

FICHA TECNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VARILRIX, $10^{3,3}$ UFP/0,5 ml, polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) de vacuna reconstituida contiene:

Virus varicela-zóster* vivos atenuados (cepa Oka) : no menos de $10^{3,3}$ Unidades Formadoras de Placa (UFP)

* obtenidos por propagación en células diploides humanas MRC5

Lista de excipientes en sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.
Solución de rosácea a roja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas.

VARILRIX está indicado para:

- a) La inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (≥ 13 años) seronegativos para el virus de la varicela-zóster y que, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar varicela.

En el caso de la profilaxis postexposición o de una emergencia médica la vacuna podrá administrarse a sujetos con historia negativa de varicela, siempre bajo estricto control médico.

- b) La inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos

Se recomienda la vacunación entre otros, en los siguientes casos:

- *Pacientes con leucemia aguda.*

Los pacientes leucémicos tienen especial riesgo de padecer una varicela grave y deben vacunarse si son seronegativos.

Cuando se vacunan pacientes durante la fase aguda de la leucemia, debe interrumpirse la quimioterapia de mantenimiento una semana antes y una semana después de la vacunación. Los pacientes sometidos a radioterapia no deberían vacunarse durante la fase de tratamiento.

- *Pacientes en tratamiento inmunosupresor.*

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (incluida la terapia con corticoesteroides) para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves (tales como insuficiencia renal crónica,

enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave) están predispuestos a desarrollar una varicela grave.

En general debe vacunarse a los pacientes cuando están en remisión hematológica completa de la enfermedad. Es aconsejable que el recuento total de linfocitos no sea inferior a 1.200 por mm³, o no exista otra evidencia de deficiencia inmunitaria celular.

- *Pacientes con trasplante programado de órgano.*

En el caso de que se esté considerando un trasplante de órgano (p.e. trasplante renal), la vacuna debe administrarse algunas semanas antes de la instauración del tratamiento inmunosupresor.

- *Pacientes con enfermedades crónicas.*

Otras enfermedades crónicas que puedan predisponer a una varicela grave, tales, como enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada y mucoviscidosis. Los niños en tratamiento crónico con salicilatos constituyen también un grupo de riesgo en el que el beneficio de la vacunación es superior al riesgo

- *Contactos próximos sanos.*

Los contactos próximos sanos seronegativos de los pacientes que tienen riesgo de padecer una varicela grave deben vacunarse, para reducir el riesgo de transmisión del virus a los pacientes de alto riesgo. Estos incluyen el personal sanitario en contacto con pacientes de alto riesgo.

VARILRIX no está indicada para su uso sistemático en niños. Sin embargo, puede ser administrada a niños sanos seronegativos de 1-12 años de edad que sean contactos próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave. Aunque se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna a partir de los 9 meses de edad, se recomienda su administración a partir de los 12 meses.

Debe considerarse que la mayoría de los adultos con una historia incierta de varicela tienen anticuerpos frente al virus varicela-zóster. En principio, la administración de VARILRIX a personas ya inmunes no ofrece beneficio adicional.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adolescentes (\geq 13 años) y adultos

Deben administrarse dos dosis (de 0,5 ml de vacuna reconstituida cada una de ellas), con un intervalo entre las dosis de aproximadamente ocho semanas (intervalo mínimo de seis semanas)

No hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora de la vacuna a largo plazo. Sin embargo, en la actualidad, no hay evidencias de que se requieran de forma sistemática dosis adicionales tras completar una pauta de dos dosis en adolescentes y adultos sanos.

Niños de 1-12 años

VARILRIX no está indicado para su uso sistemático en niños. Sin embargo, bajo las circunstancias descritas en la sección 4.1, se debe administrar una dosis reconstituida de 0,5 ml.

En pacientes de alto riesgo pueden ser necesarias dosis adicionales de vacuna.

Ancianos

No se dispone de datos sobre la respuesta inmune de VARILRIX en ancianos.

Pacientes inmunodeprimidos

Si es necesaria la administración de VARILRIX a sujetos seronegativos antes de un periodo de inmunosupresión programada o posible en el futuro (como sucede con los pacientes en espera para un trasplante de órgano o pacientes con una enfermedad maligna en remisión), el momento de la vacunación debe tener en cuenta el tiempo que debe transcurrir desde la administración de la segunda dosis hasta el momento en que se espera alcanzar la máxima protección (ver también secciones 4.3, 4.4. y 5.1)

Forma de administración

VARILRIX debe ser administrada exclusivamente por **vía subcutánea**. El lugar preferible para la inyección es la parte superior del brazo (región deltoidea).

VARILRIX no debe administrarse por vía intradérmica

VARILRIX no debe administrarse por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

No se dispone de datos de inmunogenicidad cuando se emplean diferentes preparados comerciales de vacuna de varicela-zóster en la primera y segunda dosis. Por lo tanto, se recomienda emplear el mismo preparado comercial para ambas dosis.

VARILRIX no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa (ver también secciones 4.5 y 6.2)

4.3. Contraindicaciones

VARILRIX está contraindicada en sujetos con historia de hipersensibilidad a la neomicina, o a cualquiera de los componentes de la vacuna o a cualquier otra vacuna antivariola. No obstante, una historia de dermatitis de contacto a la neomicina no constituye una contraindicación

VARILRIX está contraindicada durante el embarazo o la lactancia (ver también secciones 4.4 y 4.6).

Como sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de VARILRIX en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave.

VARILRIX no debe administrarse a sujetos con inmunodeficiencia primaria o adquirida, tales como leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, evidencia clínica de infección por el VIH, o pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor (incluyendo la administración de corticoesteroides a dosis elevadas) salvo en las circunstancias descritas en la sección 4.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como sucede con todas las vacunas inyectables, debe existir una vigilancia médica y estar disponible un tratamiento en caso de cualquier reacción anafiláctica infrecuente tras la administración de la vacuna.

VARILRIX contiene virus varicela-zóster vivos atenuados y su administración está contraindicada durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6). Debido a que se desconoce el riesgo que supone la administración de la vacuna para la madre y el feto no debe administrarse durante el embarazo y debe recomendarse a las mujeres candidatas a la vacunación que tomen las precauciones necesarias para evitar un embarazo en el periodo entre la primera y la segunda dosis de vacuna y en los tres meses siguientes a la administración de la segunda dosis. Si accidentalmente una mujer gestante recibe la

vacuna o queda embarazada en los tres meses siguientes a la administración de la última dosis de vacuna o entre la primera y la segunda dosis deberá ponerlo en conocimiento de su médico.

Se recomienda la realización de una prueba de embarazo a todas las mujeres potencialmente fértiles antes de la vacunación.

Los estudios de eficacia y la experiencia postcomercialización indican que la vacuna no protege completamente a todos los individuos frente a la varicela natural y que no cabe esperar que se obtenga una protección máxima frente al virus varicela-zóster hasta aproximadamente unas seis semanas después de completar el esquema de vacunación (ver sección 5.1)

La administración de VARILRIX a sujetos durante el periodo de incubación de la infección no garantiza la protección frente a las manifestaciones clínicas de la varicela, ni la modificación del curso de la enfermedad.

El exantema causado por la infección primaria debida al virus varicela- zóster salvaje puede ser más grave en individuos con lesiones graves de la piel, incluidos los eccemas. Se desconoce si existe un incremento del riesgo de lesiones cutáneas asociado a la vacunación en estas personas, pero esta posibilidad debe ser tenida en cuenta antes de la vacunación.

Transmisión de la cepa vacunal

Se ha observado la transmisión de la cepa vacunal desde sujetos sanos vacunados a sus contactos, bien fuesen estos individuos sanos, mujeres embarazadas o pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, la transmisión a cualquiera de estos grupos es muy infrecuente y no se ha confirmado en ausencia de exantema postvacunal (ver sección 4.8).

En los contactos sanos de los vacunados, en ocasiones se ha producido una seroconversión en ausencia de cualquier manifestación clínica de la infección. Las infecciones sintomáticas debidas a la transmisión de la cepa vacunal, se asocian con un pequeño número de lesiones en la piel y mínimas manifestaciones sistémicas.

Sin embargo, si el sujeto vacunado desarrolla un exantema cutáneo que se cree relacionado con la vacunación (especialmente vesicular o papulovesicular) dentro de las cuatro o seis semanas tras la administración de la primera o segunda dosis, debe evitarse el contacto con los siguientes grupos, hasta que el exantema haya desaparecido completamente (ver también las secciones 4.6 y 5.1)

- Mujeres embarazadas susceptibles e
- Individuos con riesgo de varicela grave, tales como los pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Estos incluyen individuos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, manifestaciones clínicas de infección por el VIH y pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo dosis altas de corticoesteroides.

En ausencia de exantema en el vacunado, el riesgo de transmisión de la cepa vacunal a los grupos antes mencionados es extremadamente bajo. Sin embargo, los vacunados (p.e. personal sanitario) que tengan una elevada probabilidad de entrar en contacto con los grupos arriba mencionados, deben evitar preferiblemente cualquier contacto durante el periodo entre la administración de las dos dosis de vacuna y durante 4-6 semanas después de la segunda dosis. Si ello no fuera posible, los vacunados deben estar atentos para informar de cualquier exantema cutáneo durante este periodo, y deben tomarse las medidas antes citadas si éste apareciese.

Está indicada la vacunación de niños sanos si son contactos próximos de sujetos con riesgo de padecer una varicela grave (ver sección 4.1 apartado b)). En estas circunstancias, es posible que no

pueda evitarse el contacto continuo entre el vacunado y el individuo de riesgo. Por lo tanto, debe sopesarse el riesgo de transmisión de la cepa vacunal atenuada frente a la potencial infección por el virus varicela-zóster salvaje en el individuo de riesgo.

Recientemente se ha demostrado que la cepa vacunal Oka es sensible al aciclovir.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

En personas que han recibido inmunoglobulinas o una transfusión sanguínea, debe retrasarse la vacunación durante al menos tres meses, debido a la probabilidad de fracaso vacunal por la presencia de anticuerpos varicela-zóster adquiridos pasivamente.

Debe evitarse el uso de salicilatos en el periodo entre las dos dosis de vacuna y durante seis semanas tras la última dosis ya que se ha comunicado la aparición del síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

En un estudio en el que se administró VARILRIX a niños simultáneamente con vacunas combinadas de parotiditis, sarampión y rubéola, aunque en diferente lugar de inyección, no hubo evidencia de interferencia inmune significativa entre los antígenos virales vivos.

Si se considera necesario administrar otra vacuna de virus vivos al mismo tiempo que VARILRIX, las vacunas deben administrarse como inyecciones separadas y en diferentes lugares del cuerpo.

Sujetos sanos.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse con cualquier relación temporal a VARILRIX.

Si no se administra la vacuna contra el sarampión al mismo tiempo que VARILRIX, se recomienda se mantenga un intervalo de al menos un mes, ya que se reconoce que la vacunación frente al sarampión puede conducir a una supresión de corta duración de la respuesta inmunitaria mediada por células.

Debe esperarse que la reactogenicidad de la administración conjunta de VARILRIX y otras vacunas más reactogénicas, se determine por las reacciones de estas últimas.

Pacientes de alto riesgo.

VARILRIX no debe administrarse al mismo tiempo que otras vacunas vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas pueden administrarse con cualquier relación temporal a VARILRIX, dado que no se ha establecido una contraindicación específica. Diferentes vacunas inyectables deben administrarse siempre en lugares de inyección distintos.

4.6. Embarazo y lactancia.

4.6.1. Embarazo:

El virus varicela-zóster puede causar enfermedad clínica grave en la mujer embarazada, pudiendo dañar al feto y/o causar una varicela perinatal, dependiendo del momento de la gestación en que ocurra la infección. Debido a que se desconocen los posibles efectos de la infección por la cepa vacunal en la madre y en el feto, VARILRIX no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Por ello, debe recomendarse a las mujeres candidatas a la vacunación que tomen precauciones para evitar el embarazo entre las dos dosis de vacuna y durante los tres meses siguientes a la administración de la segunda dosis.

4.6.2. Lactancia:

Los recién nacidos de mujeres seronegativas no han adquirido anticuerpos frente al virus varicela-zóster por vía transplacentaria. Por lo tanto, debido al riesgo teórico de transmisión de la cepa vacunal de madre a hijo, las mujeres no deben vacunarse durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Es poco probable que la vacuna tenga algún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas.

Estudios Clínicos

Las reacciones adversas que sucedieron durante las 4-6 semanas después de la vacunación se registraron mediante el empleo de listados de síntomas. Los acontecimientos adversos que se citan a continuación fueron notificados en relación temporal con la vacunación.

La frecuencia, basada en un total de 1141 dosis administradas a adolescentes y adultos es la siguiente:

Muy frecuentes:	($\geq 10\%$)
Frecuentes:	($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuentes:	($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)

Tanto en adolescentes como en adultos, la incidencia de reacciones adversas no fue mayor tras la administración de la segunda dosis que tras la primera.

Las reacciones adversas listadas a continuación se registraron con una frecuencia similar tras la vacunación de 2624 niños.

Reacciones en el lugar de la inyección

Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, inflamación
Poco frecuentes: tumefacción, induración

Sistémicas

Frecuentes: astenia, fiebre.
Poco frecuentes: dolor torácico, malestar, dolor

Sistema nervioso central y periférico

Frecuentes: dolor de cabeza
Poco frecuentes: mareo, migraña

Gastrointestinales

Poco frecuentes: gastroenteritis, náuseas

Musculoesqueléticas

Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, mialgia.

Psiquiátricas

Poco frecuentes: somnolencia

Sistema respiratorio

Poco frecuentes: tos, faringitis, rinitis

Piel y anejos

Frecuentes: exantema papulovesicular

Poco frecuentes: prurito

Células blancas y sistema retículo endotelial

Poco frecuentes: linfadenopatía

Vigilancia postcomercialización

Se ha observado muy infrecuentemente la transmisión del virus vacunal desde sujetos sanos vacunados a contactos sanos.

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos tras la vacunación de niños, adolescentes y adultos, con una frecuencia menor del 0,01%

Reacciones en el lugar de la inyección

Dolor, enrojecimiento, hinchazón

Sistémicas

Fiebre, urticaria, reacción anafilactoide

Piel y anejos

Exantema papulovesicular

Se han notificado casos aislados de ataxia, mielitis y trombocitopenia en asociación temporal con la administración de VARILRIX, sin que se haya establecido una relación de causalidad.

4.9. Sobredosificación

No hay experiencia de administración de una sobredosis de VARILRIX. La administración accidental de una dosis excesiva es muy poco probable, teniendo en cuenta que la vacuna se presenta en viales monodosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC J07B K01

La cepa Oka contenida en la vacuna VARILRIX se obtuvo inicialmente a partir de un niño con varicela natural, atenuándose el virus mediante pases secuenciales consecutivos en cultivos celulares.

La infección natural induce una respuesta inmune humoral y celular frente al virus varicela-zóster, que puede ser rápidamente detectada tras la infección. Normalmente las IgG, IgM e IgA frente a las proteínas virales, aparecen al mismo tiempo en que puede demostrarse la respuesta inmune celular, siendo difícil establecer la relativa contribución de la inmunidad humoral y celular en la progresión de la enfermedad. La vacunación ha mostrado inducción tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad mediada por células.

La eficacia de la vacuna fue establecida en dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se incluyeron 513 niños y 1002 adultos. En el estudio en niños se utilizaron lotes de vacuna con 10^4 y $10^{4,2}$ UFP (la potencia mínima asegurada en el momento de la puesta en el mercado del producto es $> 10^4$ UFP, y de $10^{3,3}$ UFP al final del periodo de validez), la eficacia de VARILRIX frente a cualquier forma de varicela (1 o más vesículas) fue del 88% a los 29 meses, y del 77% a los cuatro años de seguimiento. Cuando se administraron lotes de vacuna envejecidos artificialmente conteniendo $10^{3,1}$ y $10^{2,8}$ UFP, con potencia inferior a la mínima asegurada al final del periodo de validez de la vacuna ($10^{3,3}$ UFP), se obtuvo una eficacia del 55% a los 29 meses y del 46% a los 4 años de seguimiento. No se notificó ningún caso de varicela con más de 30 vesículas en los pacientes que seroconvirtieron tras la vacunación. Los casos de varicela en sujetos que respondieron a la vacunación fueron leves, con menos de 3 vesículas como promedio. En el segundo de los estudios, realizado con adultos, la eficacia de la vacunación con dos dosis frente a cualquier forma de varicela en adultos se estimó en un 76% tras un periodo de seguimiento de 22 meses.

El valor protector de la vacuna se ha confirmado en un estudio de efectividad, con un seguimiento a 2 años, realizado en 159 profesionales sanitarios adultos, 2 de los 72 (3%) vacunados que notificaron contactos con casos de varicela natural tras la vacunación, experimentaron una varicela leve. Aproximadamente un tercio de los vacunados mostró un incremento en el título de anticuerpos durante el periodo de seguimiento, indicativo de contacto con el virus, sin evidencia clínica de infección por varicela.

El porcentaje de vacunados que desarrollará herpes-zóster en el futuro debido a la reactivación de la cepa Oka es actualmente desconocido. Sin embargo, en la actualidad se sabe que el riesgo de zóster después de la vacunación es muy inferior al que pudiera esperarse tras la infección por el virus salvaje, debido a la atenuación de la cepa vacunal.

No hay datos suficientes para valorar el nivel de protección frente a complicaciones de la varicela como encefalitis, hepatitis o neumonía,.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay otra información relevante que no haya sido ya expuesta con anterioridad.

5.4 Información concerniente a vacunas

En personas susceptibles, VARILRIX produce una infección atenuada, clínicamente asintomática. Los estudios clínicos han demostrado la seguridad e inmunogenicidad de VARILRIX en personas sanas y de alto riesgo.

En pacientes de alto riesgo, está indicada la determinación periódica de anticuerpos frente a varicela después de la vacunación, para identificar aquellos que puedan beneficiarse de la revacunación.

En pacientes gravemente inmunocomprometidos, se produjo varicela clínicamente evidente después de la vacunación, y se han aislado de las vesículas virus vacunales

En un estudio la incidencia de herpes zóster en pacientes leucémicos vacunados fue menor que la observada en pacientes leucémicos no vacunados infectados por el virus salvaje.

Se ha demostrado la transmisión de la cepa Oka, mediante aislamiento e identificación, en cuatro casos de hermanos de vacunados inmunocomprometidos que presentaron una erupción vesicular. En todos los casos desarrollaron una erupción post-exposición muy leve.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Sulfato de neomicina (máx. 25 µg/dosis), albúmina humana, lactosa; aminoácidos para inyección, sorbitol; manitol.

Disolvente: agua para inyección (c.s.p. 0,5 ml).

6.2. Incompatibilidades

VARILRIX no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas.

6.3. Periodo de validez

Cuando se almacena en las condiciones establecidas, el periodo de validez es de 24 meses.

La vacuna debe ser empleada inmediatamente después de su reconstitución. Si no se emplea inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar una hora a +2°C/+8°C (en nevera). No se debe congelar la vacuna una vez reconstituida.

6.4. Precauciones especiales de conservación

VARILRIX debe conservarse entre +2°C y +8°C. (en nevera).

La vacuna liofilizada no se afecta por la congelación.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

VARILRIX se presenta como una pastilla de color rosa claro en un vial de vidrio de 3 ml (vidrio tipo I) con tapón (goma de bromobutilo) y una cápsula desechable (aluminio).

El disolvente para la reconstitución es agua para inyección y se presenta en jeringa precargada.

Las jeringas son de vidrio neutro tipo I, conforme con los requisitos de la Farmacopea Europea.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Debido a pequeñas variaciones del pH, el color de la vacuna reconstituida puede variar del rosa al rojo.

El disolvente y la vacuna reconstituida, antes de la administración, deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o cambio en el aspecto físico. En ese caso, el disolvente o la vacuna deben desecharse.

VARILRIX debe reconstituirse por adición del contenido total del disolvente suministrado, al vial de la vacuna. Después de la adición del disolvente a la pastilla, la mezcla debe ser bien agitada hasta que la pastilla se haya disuelto totalmente.

Debe dejarse evaporar de la piel el alcohol o cualquier otro desinfectante empleado antes de la inyección de la vacuna ya que podrían inactivar el virus.

Cualquier producto no utilizado o de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
C/ Severo Ochoa 2
28760 - TRES CANTOS
Madrid
Teléfono: 91 807 03 01
Fax: 91 807 03 10

7. NÚMERO EN EL REGISTRO

Nº registro AEM: 61.671

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

Fecha de revalidación

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2003