa	Raras
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, Vómitos	Poco frecuentes
Dolor abdominal, Náuseas, Flatulencia, Hematoquecia, Úlcera bucal	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción, Erupción de tipo sarampión/rubéola, Erupción de tipo varicelosa (media generalizada de 5 lesiones)	Frecuentes
Dermatitis de contacto, Exantema del pañal, Eritema, Miliaria rubra, Prurito, Urticaria	Poco frecuentes
Rubefacción, Vesículas, Dermatitis atópica, Eccema, Acné, Herpes simple, Erupción semejante a urticaria, Contusión, Dermatitis, Erupción medicamentosa, Impétigo, Infección de la piel, Sarampión, Quemaduras solares	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor musculoesquelético, Mialgia, Dolor en la cadera, pierna o cuello, Rigidez	Raras
Trastornos vasculares	
Extravasación	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fiebre	Muy frecuentes
Eritema en el lugar de inyección, Erupción, Dolor/Dolor a la presión/Molestias, Hinchazón y Erupción de tipo varicelosa (media de 2 lesiones en el lugar de inyección)	Frecuentes
Astenia/fatiga, Equimosis en el lugar de inyección, Hematoma, Induración, Erupción, Malestar	Poco frecuentes

Ecema en el lugar de inyección, Bultos, Calor, Erupción semejante a urticaria, Decoloración, Inflamación, Rigidez, Trauma, Aspereza/Sequedad, Edema/Hinchazón, Sensación de calor, Calor al tacto, Hemorragia en el lugar de inyección, Anormalidad en los labios	Raras
Trastornos psiquiátricos	
Irritabilidad	Frecuentes
Llanto, Insomnio, Trastornos del sueño	Poco frecuentes

Individuos sanos de 12 meses a 12 años de edad (2 dosis recibidas con un intervalo > 3 meses)

Se notificaron los siguientes eventos adversos graves asociados temporalmente con la vacunación en individuos de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años a los que se administró vacuna antivaricela 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 sitio de inyección (fundamentalmente eritema e hinchazón) fueron mayores después de una segunda dosis (ver sección Propiedades Farmacodinámicas para descripción del estudio).

Individuos sanos de edad igual o superior a 13 Años (la mayoría recibió 2 dosis con un intervalo de 4-8 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:

Acontecimientos adversos	Frecuencia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción de tipo varicelosa (media generalizada de 5 lesiones)	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Fiebre $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ oral, Eritema en lugar de inyección, Dolor e hinchazón	Muy frecuentes
Erupción en el lugar de inyección, Prurito y erupción de tipo varicelosa (media de 2 lesiones en el lugar de inyección)	Frecuentes
Equimosis en el lugar de inyección, Hematoma, Induración, Entumecimiento y Calor	Poco frecuentes
Pesadez, Hiperpigmentación, Rigidez	Raras

Seguimiento post-comercialización

Los siguientes acontecimientos adversos se han notificado espontáneamente en relación temporal a VARIVAX durante su uso tras la comercialización a nivel mundial:

<i>Acontecimientos adversos⁺</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>
Anemia aplásica, Trombocitopenia(incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)), 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/Mareo, Parestesia
<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 piel y tejidos blandos, incluidos Impétigo y 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 administración</i>
Irritabilidad
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>
Anafilaxis (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tales como Edema Angioneurótico, Edema Facial y Edema Periférico, Anafilaxis en individuos con o sin antecedentes 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 antivariola 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 sección Propiedades Farmacodinámicas).

‡Ver sección Descripción de algunas reacciones adversas.

Las erupciones después de la vacunación en las cuales se aisló la cepa Oka/Merck fueron generalmente leves (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

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 antivariela 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 antivariela de virus vivos (cepa Oka/Merck) en la incidencia del herpes zóster (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Complicaciones asociadas a la varicela

En individuos inmunodeprimidos o 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 sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Cuando la vacuna antivariela de virus vivos (cepa Oka/Merck) se administró concomitantemente con la vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola (Vacuna Triple Viral) a individuos de edad comprendida entre los 12 y 23 meses, se notificó fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$, equivalente oral, Días 0 a 42 después de la vacunación) en un 26-40% (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Otras poblaciones especiales

Individuos inmunocomprometidos

Se ha notificado tras la comercialización retinitis necrotizante en individuos inmunocomprometidos.

Ancianos

La experiencia de los ensayos clínicos no ha identificado diferencias en el perfil de seguridad entre los ancianos (individuos de edad ≥ 65 años) y sujetos más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIS

Se ha comunicado la administración accidental de más dosis de la recomendada de vacuna antivaricela 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.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

VARIVAX se presenta en 1 frasco ampolla con dosis única por 0,5 ml de vacuna liofilizada acompañado con 1 frasco de diluyente.

VARIVAX se presenta en 10 frascos ampollas de dosis única por 0,5 ml de vacuna liofilizada acompañado con 10 frascos de diluyente.

CONSERVACIÓN

Durante su transporte la vacuna deberá ser conservada 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 de 2°C a 8°C o menor. 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 vial de diluyente debe ser almacenado aparte a temperatura ambiente (20°C a 25°C) o heladera.

Luego de la reconstitución, la vacuna debe usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad de la preparación durante 30 minutos entre +20°C y +25°C.

VARIVAX se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.344

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp**, 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.

www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N° 23236-01-MB. Venta Bajo Receta.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez en: Sep/2019

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones

Normas para la preparación de la vacuna

Los medicamentos para la administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar cualquier partícula extraña y decoloración antes de la administración.

La vacuna reconstituída no debe usarse si se observa cualquier partícula o si la apariencia no es un líquido transparente, incoloro a amarillo pálido.

La vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

El polvo de la vacuna tiene que reconstituirse con el disolvente que se proporciona.

Para reconstituir la vacuna, primero tome el contenido completo del diluyente con la jeringa que será utilizada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa en el vial de la vacuna liofilizada y suavemente agite para mezclar completamente. Retire todo el contenido con la jeringa e inyecte el volumen total de la vacuna reconstituida de forma intramuscular o subcutánea, preferentemente en la región deltoidea o en la región anterolateral del muslo.

PRECAUCIÓN: Se deben utilizar jeringas estériles, libre de preservativos, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX, porque estas sustancias pueden inactivar el virus.

Es importante utilizar una jeringa y una aguja estériles diferentes para cada paciente con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Para reconstituir la vacuna, use sólo el diluyente suministrado (Diluyente estéril para vacunas de virus vivos de MSD), dado que es libre de preservativos u otras sustancias anti virales que pueden inactivar el virus de la vacuna.

La vacuna debe administrarse inmediatamente después de su reconstitución para mantener su potencia.

Desechar la vacuna si no se utiliza durante los 30 minutos siguientes a su preparación.

No congelar la vacuna reconstituida.

Última revisión ANMAT: Sep/2019

WRM-S-WPC-V210-I-ref-022018