

VARIVAX® VACUNA CONTRA LA VARICELA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS 1350 PFU/0,5 mL, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Vacuna contra la Varicela de virus vivos atenuados

I. CLASE TERAPEUTICA

VARIVAX es una vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados (una preparación liofilizada de la cepa de varicela Oka/Merck).

QUÍMICA

VARIVAX es un preparado liofilizado de la cepa Oka/ Merck de virus vivo, atenuado, de varicela. El virus se obtuvo inicialmente de un niño con varicela de tipo salvaje y luego se introdujo en cultivos celulares de pulmón embrionario humano, adaptado y propagado en cultivos celulares de células embrionarias de cobayo y finalmente propagado en cultivos de células diploides humanas (WI-38). Se realizó un pasaje adicional del virus para la vacuna varicela en los Laboratorios Merck de Investigación (MRL) en cultivos de células diploides humanas (MRC-5) que estaban libres de agentes adventicios. Esta vacuna a virus vivos atenuados es un preparado liofilizado que contiene sacarosa, fosfato, glutamato, gelatina procesada y urea como estabilizadores.

COMPOSICIÓNIngredientes Activos

VARIVAX cuando es reconstituido directamente, es una preparación estéril para administración subcutánea. Cada dosis de 0,5 mL contiene: un mínimo de 1.350 PFU (unidades formadoras de placa) de virus de la varicela Oka/Merck, cuando se reconstituye y almacena a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Ingredientes Inactivos

Cada dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente 18 mg de sacarosa, 8,9 mg de gelatina hidrolizada, 3,6 mg de urea, 2,3 mg de cloruro de sodio, 0,36 mg de L-glutamato monosódico, 0,33 mg de fosfato dibásico de sodio, 57 mcg de fosfato monobásico de potasio, 57 mcg de cloruro de potasio. El producto también contiene componentes residuales de MRC 5 células y trazas de neomicina y suero bovino ternero de medios de cultivo MRC 5. El producto no contiene conservantes.

II. INDICACIONES

VARIVAX está indicado para vacunar contra la varicela a personas a partir de 12 meses de edad en adelante.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de 0.5 mL por vía subcutánea.

Los adolescentes de 13 años o mayores y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 ml por vía subcutánea en la fecha escogida y una segunda dosis de 0.5 ml cuatro a ocho semanas después.

El punto preferido para la inyección es la cara externa del brazo (región deltoidea).

Método de Administración

El diluyente debe guardarse por separado a temperatura ambiente o en el refrigerador:

Para reconstituir la vacuna, aspire el diluyente (0.7 mL) con la jeringa que se va a usar para la reconstitución, inyéctese en el frasco de vacuna liofilizada, y mézclese bien agitando el frasco suavemente. Aspire todo el contenido con la jeringa e inyéctese el volumen total (0.5 ml aproximadamente) de vacuna reconstituida por vía subcutánea, de preferencia en la cara externa del brazo (región deltoidea) o en la cara anteroexterna del muslo. **SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RECONSTITUIRLA, PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA. DESÉCHESE LA VACUNA RECONSTITUIDA QUE NO SE HAYA ADMINISTRADO EN LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES A SU RECONSTITUCIÓN.**

No congelar la vacuna reconstituida.

Los medicamentos parenterales se deben examinar visualmente antes de administrarlos, en busca de partículas o cambios de coloración, Si las características de la solución y del envase lo permiten. VARIVAX una vez reconstituido, es un líquido transparente, incoloro o amarillo claro.

PRECAUCIÓN: se debe usar una jeringa estéril y libre de conservadores, antisépticos y detergentes, porque estas sustancias pueden inactivar el virus de la vacuna.

Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Para reconstituir la vacuna úsese únicamente el diluyente que se proporciona con ella (diluyente estéril para las vacunas de virus vivos de Merck Sharp & Dohme), que no contiene conservadores u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna

IV. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier vacuna.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo la gelatina.

Niños menores de 12 meses.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, o cualquier otra neoplasia maligna que afecte la médula ósea o el sistema linfático.

Tratamiento inmunosupresor (incluyendo corticosteroides en dosis elevadas); sin embargo, VARIVAX no está contraindicada para usarse con corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticosteroides como los que se usan habitualmente en la profilaxis del asma. Los individuos tratados con drogas inmunosupresoras son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. En las

personas tratadas con dosis inmunosupresoras de corticosteroides, la vacunación con la vacuna de virus vivo contra la varicela puede causar una erupción cutánea más extensa o enfermedad diseminada.

Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, excepto la inmunosupresión en los niños asintomáticos con porcentajes CD4 de los linfocitos T $\geq 25\%$.

Agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática, o con un porcentaje de Linfocitos T CD4+ específicos.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la capacidad inmunitaria del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis Activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ($>101.3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, fiebre de bajo grado por sí misma no es una contra indicación para la vacuna.

Embarazo y lactancia.

Embarazo; se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal, pero se sabe que a veces la varicela de tipo salvaje causa daños al feto. Si se vacuna a mujeres que ya han pasado de la pubertad, deben evitar embarazarse en los tres meses siguientes a la vacunación. (Ver **Embarazo**)

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, existe el riesgo de reacción de hipersensibilidad después de la administración.

La vacuna no protege completamente a todos los individuos frente a la varicela adquirida de forma natural.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación 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.

Se deben tener medios terapéuticos adecuados, incluyendo epinefrina inyectable (1:1,000), para usarlos inmediatamente si ocurre una reacción anafilactoide.

Se desconoce cuánto dura la protección contra la infección por el virus de la varicela después de la vacunación con VARIVAX.

No se han determinado la seguridad y la eficacia de VARIVAX en niños y adultos jóvenes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, con o sin signos de inmunosupresión (Ver también **CONTRAINDICACIONES**).

Transmisión

La experiencia obtenida después de la salida al mercado sugiere que en raros casos puede ocurrir la transmisión del virus de la vacuna de los vacunados sanos que presentan una erupción semejante a la varicela a los contactos sanos susceptibles. También se ha reportado, la transmisión del virus de la vacuna por personas vacunadas que no presentaron dicha erupción.

Por lo tanto, siempre que sea posible se debe evitar hasta por seis semanas el contacto estrecho entre quienes han recibido la vacuna y las personas susceptibles de alto riesgo. En circunstancias en las que ese contacto es inevitable, se debe comparar el riesgo potencial de la transmisión del virus de la vacuna con el de contraer y transmitir el virus de la varicela de tipo salvaje.

Personas susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmuno comprometidos,
- las mujeres embarazadas sin historia documentada de varicela o evidencias de laboratorio de infección previa,
- los bebés nacidos de madres sin historia documentado de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa.

Se deberá posponer la vacunación al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma o la administración de inmunoglobulina inespecífica humana o de inmunoglobulina de varicela zóster.

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.

Se puede considerar la vacunación en pacientes con determinadas inmunodeficiencias donde los beneficios sobrepasan a los riesgos en pacientes con VIH asintomáticos, deficiencias de IgG, neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica y enfermedades con déficit del complemento.

VI. EMBARAZO

No hay estudios en mujeres embarazadas. No se sabe si VARIVAX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Por lo tanto, no se debe administrar VARIVAX a mujeres embarazadas, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

VII. LACTANCIA

No se ha podido determinar si el virus de la varicela de la vacuna es excretado con la leche humana. Por lo tanto, y debido a que algunos virus sí son excretados con la leche, se debe tener precaución si se administra VARIVAX a una mujer lactante.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o eficacia de VARIVAX en niños menores de un año de edad. No se recomienda la administración a bebés menores de doce meses de edad.

IX. INTERACCIONES

La vacunación se debe posponer por lo menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma o de administrar inmunoglobulina o varicela zóster inmunoglobulina (VZIG).

Durante los dos meses siguientes a la aplicación de VARIVAX, no se debe administrar ninguna inmunoglobulina, incluyendo VZIG, a menos que los beneficios de su uso sean mayores que los de la vacunación.

Se debe evitar el uso de salicilatos durante las seis semanas siguientes a la vacunación con VARIVAX, debido a que se ha reportado el síndrome de Reye tras la administración de salicilatos durante la varicela de tipo salvaje.

Los resultados de estudios clínicos indican que VARIVAX se puede administrar al mismo tiempo que M - M - R II (vacuna de virus vivos contra sarampión, parotiditis y rubéola), TETRAMUNE (toxoides diftérico y tetánico, vacuna antipertussis adsorbida y conjugada contra *Haemophilus influenzae tipo b*) o COMVAX (vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae tipo b* y contra la hepatitis B). Si VARIVAX no es aplicada en forma concomitante con M-M-R-II, debe transcurrir un intervalo de un mes entre las dos vacunas de virus vivos.

Datos limitados sobre un producto experimental que contiene vacuna contra la varicela sugieren que VARIVAX, puede ser administrado al mismo tiempo que las vacunas DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [vacuna conjugada contra *Haemophilus b* (proteína meningocócica conjugada)], en sitios diferentes y con distintas jeringas, y con la OPV (vacuna oral contra la poliomielitis).

La vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

X. EFECTOS ADVERSOS

Estudios Clínicos

En los ensayos clínicos se administró la vacuna contra la varicela VARIVAX (Oka/Merck) [En lo sucesivo denominado, vacuna contra la varicela (Oka / Merck)] en aproximadamente 17,000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble - ciego controlado con placebo sobre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de ellos se confirmó serológicamente la susceptibilidad a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia significativamente mayor en los vacunados que en los que recibieron el placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección y erupción semejante a la varicela.

Niños de 1 a 12 años de edad

En los ensayos clínicos en aproximadamente 8,900 niños sanos vigilados hasta por 42 días después de una dosis única de la vacuna contra la varicela, se reportaron las siguientes reacciones adversas, en orden decreciente de frecuencia: trastornos en el sitio de la inyección (dolor / dolorimiento, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez); fiebre $\geq 102^{\circ}\text{F}$ (38.9°C) bucal; erupción semejante a la varicela (generalizada, mediana 5 lesiones); erupción semejante a la varicela (en el sitio de la inyección, mediana 2 lesiones).

Cuadro 1:

Fiebre, Reacciones Locales, o Erupciones (%) en Niños, entre 0 y 42 Días Posteriores a la vacunación

Reacción	N	Post Dosis ¹	Picos ocurridos en días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102^{\circ}\text{F}$ (38.9°C) Oral	8824	14.7%	0 – 42

Molestias en el lugar de inyección (dolor / molestias, hinchazón, y / o eritema, prurito, erupción, hematoma, induración, rigidez)	8913	19.3%	0 - 2
Varicela como erupción (sitio de inyección)	8913	3.4%	8 - 19
Mediana de la cantidad de lesiones		2	
Varicela como erupción (generalizada)	8913	3.8%	5 - 26
Mediana de la cantidad de lesiones		5	

Adolescentes de 13 años o mayores y adultos

En los ensayos clínicos en aproximadamente 1,600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron vigilados hasta por 42 días después de cada dosis, se reportaron las siguientes reacciones adversas, en orden decreciente de frecuencia: trastornos en el sitio de la inyección (dolor, eritema, hinchazón, erupción, prurito, aumento de la temperatura local, hematoma, induración, hipoestesia); fiebre $\geq 100^{\circ}\text{F}$ (37.8°C) bucal, erupción semejante a la varicela (generalizada, mediana 5 lesiones); erupción semejante a la varicela (en el sitio de la inyección, mediana 2 lesiones).

Cuadro 2:

Fiebre, Reacciones locales o Erupciones (%) en Adolescentes de 0 a 42 días posteriores a la vacunación

Reacción	N	Pos Dosis 1	Pico ocurrido en días Posteriores a la vacunación	N	Pos Dosis 2	Pico ocurrido en días Posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 100^{\circ}\text{F}$ (37.8°C) Oral	1584	10.2%	14 - 27	956	9.5%	0 - 42
Molestias en el lugar de inyección (dolor, eritema, hinchazón, erupción, prurito, fiebre, hematoma, induración, entumecimiento)	1606	24.4%	0 - 2	955	32.5%	0 - 2
Varicela como erupción (lugar de inyección)	1606	3.1%	6 - 20	955	1.0%	0 - 6
Mediana del número de lesiones		2			2	
Varicela como erupción (generalizada)	1606	5.5%	7 - 21	955	0.9%	0 - 23
Mediana del número de lesiones		5			5.5	

Los siguientes efectos secundarios se han notificado, independientemente de la causalidad desde que la vacuna se ha comercializado:

Generales: Anafilaxis (incluyendo choque anafiláctico) y fenómenos relacionados como edema angioneurótico, edema facial, edema periférico, anafilaxis en individuos con o sin antecedentes de alergia, eritema en el lugar de la inyección, erupción, dolor / dolor a la presión / molestias, hinchazón y erupción de tipo varicelosa (media de 2 lesiones en el lugar de inyección), astenia / fatiga, equimosis en el lugar de inyección, hematoma, induración, malestar, eczema en el lugar de inyección, calor, erupción semejante a urticaria, decoloración, rigidez, trauma, aspereza / sequedad, edema / hinchazón, sensación de calor, calor al tacto, hemorragia en el lugar de inyección, anormalidad en los labios.

Oculares: Conjuntivitis, conjuntivitis aguda, lagrimeo, edema en el párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportado sólo en individuos inmuno comprometidos).

Gastrointestinales: Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, hematoquecia, úlcera bucal.

Sanguíneos y sistema linfático: Anemia aplásica, trombocitopenia, (incluyendo púrpura idiopática trombopénica (ITP)); linfadenopatía, linfadenitis, linfadenopatía trombocitopenia.

Infecciones e infestaciones: varicela (cepa de la vacuna), infección del tracto respiratorio superior, gripe, gastroenteritis, otitis, otitis media, faringitis, varicela, exantema viral, infección viral, infección, candidiasis, enfermedad tipo gripal, lesión tipo mordedura / picadura, encefalitis, faringitis, neumonía, varicela (cepa de la vacuna), Herpes Zoster.

Neurológicos / psíquicos: Encefalitis, accidente cerebrovascular, mielitis transversa; síndrome de Guillain - Barré; parálisis de Bell, ataxia, convulsiones febriles y no febriles, meningitis aséptica, mareo, parestesia, irritabilidad, cefalea, somnolencia, apatía, nerviosismo, agitación, hipersomnia, anormalidad en el sueño, cambios emocionales, alteraciones de la marcha, crisis febril, temblor, derrame cerebral, llanto, insomnio.

Respiratorios: Faringitis; neumonía / neumonitis, tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea, sinusitis, estornudos, congestión pulmonar, epistaxis, rinitis, sibilancia, bronquitis, infección respiratoria.

Cutáneos: Síndrome de Stevens – Johnson, eritema multiforme, púrpura de Henoch – Schönlein, infecciones bacterianas secundarias de la piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster, erupción, erupción de tipo sarampión/rubeola, erupción de tipo varicelosa (media generalizada de 5 lesiones), dermatitis de contacto, exantema del pañal, eritema, miliaria rubra, prurito, urticaria, rubefacción, vesículas, dermatitis atópica, eczema, acné, herpes simple, erupción semejante a urticaria, contusión, dermatitis, erupción medicamentosa, impétigo, sarampión, quemaduras solares, eritema multiforme, púrpura de Henoch – Schönlein.

Oído y del laberinto: Dolor de oído

Metabolismo y nutrición: Anorexia.

Musculo esqueléticos y tejido conjuntivo: Dolor musculo-esquelético, mialgia, dolor en la cadera, pierna o cuello, rigidez.

Vasculares: Extravasación.

XI. SOBREDOSIS

No hay datos con respecto a la sobredosis.

XII. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

XIIa. Varicela

Varicela es una enfermedad altamente transmisible en niños, adolescentes y adultos, causada por el virus salvaje de varicela-zoster. La enfermedad por lo general consiste de 300 a 500 lesiones maculopapulares y/o vesiculares acompañadas por fiebre (temperatura oral $\geq 100^{\circ}$ F) en hasta 70% de los individuos. Anualmente se produjeron aproximadamente 3,5 millones de casos de varicela entre 1980 y 1994 en los Estados Unidos, ocurriendo la incidencia pico en niños entre cinco y nueve años de edad. La tasa de incidencia de lechicina fue 8,3 a 9,1% por año en niños de 1 a 9 años de edad. La tasa de ataque de la varicela de tipo salvaje luego de exposición en el hogar entre niños saludables susceptibles demostró ser del 87%. Aunque generalmente es una enfermedad benigna, auto-limitada, la varicela puede estar asociada con complicaciones serias (ejemplo, súper-infección bacteriana, neumonía, encefalitis, síndrome de Reye) y/o muerte.

XIIb. Estudios Clínicos

Evaluación de la Eficacia Clínica Proporcionada por VARIVAX

Datos Clínicos en Niños

En estudios clínicos combinados de vacuna de virus vivo de varicela (Oka/ Merck) [de aquí en adelante conocida como vacuna de varicela (Oka/ Merck)] a dosis oscilando entre 1.000 y 17.000 PFU, la mayoría de los sujetos que recibió la vacuna de varicela (Oka/ Merck) y estuvieron expuestos a virus de tipo salvaje, estuvieron completamente protegidos contra la lechicina o desarrollaron una forma más suave (para la descripción clínica, vea a continuación) de la enfermedad.

La eficacia protectora de la vacuna de varicela (Oka/ Merck) se evaluó de tres formas diferentes: 1) por un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, durante 2 años (eficacia 95 a 100%); 2) comparando las tasas de varicela durante 7 a 9 años en los vacunados versus controles históricos (eficacia 83 a 94%) y 3) evaluando la protección de la enfermedad luego de exposición doméstica durante 7 a 9 años (eficacia 81 a 88%).

Aunque no se llevó a cabo un estudio controlado con placebo con VARIVAX, usando la actual formulación de la vacuna, se realizó un estudio controlado con placebo usando una formulación que contenía 17.000 PFU por dosis. En este estudio, una dosis única de vacuna de varicela (Oka/ Merck) protegió al 95 a 100% de los niños contra varicela por un período de dos años. El estudio enroló individuos sanos de 1 a 14 años de edad (n = 491 vacuna, n = 465 placebo). En el primer año, 8,5% de los receptores de placebo contrajeron varicela, mientras que ninguno de los receptores de la vacuna lo hicieron, para una tasa calculada de protección de 100% durante la primera temporada de varicela. En el segundo año, cuando solo un sub-conjunto de los individuos aceptó permanecer en el estudio ciego (n = 169 vacuna, n = 163 placebo), se calculó una eficacia protectora de 95% para el grupo vacunado comparado con el placebo.

En estudios clínicos iniciales, un total de 4.240 niños de 1 a 12 años de edad recibieron 1000 a 1625 PFU de virus atenuado por dosis de vacuna de varicela (Oka/ Merck) y se controlaron por hasta 9 años después de la vacuna a dosis única. En este grupo hubo una considerable variación en las tasas de varicela entre los estudios y los centros de estudio, y muchos de los datos reportados se adquirieron por seguimiento pasivo. Se observó que 0,3 a 3,8% de los vacunados por año reportaron varicela (llamados casos emergentes). Esto representa una disminución aproximada del 83% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 82%, 84%) de las tasas esperadas de incidencia ajustada por edad en sujetos susceptibles durante el mismo período. En aquellos que desarrollaron varicela emergente después de la vacunación, la mayoría experimentó enfermedad leve (mediana del número

máximo de lesiones < 50). En un estudio, un total de 47% (27/ 58) de los casos emergentes tenía < 50 lesiones, comparado con 8% (7/ 92) en individuos no vacunados, y 7% (4/ 58) de los casos emergentes tenía \geq 300 lesiones, comparado con 50% (46/ 92) en individuos no vacunados.

Entre un subgrupo de vacunados que fueron seguidos activamente en estos estudios tempranos por hasta 9 años después de la vacunación, 179 individuos tuvieron exposición en el hogar a varicela. No hubo reportes de varicela emergente en 84% (150/ 179) de los niños expuestos, mientras que 16% (29/ 179) reportaron una forma leve de varicela (38% (11/ 29) de los casos con un número total máximo de < 50 lesiones, ningún individuo con \geq 300 lesiones). Esto representa una reducción del 81% en el número esperado de casos de varicela, utilizando la tasa histórica de ataque de 87% luego de exposición en el hogar a varicela en individuos no vacunados en el cálculo de eficacia.

En estudios clínicos posteriores, un total de 1164 niños de 1 a 12 años de edad recibieron 2900 a 9000 PFU de virus atenuado por dosis de vacuna de varicela (Oka/ Merck) y han sido seguidos activamente por hasta 7 años después de la vacunación a dosis única. Se observó que 0,2 a 2,3% de vacunados por año reportaron varicela emergente por hasta 7 años después de la dosis única de vacuna. Esto representa un aproximado de 94% (IC 95%, 92%, 95%) de descenso en la tasa esperada de incidencia ajustada por edad en sujetos susceptibles durante el mismo período. En aquellos que desarrollaron varicela emergente después de la vacunación, la mayoría experimentó enfermedad leve con la mediana del número total máximo de lesiones < 50. La severidad de la varicela reportada emergente, según la medición del número de lesiones y la temperatura máxima, no pareció aumentar con el tiempo desde la vacunación.

Entre un subgrupo de vacunados que fueron seguidos activamente en estos últimos estudios por hasta 7 años después de la vacunación, 80 individuos estuvieron expuestos a un individuo no vacunado con varicela de tipo salvaje en un ambiente doméstico. No hubo reportes de varicela emergente en 90% (72/ 80) de los niños expuestos, mientras que 10% (8/ 80) reportaron varicela después de exposición en el hogar. Esto representa una reducción de 88% en el número esperado de casos de varicela utilizando la tasa histórica de ataque de 87% luego de exposición en el hogar a varicela en individuos no vacunados en el cálculo de eficacia. Los casos reportados de varicela fueron leves, con una mediana anual de número de lesiones (máximo diario total) de 10 a 34.

Entre 9202 niños \leq 12 años de edad que recibieron 1 inyección de vacuna de varicela (Oka/ Merck), hubo 1149 casos de varicela emergente (ocurriendo más de 6 semanas después de la vacunación), de los cuales 20 (1,7%) se clasificaron como severos (\geq 300 lesiones y una temperatura oral \geq 37,8° C). Comparado con la proporción de casos severos (36%) de la infección por varicela de tipo salvaje en controles históricos no vacunados, esto representa una reducción relativa de 95% en la proporción de casos severos entre receptores de la vacuna de varicela que desarrollaron varicela emergente.

Hay un número insuficiente de casos de varicela emergente en niños vacunados como para analizar la tasa de protección de la vacuna de varicela (Oka/ Merck) contra las complicaciones serias de varicela (ejemplo, encefalitis, hepatitis, neumonía).

Datos Clínicos en Adolescentes y Adultos

Aunque no se ha realizado un estudio controlado con placebo en adolescentes y adultos, se calculó la eficacia protectora de la vacuna de varicela (Oka/ Merck) por evaluación de la protección cuando los vacunados recibieron 2 dosis de la vacuna de varicela (Oka/ Merck) con una separación de 4 u 8 semanas y posteriormente se expusieron a varicela en un entorno doméstico durante 6 a 7 años. En estudios clínicos anteriores, con hasta 6 años de seguimiento, 13 de los 76 individuos (17%) que tuvieron exposición en el hogar a varicela, desarrollaron varicela. Todos los casos de varicela que se reportaron, fueron generalmente leves, con una mediana de 37 lesiones (rango, 8 a 75). En los estudios clínicos posteriores, con hasta 7 años de seguimiento, ninguno de los 19 individuos (0%) que tuvieron exposición en el hogar a varicela, desarrolló varicela.

La tasa de ataque de adultos no vacunados expuestos a un contacto único en el hogar, no ha sido previamente estudiado. Si la tasa de ataque de 87% luego de exposición en el hogar en niños susceptibles sigue siendo verdadera para adolescentes y adultos susceptibles, la eficacia estimada de la vacuna en la prevención de cualquier enfermedad de varicela oscilaría entre 80 y 100%.

Hay un número insuficiente de casos emergentes de varicela entre adolescentes y adultos vacunados para evaluar la tasa de protección de la vacuna de varicela (Oka/ Merck) contra las complicaciones serias de la varicela (es decir, encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

Inmunogenicidad de la Vacuna de Varicela (Oka/ Merck)

Estudios clínicos con varias formulaciones de la vacuna conteniendo virus atenuados, oscilando entre 1.000 a 50.000 PFU por dosis, han demostrado que la vacuna de varicela (Oka/ Merck) induce una respuesta humoral inmune detectable en una elevada proporción de individuos, y es generalmente bien tolerada en individuos sanos entre 12 meses y 55 años de edad.

La seroconversión, definida como la adquisición de anticuerpos detectables a varicela (basados en el punto de corte del ensayo que generalmente corresponde a 0,6 unidades en el gpELISA, un ensayo altamente sensible que no está disponible comercialmente), se observó en 98% de los vacunados aproximadamente a las 4 a 6 semanas después de la vacunación en 9610 niños susceptibles de 12 meses a 12 años de edad, que recibieron dosis oscilando entre 1.000 y 50.000 PFU. Las tasas de varicela emergente fueron significativamente menores entre niños con títulos de anticuerpo varicela ≥ 5 unidades gpELISA, comparados con niños con títulos < 5 unidades gpELISA. Los títulos ≥ 5 unidades gpELISA se indujeron en aproximadamente 83% de los niños vacunados con una dosis única de vacuna a 1.000 a 50.000 PFU por dosis. La tasa de respuesta inmune a la vacuna de varicela (Oka/ Merck) (determinada por el porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpo varicela ≥ 5 unidades gpELISA a las 6 semanas después de la vacunación, una correlación aproximada de protección) en sujetos participando en estudios de seguimiento, osciló entre 72% y 98%.

En un estudio multicéntrico, involucrando adolescentes y adultos susceptibles de 13 años de edad y mayores, dos dosis de vacuna de varicela (Oka/ Merck), administradas con una separación de ocho semanas, indujeron una tasa de seroconversión (gpELISA $\geq 0,6$ unidades) de aproximadamente 75% en 539 individuos cuatro semanas después de la primera dosis y 99% en 479 individuos cuatro semanas después de la segunda dosis. La respuesta promedio de anticuerpos en vacunados que recibieron la segunda dosis ocho semanas después de la primera dosis fue mayor que en aquellos que recibieron la segunda dosis cuatro semanas después de la primera dosis. En otro estudio multicéntrico, involucrando adolescentes y adultos, dos dosis de la vacuna de varicela (Oka/ Merck), administradas con una diferencia de ocho semanas, indujeron una tasa de seroconversión (gpELISA $\geq 0,6$ unidades) de 94% en 142 individuos seis semanas después de la primera dosis y 99% en 122 individuos seis semanas después de la segunda dosis.

La vacuna de varicela (Oka/ Merck) también induce respuestas inmunes celulares en los vacunados. Se desconoce la contribución relativa de la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células a la protección contra varicela.

Persistencia de la Respuesta Inmune

En aquellos estudios clínicos involucrando niños sanos que han sido seguidos por largo tiempo después de la dosis única de vacuna, estuvieron presentes anticuerpos detectables (gpELISA $\geq 0,6$ unidades) en 99,1% (3092/ 3120) a 1 año, 99,4% (1382/ 1391) a los 2 años, 98,7% (1032/ 1046) a los 3 años, 99,3% (997/ 1004) a los 4 años, 99,2% (727/ 733) a los 5 años y 100% (432/ 432) a los 6 años después de la vacunación.

En estudios clínicos involucrando adolescentes y adultos que recibieron 2 dosis de la vacuna, estuvieron presentes anticuerpos detectables (gpELISA $\geq 0,6$ unidades) en 97,9% (565/ 580) a 1 año, 97,1% (34/ 35) a los 2 años, 100% (144/ 144) a los 3 años, 97,0% (98/ 101) a los 4 años, 97,5% (78/ 80) a los 5 años y 100% (45/ 45) a los 6 años después de la vacunación.

Se ha observado un repunte en los niveles de anticuerpo en vacunados luego de la exposición a varicela de tipo salvaje, lo que pudiera explicar la aparente persistencia a largo plazo de los niveles de anticuerpo luego de la vacunación en estos estudios. La duración de la protección contra varicela, obtenida usando la vacuna de varicela (Oka/ Merck) en ausencia de refuerzo por el virus salvaje, se desconoce. La vacuna de varicela (Oka/ Merck) también induce respuestas inmunes mediadas por célula en los vacunados. Se desconoce la contribución relativa de la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células a la protección contra varicela.

Transmisión

En el estudio controlado con placebo, se evaluó la transmisión del virus vacunal en el entorno doméstico (durante el período de 8 semanas después de la vacuna) en 416 receptores susceptibles con placebo, que fueron contactos domésticos de 445

receptores de vacuna. De los 416 receptores de placebo, tres desarrollaron varicela y se seroconvirtieron, nueve reportaron un exantema similar a varicela y no seroconvirtieron y seis no tuvieron exantema, pero seroconvirtieron. Si hubo transmisión del virus vacunal, la hubo a una tasa muy baja y posiblemente sin enfermedad reconocible en los contactos. Estos casos pueden representar, o bien varicela de tipo salvaje de contactos de la comunidad, o una baja incidencia de transmisión del virus vacunal de los contactos vacunados (vea **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). La experiencia post mercadeo sugiere que la transmisión del virus vacunal puede ocurrir raramente entre vacunados sanos que desarrollan un exantema similar a varicela y contactos sanos susceptibles. La transmisión del virus vacunal de vacunados que no desarrollan un exantema de tipo varicela, también se ha reportado.

Herpes Zoster

Globalmente, 9543 niños sanos (12 meses a 12 años de edad) y 1652 adolescentes y adultos (13 años de edad y mayores) han sido vacunados con la vacuna de varicela a virus atenuados (Oka/ Merck) en estudios clínicos. Se han reportado doce casos de herpes zoster en niños durante 84.414 personas-año de seguimiento en estudios clínicos, resultando en una incidencia calculada de al menos 14 casos por 100.000 personas-año. No se ha determinado lo completo de este reporte. Se han reportado dos casos de herpes zoster en el grupo de edad de adolescentes y adultos durante 12.372 personas-año de seguimiento en estudios clínicos, resultando en una incidencia calculada de 16 casos por 100.000 personas-año.

Todos los 14 casos de herpes zoster fueron leves y no se reportaron secuelas. Dos cultivos (un niño y un adulto) obtenidos de vesículas fueron positivos para virus de varicela zoster tipo salvaje, confirmado por el análisis de endonucleasa de restricción. El efecto a largo plazo de la vacuna de varicela (Oka/ Merck) sobre la incidencia de herpes zoster, particularmente en aquellos vacunados expuestos a varicela de tipo salvaje, es desconocido hasta el presente.

En niños, la tasa reportada de zoster en receptores de vacuna, parece no exceder la determinada previamente en un estudio de base poblacional de niños sanos que habían experimentado varicela de tipo salvaje. La incidencia de zoster en adultos que han tenido infección de varicela tipo salvaje es mayor que en niños.

Síndrome de Reye

El síndrome de Reye se ha presentado en niños y adolescentes luego de infección por varicela de tipo salvaje, la mayoría de los cuales han recibido salicilatos. En estudios clínicos en niños y adolescentes sanos en los Estados Unidos, los médicos aconsejaron a los receptores de la vacuna de varicela a no usar salicilatos por seis semanas después de la vacunación. No hubo reportes de síndrome de Reye en receptores de vacuna de varicela durante estos estudios.

Estudios con Otras Vacunas

En estudios clínicos combinados involucrando 1107 niños de 12 a 36 meses de edad, 680 recibieron vacuna de varicela (Oka/ Merck) y M-M-R-II (Vacuna a Virus vivo contra Sarampión, Parotiditis y Rubeola) de forma concomitante en sitios separados y 427 recibieron las vacunas con una diferencia de seis semanas. Las tasas de seroconversión y los niveles de anticuerpos fueron comparables entre los dos grupos a aproximadamente seis semanas después de la vacunación a cada uno de los componentes de la vacuna. No se notaron diferencias en el reporte de reacciones adversas en aquellos que recibieron la vacuna de varicela (Oka/ Merck) concomitantemente con M-M-R-II en sitios separados y aquellos que recibieron la vacuna de varicela (Oka/ Merck) y M-M-R-II en diferentes tiempos (ver **INTERACCIONES**).

En un estudio clínico involucrando 316 niños de 12 meses a 42 meses de edad, 160 recibieron una vacuna de investigación (una formulación que combinaba sarampión, parotiditis, rubeola y varicela en una jeringa) concomitantemente con dosis de refuerzo de DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y OPV (vacuna oral contra el polio), mientras que 156 recibieron M-M-R-II concomitantemente con dosis de refuerzo de DTaP y OPV seguidos por la vacuna de varicela (Oka/ Merck) 6 semanas más tarde. A las seis semanas después de la vacuna, las tasas de seroconversión para sarampión, parotiditis, rubeola y varicela y el porcentaje de vacunados cuyos títulos se reforzaron para difteria, tétanos, pertussis y polio fueron comparables entre los dos grupos, pero los niveles anti-varicela disminuyeron cuando la vacuna de investigación conteniendo varicela se administró concomitantemente con DTaP. No se notaron diferencias clínicamente significativas en reacciones adversas entre los dos grupos.

En otro estudio clínico involucrando 306 niños de 12 a 18 meses de edad, 151 recibieron una vacuna de investigación (una formulación combinando sarampión, parotiditis, rubeola y varicela en una jeringa) concomitantemente con una dosis de refuerzo de PedvaxHIB* [Vacuna de *Haemophilus b* Conjugado (Conjugado de Proteína de Meningococo)], mientras que 155 recibieron M-M-R-II concomitantemente con una dosis de refuerzo de PedvaxHIB seguido por la vacuna de varicela (Oka/ Merck) 6 semanas después. A las seis semanas después de la vacunación, las tasas de seroconversión para sarampión, parotiditis, rubeola y varicela, y los títulos promedio geométrico para PedvaxHIB fueron comparables entre los dos grupos, pero los niveles de anti-varicela se redujeron cuando la vacuna de investigación conteniendo varicela se administró concomitantemente con PedvaxHIB. No se vieron diferencias significativas en reacciones adversas entre los dos grupos.

En un estudio clínico involucrando 609 niños de 12 meses a 23 meses de edad, 305 recibieron vacuna de varicela (Oka/ Merck), M-M-R-II y TETRAMUNE** (vacunas de *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria, tétanos y pertussis) concomitantemente en sitios separados y 304 recibieron M-M-R-II y TETRAMUNE de forma concomitante, seguido por la vacuna de varicela (Oka/ Merck) 6 semanas después. A las seis semanas después de la vacunación, las tasas de seroconversión para sarampión, parotiditis, rubeola y varicela fueron similares entre los dos grupos. Comparados con los GMTs previos a la vacunación, hubo un repunte a las seis semanas post-vacunación en GMTs para *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria, tétanos y pertussis, similar entre los dos grupos. Los GMTs para todos los antígenos fueron similares, excepto para varicela, que fue menor cuando la vacuna de varicela (Oka/ Merck) se administró concomitantemente con M-M-R-II y TETRAMUNE, pero dentro del rango de GMTs vistos en experiencias clínicas previas cuando la vacuna de varicela (Oka/ Merck) se administró sola. A 1 año después de la vacunación, los GMTs para sarampión, parotiditis, rubeola, varicela y *Haemophilus influenzae* tipo b fueron similares entre los dos grupos. Todas las tres vacunas fueron bien toleradas independientemente de si fueron administradas concomitantemente en sitios separados o con una diferencia de 6 semanas. No hubo diferencias clínicamente importantes en las tasas de reacción cuando las tres vacunas se administraron concomitantemente versus con 6 semanas de diferencia.

En un estudio clínico involucrando 822 niños de 12 a 15 meses de edad, 410 recibieron COMVAX [vacuna de *Haemophilus b* Conjugado (Conjugado de Proteína de Meningococo) y Hepatitis B (recombinante)], M-M-R-II y vacuna de varicela (Oka/ Merck) concomitantemente en sitios separados y 412 recibieron COMVAX seguido por M-M-R-II y la vacuna de varicela (Oka/ Merck) administradas concomitantemente en sitios separados, con 6 semanas de diferencia. A las 6 semanas después de la vacunación, las respuestas inmunes para los sujetos que recibieron las inyecciones concomitantes de COMVAX, M-M-R-II y la vacuna de varicela (Oka/ Merck) fueron similares a aquellas de los sujetos que recibieron COMVAX seguido 6 semanas después por M-M-R-II y la vacuna de varicela (Oka/ Merck) con respecto a todos los antígenos administrados. Todas las 3 vacunas fueron generalmente bien toleradas, independientemente de si se administraron concomitantemente en sitios separados o con una diferencia de 6 semanas. No hubo diferencias clínicamente importantes en las tasas de reacción cuando las 3 vacunas se administraron concomitantemente versus con 6 semanas de diferencia.

VARIVAX se recomienda para administración subcutánea. Sin embargo, durante los estudios clínicos, algunos niños recibieron la vacuna de varicela (Oka/ Merck) por vía intramuscular, resultando en tasas de seroconversión similares a las de niños que recibieron la vacuna por la ruta subcutánea. No se ha definido la persistencia de anticuerpos y la eficacia en niños que reciben la vacuna por inyecciones intramusculares.

XIII. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Estabilidad

VARIVAX tiene un nivel mínimo de potencia de aproximadamente 1350 PFU 30 minutos después de reconstituir a temperatura ambiente (20 a 25° C, 68 a 77° F).

Almacenamiento

Vial de la Vacuna

Durante el transporte, para asegurar que no hay pérdida de potencia, la vacuna se debe mantener a una temperatura de 2 a 8° C o más fría (36 a 46° F o más frío) pero sin exceder temperaturas por debajo de -50° C (-58° F). el uso de hielo seco puede someter a VARIVAX a temperaturas menores de -50° C (-58° F).

Antes de la reconstitución, VARIVAX tiene una vida útil de 24 meses cuando se refrigera a 2 a 8° C o más frío (36 a 46° F o más frío). La vacuna también se puede almacenar en un congelador; si se transfiere posteriormente a un refrigerador, **LA VACUNA NO DEBE VOLVERSE A CONGELAR.**

Antes de la reconstitución, proteja de la luz.

DESCARTE SI LA VACUNA RECONSTITUIDA NO SE USA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS.

Empaque de combinación con el vial de vacuna y el diluyente.

Para empaques de combinación con el vial de la vacuna y el diluyente envasados juntos, almacene en el refrigerador de 2 a 8° C (36 a 46° F). **NO CONSERVE EL EMPAQUE DE COMBINACIÓN EN EL CONGELADOR.**

XIV. NOMBRE Y DIRECCION DE LOS FABRICANTES DEL PRODUCTO TERMINADO

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Corp. U.S.A.

Dirección: 770 Summeytown Pike, PO Box 4, West Point, Pennsylvania. U.S.A.

Envasado por: Merck Sharp & Dohme Corp. U.S.A. (Primario) y Merck Sharp & Dohme B.V., Holanda (Secundario).

Dirección: 770 Summeytown Pike, PO Box 4, West Point, Pennsylvania. U.S.A.

Waarderweg 39, PO Box 581, 2031 BN, 2003 PC Haarlem, Holanda

XVI. INFORMACIÓN LOCAL

VARIVAX 1350 PFU/0,5mL Vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados polvo liofilizado para solución inyectable P.B. 1.372/15.

