

## FICHA TECNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VARIVAX polvo y disolvente para suspensión inyectable

[Vacuna antivariçela, de virus vivos]

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La vacuna es una preparación liofilizada de un virus atenuado de la varicela (cepa Oka/Merck).

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

Virus de la varicela\*\* (cepa Oka/Merck)  $\geq 1350$  UFP\*\*\*

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

\*\*\* UFP= Unidades Formadoras de Placa

Para excipientes, véase sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Polvo blanco o blanquecino y disolvente.

Cuando se reconstituye, VARIVAX es un líquido transparente, desde incoloro a amarillo pálido

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para la prevención primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses.

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 (véase sección 5.1).

VARIVAX debe ser administrado de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años deben recibir una dosis única de 0,5 ml. VARIVAX no se debe administrar a individuos menores de 1 año.

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<sup>+</sup> específicos de cada edad  $\geq 25\%$ , deben recibir dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de 12 semanas.

Los individuos de 13 años de edad y mayores, deben recibir dos dosis de 0,5 ml 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. Algunos individuos podrían no estar protegidos hasta después de la administración de la segunda dosis.

Existen datos disponibles sobre la eficacia protectora hasta 9 años después de la vacunación (véase 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 una 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 (véase secciones 4.3, 4.4, y 5.1).

#### Ancianos

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 SUBCUTÁNEA en la región deltoidea o en la región anterolateral superior del muslo.

#### **NO ADMINISTRAR POR VÍA INTRAVENOSA.**

### 4.3 Contraindicaciones

- Historia 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, véase secciones 4.4 y 6.1)
- Discrasias sanguíneas, leucemias, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten al sistema hemático o 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<sup>+</sup> específicos de cada edad  $<25\%$ .
- 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  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , sin embargo, una fiebre con temperatura inferior, no es por sí misma una contraindicación a la vacunación.
- Embarazo (véase 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.

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 (véase secciones 4.3 y 4.6). Además, VARIVAX no está generalmente recomendado para mujeres en periodo de lactancia (véase sección 4.6).

Como sucede con otras vacunas, VARIVAX no protege completamente a todos los individuos frente a la varicela adquirida 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 (véase sección 5.1).

Como en otras vacunas, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, no sólo al principio activo, sino también a los siguientes excipientes y residuos presentes en cantidades de trazas en la vacuna: gelatina y neomicina, componentes residuales de células MRC-5, incluyendo ADN y proteínas; y cantidades traza de suero bovino fetal del medio de cultivo de las células MRC-5.

Existen algunos datos 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<sup>+</sup> específicos de cada edad  $\geq 25\%$  (véase sección 4.3).

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

##### *Transmisión*

En raras ocasiones, es posible la transmisión del virus de la vacuna desde individuos sanos vacunados que desarrollan una erupción de tipo varicelosa a contactos susceptibles sanos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos (véase 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.

Entre las personas susceptibles de alto riesgo se encuentran:

- Individuos inmunocomprometidos (véase sección 4.3);
- Mujeres embarazadas sin historia documentada de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa;
- Recién nacidos de madres sin historial positivo documentado de varicela 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*

Se ha administrado VARIVAX al mismo tiempo, pero en un lugar diferente de inyección, que la vacuna combinada frente a la rubéola, sarampión y parotiditis, 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, a niños de entre 13 y 35 meses de edad. No hubo evidencia de una diferencia clínicamente relevante en la respuesta inmune 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 rubeola, 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-zoster (IGVZ).

La administración de productos derivados de la sangre que contienen anticuerpos frente al virus varicela zoster, incluyendo IGVZ u otras preparaciones de inmunoglobulinas, dentro de 1 mes posterior a 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 (véase sección 4.4).

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios con esta vacuna en mujeres embarazadas. Se desconoce si esta vacuna puede provocar daño fetal tras la administración a la mujer embarazada o afectar a su 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 zoster en el primer año de vida y casos graves de varicela en el recién nacido. **Por tanto, no deberá administrarse VARIVAX a mujeres embarazadas** (véase 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 (véase también sección 4.4). La vacunación de las mujeres expuestas con historia negativa 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 espera que la vacunación con VARIVAX pueda afectar a la capacidad de conducir y manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas*Estudios clínicos*Perfil global de seguridad de la vacuna antivariçela de virus vivos (cepa Oka/Merck)

En 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  $\geq 12$  meses que fueron monitorizados hasta 42 días después de cada dosis. Aparentemente, no hubo un incremento en el riesgo de reacciones adversas 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, las únicas reacciones adversas detectadas 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%).

A lo largo de los estudios clínicos en los cuales se evaluó la causalidad (5129 sujetos), se notificaron las siguientes reacciones adversas en asociación temporal con la vacunación:

*Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *Infrecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *Raras* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

*Individuos sanos de 12 meses a 12 años de edad (1 dosis)*

Infecciones e infestaciones

*Frecuentes:* infección del tracto respiratorio superior.

*Infrecuentes:* gripe, gastroenteritis, otitis, otitis media, faringitis, varicela, exantema viral, infección viral.

*Raras:* infección, candidiasis, enfermedad tipo gripal, picadura/mordedura no venenosa.

Alteraciones del sistema hematológico y linfático

*Raras:* linfadenopatía, linfadenitis, trombocitopenia

Alteraciones metabólicas y nutricionales

*Infrecuentes:* anorexia.

Alteraciones psiquiátricas

*Frecuentes:* irritabilidad.

*Infrecuentes:* llanto, insomnio, alteraciones del sueño.

Alteraciones del Sistema Nervioso

*Infrecuentes:* cefalea, somnolencia

*Raras:* apatía, nerviosismo, agitación, hipersomnolia, anomalía en el sueño, cambios emocionales, alteraciones en la marcha, convulsión febril, temblor.

Alteraciones oculares

*Infrecuentes:* conjuntivitis.

*Raras:* conjuntivitis aguda, lagrimeo, edema en el párpado, irritación.

Alteraciones del oído y el laberinto

*Raras:* dolor de oído.

Alteraciones vasculares

*Raras:* extravasación.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas

*Infrecuentes:* tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea.

*Raras:* sinusitis, estornudos, congestión pulmonar, epistaxis, rinitis, respiración sibilante, bronquitis, infección respiratoria, neumonía.

Alteraciones gastrointestinales

*Infrecuentes:* diarrea, vómitos.

*Raras:* dolor abdominal, náuseas, flatulencia, hematoquecia, úlcera bucal.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

*Frecuentes:* erupción, erupción de tipo sarampión/rubéola, erupción de tipo varicelosa.

*Infrecuentes:* dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, eritema, miliaria rubrum, prurito, urticaria.

*Raras:* rubor, vesículas, dermatitis atópica, eccema, acné, herpes simplex, erupción semejante a urticaria, contusión, dermatitis, erupción medicamentosa, impétigo, infección de la piel, sarampión, quemaduras solares.

Alteraciones del tejido músculo-esquelético y del tejido conectivo

*Raras:* dolor músculo-esquelético, mialgia, dolor en la cadera, pierna o cuello, rigidez.

Alteraciones generales y afecciones en el lugar de inyección

*Muy Frecuentes:* fiebre.

*Frecuentes:* eritema en el lugar de inyección, erupción, dolor/dolor al tacto/molestias, hinchazón, y erupción de tipo varicelosa.

*Infrecuentes:* astenia / fatiga, equimosis en el lugar de inyección, hematoma, induración, erupción, malestar.

*Raras:* eccema en el lugar de inyección, bultos, calor, erupción semejante a urticaria, decoloración, inflamación, rigidez, trauma, aspereza/sequedad, edema/hinchazón, dolor/dolor al tacto/molestias, sensación de calor, calor al tacto, hemorragia en el lugar de inyección, anomalía en los labios.

Se comunicaron las siguientes reacciones adversas graves asociadas temporalmente con la vacunación en individuos de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años a los que se administró vacuna antivariçela de virus vivos (cepa Oka/Merck): diarrea, convulsión febril, fiebre, artritis post-infecciosa, vómitos.

*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 reacciones adversas graves. No obstante, a lo largo de los estudios clínicos (1648 sujetos), los siguientes acontecimientos se asociaron temporalmente con la vacunación:

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

*Frecuentes:* erupción de tipo varicelosa, generalizada

Alteraciones generales y afecciones en el lugar de inyección

*Muy frecuentes:* fiebre  $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$  oral, eritema en lugar de inyección, dolor e hinchazón.

*Frecuentes:* erupción en el lugar de inyección, prurito y erupción de tipo varicelosa.

*Infrecuentes:* equimosis en el lugar de inyección, hematoma, induración, entumecimiento y calor.

*Raras:* pesadez, hiperpigmentación, rigidez.

*Ancianos*

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

*Casos de herpes zoster en estudios clínicos*

En ensayos clínicos, se comunicaron 12 casos de herpes zoster en 9543 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 1652 individuos vacunados de edad igual o superior a 13 años, se notificaron 2 casos de herpes zoster. Los 14 casos fueron leves y no se comunicaron secuelas. En la actualidad se desconoce el efecto a largo plazo de la vacuna antivariçela de virus vivos (cepa Oka/Merck) en la incidencia del herpes zoster, particularmente en aquellas personas vacunadas expuestas a la varicela de tipo salvaje.

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

Cuando la vacuna antivariçela de virus vivos (cepa Oka/Merck) se administró concomitantemente con la vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubeola (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 26-40%.

*Estudios clínicos post-comercialización*

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 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 comunicaron acontecimientos adversos graves relacionados con la vacuna.

*Seguimiento post-comercialización*

Después de la autorización de comercialización, se han comunicado otros efectos adversos muy raramente ( $<1/100.000$ ) en relación temporal con la vacunación.

Infecciones e infestaciones

Encefalitis\* ; faringitis; neumonía\* ; herpes zoster\*

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia.

Alteraciones del Sistema Inmune

Anafilaxia en individuos con o sin historia alérgica.

Alteraciones del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular; convulsiones febriles y no febriles; síndrome de Guillain-Barré; mielitis transversa; parálisis de Bell; ataxia; vértigo/mareo; parestesias.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas

Faringitis; neumonitis.

Alteraciones de la piel y de los tejidos subcutáneos

Síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; púrpura de Schönlein-Henoch; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluidos el impétigo y la celulitis.

\*Estas reacciones adversas, notificadas 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 estas reacciones adversas después de la vacunación en comparación con la enfermedad de tipo natural, en estudios de seguimiento post-comercialización o informes de seguimiento post-comercialización (véase sección 5.1 y *Estudios clínicos post-comercialización*).

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

Transmisión

El virus de la vacuna podría transmitirse raramente a contactos de vacunados que desarrollaron una erupción de tipo varicelosa (véase sección 4.4). En particular, esta clase de transmisión se documentó en 3 ocasiones hasta Mayo de 2003 desde que el producto se comercializó por primera vez (1995). Durante este tiempo, se han distribuido más de 40 millones de dosis. Se ha descrito la transmisión del virus de la vacuna a partir de vacunados sin una erupción de tipo varicelosa, pero no se ha confirmado.

4.9 Sobredosificación

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 efectos 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: J07BK

#### *Evaluación de la eficacia clínica*

*Individuos sanos de edad comprendida entre los 12 meses y los 12 años.*

En ensayos clínicos combinados empleando formulaciones anteriores de la vacuna viva antivariçela 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 viva antivariçela 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 antivariçela 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 a familiares 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 controles históricos desde 1972 a 1978 (N=5404; eficacia del 83 al 94%; formulación conteniendo 1000 - 9000 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 viva antivariçela 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  $\geq 300$  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 evaluó la eficacia protectora en la exposición familiar durante un periodo de 6 a 7 años tras la administración de 2 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas en individuos de edad igual o superior a 13 años. La eficacia clínica osciló desde aproximadamente el 80 al 100%.

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 desarrollaron 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 antivariçela de virus vivos (cepa Oka/Merck) de 1 a 3 días después de la exposición a la varicela y ninguno desarrolló la enfermedad.

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 antivari-cela 26 hermanos de niños con varicela activa. En el grupo que recibió vacuna antivari-cela, 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 típica varicela (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.

*Inmunogenicidad de la vacuna antivari-cela de virus vivos (cepa Oka/Merck)*

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

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

Respuesta inmune humoral en individuos de edad comprendida entre los 12 meses y los 12 años.

Se observó la seroconversión (basada en un punto de corte del análisis que generalmente corresponde a  $\geq 0,6$  unidades gpELISA) 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  $\geq 5$  unidades gpELISA 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 ó 25000 UFP/dosis) indujo títulos de anticuerpos frente a varicela  $\geq 5$  unidades gpELISA 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 antivari-cela de virus vivos (cepa Oka/Merck), con dosis comprendidas entre aproximadamente 900 a 17.000 UFP, han demostrado una tasa de seroconversión (títulos de anticuerpos antivari-cela  $\geq 0,6$  unidades gpELISA) tras 1 dosis de la vacuna comprendida entre el 73 y el 100%. La proporción de sujetos con títulos de anticuerpos  $\geq 5$  unidades gpELISA varió del 22 al 80%.

Después de 2 dosis de vacuna (601 sujetos) a dosis comprendidas entre aproximadamente 900 a 9000 UFP, la tasa de seroconversión varió del 97 al 100% y la proporción de sujetos con títulos de anticuerpos  $\geq 5$  unidades gpELISA varió del 76 al 98%.

No existen datos sobre la respuesta inmune a VARIVAX en personas seronegativas al virus varicela de edad  $\geq 65$  años.

*Comienzo de la respuesta inmune*

En un estudio clínico en individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años a los que se administró una única dosis de vacuna antivari-cela de virus vivos (cepa

Oka/Merck) (872 a 8715 UFP), la cinética de la respuesta de los anticuerpos se evaluó mediante un ensayo de hemaglutinación de inmunoadherencia. A las 2 semanas, el 91% (32/35) habían seroconvertido; a las 4 semanas, el 100% (31/31).

#### *Duración de la respuesta inmune*

##### Individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años

En aquellos estudios clínicos con individuos sanos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años, que han sido monitorizados durante largo tiempo después de una única dosis de vacuna, el 99,1% (3.092/3.120) presentaron anticuerpos antivariela detectables ( $\geq$  0,6 unidades gpELISA) 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.

##### 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) 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, que podría ser la consecuencia de 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 frente a la varicela tras la administración de la vacuna antivariela de virus vivos (cepa Oka/Merck) en ausencia de contacto con el tipo salvaje (véase 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 sódico

L-glutamato monosódico  
Fosfato sódico dibásico  
Fosfato potásico monobásico  
Cloruro potásico

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

*Disolvente:*  
Agua para inyectables.

## 6.2 Incompatibilidades

La vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

## 6.3 Período de validez

18 meses.

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 es usada en los 30 minutos tras su preparación.**

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Los tiempos de conservación de la preparación y sus condiciones antes de utilizarla, no deberán exceder de 30 minutos a +20°C - +25°C.

**No congelar.**

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

*Vial*

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

*Jeringa precargada*

Jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I), con tapón-elastómero (goma de clorobutilo) y punta de capuchón (goma de clorobutilo), sin aguja o Jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I) con tapón-elastómero (goma de clorobutilo), con aguja.

Envase de 1 vial + 1 jeringa.

## 6.6 Instrucciones de uso y manipulación

*Instrucciones para la preparación de la vacuna*

Evitar el contacto con desinfectantes.

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

Inyectar 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.

**Desechar la vacuna si no es usada en los 30 minutos tras su preparación.**

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 de la vacuna difiere de lo descrito en la sección 3.

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

Cualquier producto sin usar o cualquier material de desecho deberán eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.709

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO