

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Varivax polvo y disolvente para suspensión inyectable

[Vacuna antivariola (virus vivos)]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de su reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:

Virus de la varicela ** (cepa Oka/Merck) (vivos, atenuados) ≥ 1.350 UFP***

** Producidos en células diploides humanas (MRC-5).

*** UFP = Unidades Formadoras de Placa

Esta vacuna puede contener una cantidad residual de neomicina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Polvo blanco o blanquecino y disolvente líquido incoloro y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Varivax está indicado para la vacunación frente a varicela en individuos a partir de 12 meses de edad (ver secciones 4.2 y 5.1).

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 4.2, 4.5 y 5.1).

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. Además, existen algunos datos que indican que la vacunación hasta 5 días después de la exposición puede modificar el curso de la infección (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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 5.1).

- 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 5.1).
- 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 5.1).

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.

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 5.1).

Hay datos disponibles sobre la eficacia protectora hasta 9 años después de la vacunación (ver sección 5.1). 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 4.3, 4.4, y 5.1).

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

Forma 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 6.6.

4.3 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 residuos traza, ver secciones 4.4 y 6.1).
- 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 (incluidas dosis altas de corticosteroides).
- Individuos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida), incluida la hipogammaglobulinemia e individuos con SIDA o infección por VIH sintomática, o con CDC Clase 2 o superior, o con un porcentaje de linfocitos-T CD4⁺ específicos de cada edad <25% (ver sección 4.4).
- Individuos con una historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, salvo si se demuestra la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Cualquier enfermedad que presente fiebre >38,5°C; sin embargo, una fiebre con temperatura inferior no es por sí misma una contraindicación a la vacunación.
- Embarazo (ver también secciones 4.4 y 4.6).

4.4 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 secciones 2 y 6.1).

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 5.1).

Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de la vacuna en individuos de 12 meses de edad y mayores infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con y sin evidencia de inmunosupresión. Sin embargo, Varivax se puede administrar a individuos de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años con infección asintomática de VIH [CDC Clase 1] con un porcentaje de linfocitos T CD4⁺ específicos de cada edad $\geq 25\%$ (ver sección 4.3).

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación (ver sección 4.5).

Embarazo y lactancia

Antes de vacunar a mujeres en edad fértil, se deberá descartar el embarazo y asegurar el empleo de métodos anticonceptivos efectivos durante los 3 meses siguientes a la vacunación (ver secciones 4.3 y 4.6).

Varivax generalmente no está recomendado para mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Transmisión

En raras ocasiones, es posible la transmisión del virus de la vacuna desde individuos sanos vacunados que desarrollen o no una erupción de tipo varicelosa a contactos susceptibles sanos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos (ver sección 4.8).

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 sección 4.8).

Entre las personas susceptibles de alto riesgo se encuentran:

- Individuos inmunocomprometidos (ver sección 4.3);
- 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.

4.5 Interacción 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]).

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 (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 con Varivax, ya que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección con el virus salvaje de la varicela (ver sección 4.4).

4.6 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

No se han realizado estudios con esta vacuna en mujeres embarazadas. Se desconoce si esta vacuna puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede

afectar a la capacidad reproductora. Sin embargo, se conoce que el virus salvaje de la varicela causa daño fetal y está asociado con un incremento del riesgo de padecer herpes zóster en el primer año de vida y casos graves de varicela en el recién nacido. **Por tanto, no debe administrarse Varivax a mujeres embarazadas** (ver sección 4.3). Antes de vacunar a mujeres en edad fértil, se deberá descartar el embarazo y asegurar el empleo de métodos anticonceptivos efectivos durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Lactancia

Debido al riesgo teórico de transmisión de la cepa del virus de la vacuna desde la madre al niño, Varivax generalmente no está recomendado para mujeres en periodo de lactancia (ver también sección 4.4). 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.

4.7 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.

4.8 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 antivariçela 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 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 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 punto 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.

b. 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 |
|---|-------------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | |
| Linfadenopatía, Linfadenitis, Trombocitopenia | Raras |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | |
| Cefalea, Somnolencia | Poco frecuentes |
| Apatía, Nerviosismo, Agitación, Hipersomnia, Anormalidad en el sueño, Cambios emocionales, Alteraciones de la marcha, Crisis febril, Temblor | Raras |
| <i>Trastornos oculares</i> | |
| Conjuntivitis | Poco frecuentes |
| Conjuntivitis aguda, Lagrimeo, Edema en el párpado, Irritación | Raras |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | |
| Dolor de oído | Raras |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | |
| Tos, Congestión nasal, Congestión respiratoria, Rinorrea | Poco frecuentes |
| Sinusitis, Estornudos, Congestión pulmonar, Epistaxis, Rinitis, Sibilancia, Bronquitis, Infección respiratoria, Neumonía | Raras |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición.</i> | |
| Anorexia | Poco frecuentes |
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | |
| 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 |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | |
| Diarrea, Vómitos | Poco frecuentes |
| Dolor abdominal, Náuseas, Flatulencia, Hematoquecia, Úlcera bucal | Raras |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | |
| 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 |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | |
| Dolor musculoesquelético, Mialgia, Dolor en la cadera, pierna o cuello, Rigidez | Raras |
| <i>Trastornos vasculares</i> | |
| Extravasación | Raras |

| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | |
|--|-----------------|
| 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 |
| Eccema en el lugar de inyección, Bultos, Calor, Erupción semejante a urticaria, Decoloración, Inflamación, Rigidez, Trauma, Aspereza/Sequedad, Edema/Hinchazón, Dolor/Dolor a la presión/Molestias, Sensación de calor, Calor al tacto, Hemorragia en el lugar de inyección, Anormalidad en los labios | Raras |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | |
| 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 acontecimientos adversos graves asociados temporalmente con la vacunación en individuos de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años a los que se administró vacuna antivariola 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 5.1 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:

| Acontecimientos adversos⁺ |
|--|
| <u><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></u> |
| Anemia aplásica, Trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)), Linfadenopatía |
| <u><i>Trastornos del sistema nervioso</i></u> |
| Accidente cerebrovascular, Convulsiones febriles y no febriles, Síndrome de Guillain-Barré, Mielitis transversa, Parálisis de Bell, Ataxia*, Vértigo/Mareo, Parestesia, Meningitis aséptica |
| <u><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></u> |
| Neumonitis |
| <u><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></u> |
| Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Púrpura de Henoch-Schönlein, Infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluidos Impétigo y Celulitis |
| <u><i>Infecciones e infestaciones</i></u> |
| Encefalitis*, Faringitis, Neumonía*, Varicela (cepa de la vacuna), Herpes zóster*‡ |
| <u><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></u> |
| Irritabilidad |
| <u><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></u> |
| 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 |
| <u><i>Trastornos gastrointestinales</i></u> |
| 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 5.1 y *Estudios clínicos post-comercialización*).

‡ Ver sección c.

Las erupciones después de la vacunación en las cuales se aisló la cepa Oka/Merck fueron generalmente leves (ver sección 5.1).

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 la actualidad se desconoce el efecto a largo plazo de la vacuna antivariola de virus vivos (cepa Oka/Merck) en la incidencia del herpes zóster, particularmente en aquellas personas vacunadas expuestas a la varicela de tipo salvaje.

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.

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 4.4).

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

Cuando la vacuna antivariola de virus vivos (cepa Oka/Merck) se administró concomitantemente con la vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola (Vacuna Triple Vírica) 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 4.5).

d. Otras poblaciones especiales

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.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas víricas- virus de la varicela

Código ATC: J07BK01

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

antivaricela 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 antivaricela 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 antivaricela 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 antivaricela 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 $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). 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 antivaricela 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 antivaricela 26 hermanos de niños con varicela activa. En el grupo que recibió vacuna antivaricela, 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 antivariela 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 protección clínica. Sin embargo, no se conoce si un título $\geq 0,6$ unidades gpELISA/ml se correlaciona con 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 antivariela 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 antivariela $\geq 0,6$ 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 Régimen de una dosis (N=1.114) | Varivax Régimen de dos dosis (N=1.102) | |
|--|--|--|------------------------|
| | 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 4.8).

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) 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 ($\geq 0,6$ 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 4.2).

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

5.3 Datos preclínicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Sacarosa

Gelatina hidrolizada

Urea

Cloruro de sodio

L-glutamato monosódico

Fosfato de disodio anhidro

Fosfato dihidrógeno de potasio

Cloruro de potasio

Para información sobre componentes residuales en cantidades traza, ver secciones 2, 4.3 y 4.4.

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

La vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

La vacuna no debe reconstituirse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

2 años

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) .Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial

Vial de 3 ml (vidrio), con tapón (goma de butilo) y tapa “flip-off” (aluminio).

Jeringa precargada

Jeringa precargada de 1 ml (vidrio), con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de estireno-butadieno), sin aguja; jeringa precargada de 1 ml (vidrio) con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de estireno-butadieno) con 2 agujas separadas en el blister; o jeringa precargada de 1 ml (vidrio) con tapón del émbolo (goma de clorobutilo), con aguja.

Envases de 1 y 10 dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la preparación de la vacuna

Evitar el contacto con desinfectantes.

Para reconstituir la vacuna, utilizar solamente el agua para preparaciones inyectables que se incluye en la jeringa precargada.

En las presentaciones que contienen la jeringa precargada sin aguja fija, dentro del acondicionamiento secundario se pueden encontrar 2 agujas separadas: una aguja se emplearía para la reconstitución y la otra para la administración.

La aguja debe colocarse firmemente en el extremo de la jeringa y asegurarla por rotación de un cuarto de vuelta (90°).

Injectar el contenido completo de la jeringa precargada en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para mezclarlo totalmente. Extraer totalmente el contenido del vial con la misma jeringa e inyectar la vacuna por vía subcutánea o intramuscular.

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

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur MSD, S.A.
Paseo de la Castellana 141 2º, Edificio Cuzco IV
28046 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.709

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

14/10/2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2012