

PROGRAMA DE VACUNACION FRENTE A VARICELA EN CASTILLA LA MANCHA



Junta de Comunidades de
Castilla-La Mancha
Consejería de Sanidad

INTRODUCCION

La **varicela** es una enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial, producida por la infección primaria del virus varicela zóster (VVZ) en personas susceptibles. Es endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2-3 años y su distribución es estacional con predominio en los meses de marzo, abril y mayo. Se considera una enfermedad transmisible muy contagiosa, típica de la infancia, que afecta al 90% de los sujetos susceptibles cuando el virus se difunde en comunidades semicerradas como guarderías o escuelas. La mayoría de los casos se registran en escolares, siendo de carácter benigno. En cambio, cuando afecta a los recién nacidos y a los adultos puede cursar con complicaciones graves, y en los pacientes inmunodeprimidos suele ser muy grave.

El **herpes zóster** es la expresión de la reactivación del virus que ha permanecido latente en las raíces sensoriales de los ganglios dorsales medulares desde la infección primaria. La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo el 15% desarrolla el herpes zóster en algún momento de su vida. Afecta principalmente a los adultos, sobre todo a los ancianos, y a los pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad. Es de carácter endémico o esporádico.

El **agente causal** de la varicela y el herpes zóster es un virus ADN que pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia *Alfaherpesviridae*, género *Varicellavirus*. El VVZ es estable, con pequeñas diferencias entre las diferentes cepas, difícil de aislar y cultivar "in vitro". Se multiplica con gran rapidez en las células dérmicas del ser humano, por lo que es muy contagioso.

Tras la infección primaria, el VVZ se replica en la orofaringe y en los ganglios linfáticos regionales. A los tres días se produce una viremia primaria poco intensa mediante la cual el virus se disemina a los órganos del sistema retículoendotelial, replicándose en el interior de los linfocitos T. Al cabo de 1-2 semanas se produce una segunda viremia con diseminación cutánea causante del exantema característico de la enfermedad en su fase de estado. Tras la infección de la piel, el VVZ asciende por las raíces nerviosas sensitivas (en especial las de los dermatomas que corresponden al trigémino, nervios torácicos y lumbares) hasta los ganglios dorsales medulares.

La primera infección por VVZ ocasiona el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral y celular que confiere protección frente a la enfermedad e inhibe la replicación viral, quedando el virus en situación latente, con un cierto grado de replicación endógena sin traducción clínica, que contribuye a reforzar la inmunidad. El VVZ puede reactivarse en aquellas situaciones que produzcan un descenso de la inmunidad celular, dando lugar al herpes zóster.

Es importante resaltar que el mantenimiento de la inmunidad y la situación de latencia viral requiere la existencia de dos condiciones: que exista circulación del virus salvaje reinfectando a los sujetos inmunes y reforzando su capacidad de respuesta, y que los virus acantonados en los ganglios sensitivos de las raíces nerviosas medulares se repliquen endógenamente y provoquen una nueva respuesta inmune.

La **transmisión** del virus VVZ se produce de persona a persona por el contacto directo con las vesículas cutáneas que contienen el virus o, en menor medida, a través de las secreciones respiratorias. Puede haber transmisión intrauterina del virus por infección aguda de la gestante no inmune durante el primero o segundo trimestres del embarazo, ocasionando el síndrome de varicela congénita o un herpes zóster en el primer año de la vida cuando el contagio tiene lugar entre las semanas 20 y 37 de gestación.

El **periodo de contagio** es el comprendido entre 1-3 días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después de que aparezcan las primeras vesículas cutáneas. En los pacientes inmunodeprimidos la duración del periodo de incubación es más prolongada.

Los **síntomas clínicos** de la varicela aparecen tras un periodo de incubación de 14-21 días. En niños sanos inmunocompetentes la enfermedad suele ser leve y cursar con un exantema vesicular pruriginoso en diferentes estadios evolutivos, de distribución centrífuga, acompañado de febrícula y escasas manifestaciones sistémicas. Tiende a la curación en 7-10 días. Esta forma clínica es la más frecuente, pero a veces puede acompañarse de complicaciones cuya frecuencia y gravedad dependen de una serie de factores de riesgo, entre los que cabe destacar la edad inferior al año de vida o superior a los 14 años.

El herpes zóster cursa con una erupción eritemato-vesiculosa unilateral (lesiones de distribución en 1-3 dermatomas sensitivos) a veces acompañado de neuralgia, con pocos síntomas sistémicos. En inmunocomprometidos puede generalizarse y presentar complicaciones viscerales.

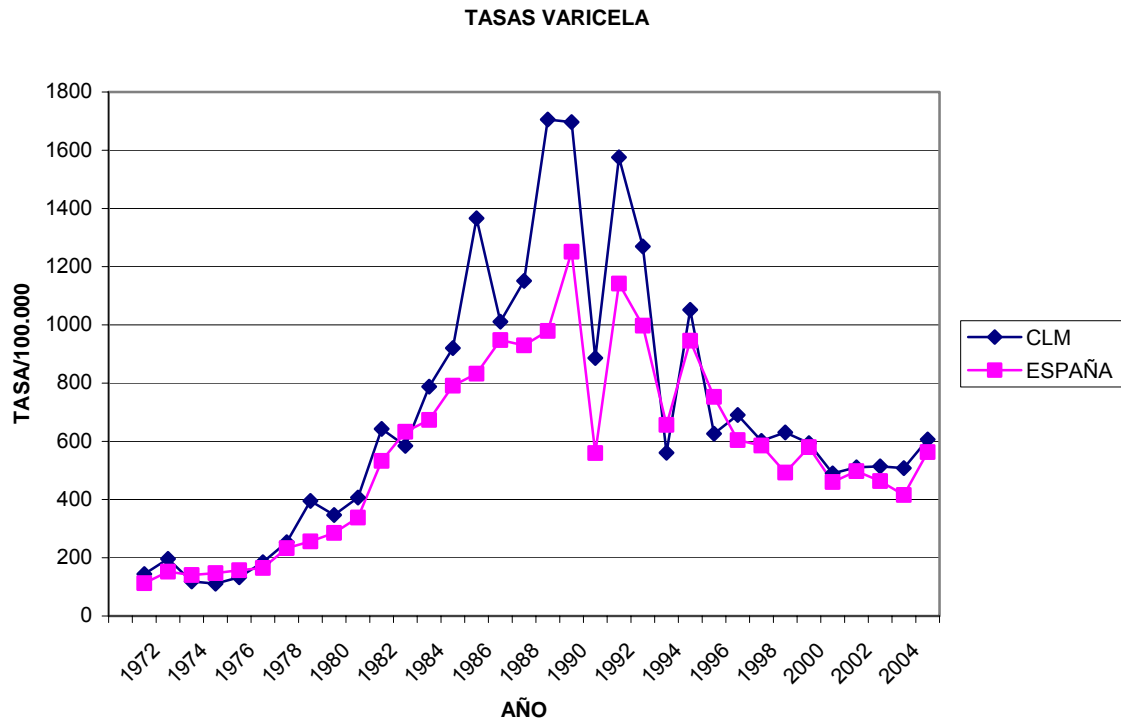
EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de varicela se estima en 60 millones de nuevos casos al año, de los que 57 millones corresponderían a niños. El herpes zóster es responsable de 5.200.000 nuevos casos anuales.

En España se producen cerca de 400.000 nuevos casos anuales. La evolución de las tasas de varicela en España y en Castilla La Mancha desde 1971 muestra un comportamiento similar, con una primera fase ascendente hasta el año 1989, en el que se alcanzan las tasas más altas, tanto en Castilla La Mancha, como en España. Después, se inicia una fase de ascensos y

descensos en ambas series que culmina en 1996, año a partir del cual se produce un lento descenso. A lo largo de este periodo las tasas de las dos series han estado siempre muy próximas, excepto en el periodo 1983-1992, en el que se observan mayores diferencias. En este periodo, la serie regional presenta incidencias más elevadas. Durante el año 2004, se declararon en Castilla La Mancha 11.012 casos de varicela, que corresponde a una tasa de 606,46 por 100.000.

Evolución anual de las tasas de varicela en Castilla La Mancha (1971-2004)



VACUNACION FRENTE A VARICELA

La varicela es una enfermedad infecciosa de alta prevalencia y evolución normalmente benigna en los niños, con mayor riesgo de complicaciones a medida que aumenta la edad, frente a la que en la actualidad se dispone en España de vacunas autorizadas para su comercialización.

La vacunación sistemática en la primera infancia plantea cuestiones aún no resueltas desde el punto de vista de la salud pública:

- Ante la obtención de coberturas vacunales insuficientes para inducir inmunidad de grupo podría producirse una modificación del patrón epidemiológico de la enfermedad, con un incremento de la edad media de primoinfección, desplazándose el grupo de susceptibles a edades en que la frecuencia de complicaciones graves es mayor, con especial riesgo para las embarazadas y sus hijos (aumento de casos de varicela congénita).
- En caso de alcanzarse coberturas vacunales elevadas, debe considerarse el efecto que tendría sobre la aparición de casos de herpes zóster en adultos. La exposición exógena a virus salvaje (es decir, el contacto con enfermos de varicela) constituye un mecanismo protector frente al herpes zóster, ya que la reinfección natural actúa como refuerzo inmunitario para mantener el estado de latencia del virus en personas infectadas. Una alta cobertura vacunal interrumpiría la circulación del virus salvaje y por tanto la reinfección natural de los adultos. La aplicación de modelos matemáticos para estudiar el impacto de la vacuna predice un aumento del herpes zóster en un plazo de entre 30 a 50 años desde la puesta en marcha de la vacunación. Transcurrido este plazo disminuirían los casos de zóster, por ser menos frecuente esta patología en vacunados.
- Se desconoce el número de dosis necesarias para conseguir una protección duradera.
- La vacunación no permitirá eliminar la enfermedad (como puede ser el caso del sarampión a medio plazo), ya que todos los individuos infectados por el virus salvaje son portadores del mismo. Al reactivarse produciendo herpes zóster, el virus salvaje se puede transmitir a los individuos seronegativos. La enfermedad solo sería eliminable, por tanto, tras la desaparición (fallecimiento) de todos los infectados por el virus salvaje y siempre que desapareciera la transmisión al conseguir

que el 100% de la población mundial no infectada por el virus salvaje quedara inmunizada tras la vacunación.

La vacunación en preadolescentes susceptibles no tiene un gran impacto en la incidencia de la varicela, pero permite proteger a los jóvenes que no han pasado la enfermedad en la infancia y evitar que padezcan la varicela a edades en que las complicaciones son más graves, eliminando así a esta bolsa de susceptibles y no modificando el patrón epidemiológico de la enfermedad. Al permitirse la circulación del virus, tampoco modificaría la presentación de herpes zóster.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha acordado en el año 2005 la adopción de las siguientes medidas a nivel de todas las comunidades autónomas:

“Recomendar la vacunación frente a varicela en un rango de edad entre 10-14 años (ambos inclusive) en aquellas personas que no refieran haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Cada comunidad autónoma, en su ámbito territorial, establecerá durante el año 2005 las medidas oportunas para la aplicación de esta recomendación. La vacunación quedará incorporada al calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud”.

Con el fin de hacer efectiva la recomendación, la estrategia a adoptar en Castilla La Mancha es:

- Incluir la vacunación frente a la varicela en el calendario sistemático infantil a los 11 años de edad, que será administrada mediante una dosis en el control de salud infantil correspondiente a aquellos individuos susceptibles que no refieran haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunados con anterioridad. Esta estrategia entrará en vigor a partir del 1 de noviembre de 2005.
- Mantener las recomendaciones de vacunación en las personas susceptibles (previa serología específica negativa) con mayor riesgo de padecer complicaciones de la varicela, tanto niños como adultos. En este último caso se precisarán dos dosis de vacuna, teniendo en cuenta que en mujeres en edad fértil debe evitarse un embarazo hasta transcurridas 4 semanas desde la última dosis.

PERSONAS A LAS QUE SE RECOMIENDA LA VACUNACION

1. PREADOLESCENTES SIN PATOLOGIA DE RIESGO

- Se procederá a la inmunización de niños y niñas aprovechando la realización del control de salud infantil correspondiente a los 11 años de edad.
 - Si no consta en la historia clínica el padecimiento de la enfermedad, se interrogará al padre, madre o acompañante del menor sobre este aspecto.
 - Exclusivamente se vacunará en los supuestos de no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunado previamente.
 - No es necesario realizar serología previa.
 - La vacuna a utilizar es **Varivax®**.

2. ADULTOS SIN PATOLOGIA DE RIESGO

- Personal sanitario seronegativo a varicela.
- Cuidadores de guarderías, profesores y demás personal con riesgo laboral de exposición a varicela, que no hayan pasado la enfermedad.
- Padres y madres que no han pasado la varicela ni han sido vacunados frente a la misma, con hijos menores de 11 años que no hayan pasado la enfermedad ni hayan sido vacunados previamente.
- Mujeres en edad fértil que no hayan padecido la enfermedad ni hayan sido vacunadas previamente (prevención de varicela congénita).

3. NIÑOS Y ADULTOS CON PATOLOGIA DE RIESGO

- Pacientes con leucemia aguda y otras hemopatías malignas.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor, incluida la terapia con corticosteroides para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave.
- Pacientes con transplante programado de órganos.
- Pacientes con enfermedad pulmonar crónica, enfermedades cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada, diabetes, neuropatías crónicas, síndrome nefrótico y mucoviscidosis.

- Niños con tratamiento prolongado con salicilatos.
- Recién nacidos de madres que han padecido varicela una semana antes o después del parto (deben recibir inmunoglobulina antivariola zoster).

La vacunación no es necesaria en las siguientes circunstancias:

- Personas con antecedentes de haber padecido la varicela en algún momento de su vida.
- Personas con antecedentes de vacunación previa.

No existe evidencia de aumento de reacciones adversas en la vacunación de individuos que hayan pasado la enfermedad, por lo que no es preceptivo realizar un análisis serológico previo para determinar la necesidad de vacunación. No obstante, en las personas mayores de 13 años con antecedentes desconocidos o negativos de varicela previa, se puede optar por la realización de este análisis serológico ya que hasta un 80% de personas sin antecedentes es inmune, por lo que no será necesaria la vacunación.

VACUNAS DISPONIBLES

Las vacunas frente a varicela autorizadas actualmente en España son (en anexo figuran las correspondientes fichas técnicas):

Varivax[®] (Sanofi Pasteur MSD): vacuna de virus atenuados de la cepa Oka/Merck, con un mínimo de 1.350 unidades formadoras de placa. Presenta en su ficha técnica como indicación terapéutica la inmunización activa para la prevención de la varicela en individuos de edad igual o superior a los 12 meses de edad (en menores de esta edad el número de fallos vacunales no es aceptable). Los individuos sanos con edades comprendidas entre 12 meses y 12 años deben recibir una dosis única de 0,5 ml. Los individuos de 13 años de edad y mayores deben recibir dos dosis de 0,5 ml. administradas con un intervalo de 4 a 8 semanas, debido a la inferior respuesta inmunológica inducida por la vacuna al aumentar la edad.

Varilrix[®] (Glaxo SmithKline GSK): vacuna de virus atenuados de la cepa Oka/RIT, con un mínimo de 1.995 unidades formadoras de placa. Según ficha técnica, está indicada para la inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos seronegativos, a partir de los 13 años de edad. También está indicada para la inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos. No está indicado su uso sistemático en niños con edades entre 12 meses y 12 años, ya

que su seguridad solo ha sido evaluada en sujetos mayores de 13 años (contiene albúmina en su composición). Deben administrarse dos dosis de 0,5 ml. con un intervalo entre dosis de entre 6 y 8 semanas.

LUGAR ANATOMICO, VIA DE ADMINISTRACION Y NUMERO DE DOSIS

La vacuna se administrará por vía subcutánea, utilizando la región deltoidea para adultos y niños mayores, y la región anterolateral superior del muslo en los niños de entre 12 y 15 meses de edad. No se recomienda la administración por vía intramuscular, pero en caso de que se utilice esta vía por error, no es necesario repetir la dosis. No administrar nunca por vía intravenosa.

- Individuos sanos con edades comprendidas entre 12 meses y 12 años de edad: una dosis única de 0,5 ml de **Varivax**[®]
- Individuos sanos con edad superior a 13 años: dos dosis de 0,5 ml de **Varivax**[®] (intervalo de 4 a 8 semanas entre dosis) o **Varilrix**[®] (intervalo de 6 a 8 semanas entre dosis).
- Individuos con patología previa de riesgo: Deberán respetarse las pautas de administración y número de dosis que figuran en las fichas técnicas de **Varivax**[®] y **Varilrix**[®].

CONTRAINDICACIONES Y ASPECTOS A TENER EN CUENTA

- Historia de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna (neomicina, gelatina hidrolizada en la vacuna **Varivax**[®]) o con reacciones alérgicas a una dosis previa de la vacuna. Una historia de dermatitis de contacto a neomicina no constituye contraindicación.
- En personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida tales como leucemias, linfomas, enfermedad tumoral diseminada, discrasias sanguíneas, evidencia clínica de infección por VIH o pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor (incluyendo la administración de corticoesteroides a dosis elevadas) deberán tenerse en cuenta las indicaciones que figuran en las fichas técnicas de ambas vacunas.
- No debe vacunarse durante el embarazo o a aquellas mujeres con gran posibilidad de quedar embarazadas. Se desconocen los efectos de la vacuna en el feto, pero se recomienda evitar el embarazo durante al menos un mes tras la vacunación. Debido al riesgo teórico de

transmisión de la cepa vacunal de madre a hijo, las mujeres no deben vacunarse durante la lactancia. Además, las mujeres que reciben inmunoglobulina anti Rh (D) no deben ser vacunadas en los tres meses siguientes.

- La vacunación en personas con enfermedad aguda, moderada o grave debe posponerse hasta su mejoría. Enfermedades como la otitis media o las infecciones del tracto respiratorio superior, antibioticoterapia concurrente o la convalecencia de otras enfermedades no son contraindicaciones para la vacunación frente a varicela.
- Aunque no existe evidencia sobre si la varicela o la vacuna de la varicela exacerban la tuberculosis, no se recomienda la vacunación de personas con tuberculosis activa no tratada. No es necesario realizar PPD previo a la vacunación frente a varicela.
- Evitar el uso de salicilatos durante al menos 6 semanas tras la vacunación.
- En las correspondientes fichas técnicas de las vacunas se detallan otras precauciones y advertencias especiales de empleo.

OTROS ASPECTOS DE INTERES

Mujeres en edad fértil: además de descartar el embarazo, la mujeres en edad fértil que se vacunen deben evitar quedar embarazadas en el intervalo de tiempo comprendido entre la primera y segunda dosis y en el mes siguiente a la recepción de la segunda dosis. Toda mujer en edad fértil debe ser advertida de estos hechos antes de que se le administre la vacuna y el profesional sanitario debe tener la seguridad de que la mujer ha comprendido la información. Se deja al criterio del profesional sanitario la decisión de realizar un test de embarazo y la indicación de un método anticonceptivo efectivo, decisión que deberá ser tomada de acuerdo con la paciente y teniendo en cuenta su historia clínica, hábitos sexuales, etc.

Edad inferior a los 12 meses: no se recomienda la utilización de la vacuna por debajo de los 12 meses de edad. Cuando esté indicada, se puede utilizar a partir de los 12 meses de edad, aunque la inmunogenicidad de la vacuna es superior cuando se administra a partir de los 15 meses de edad.

Varicela en personas vacunadas: las personas vacunadas pueden experimentar sintomatología propia de la varicela, bien en un plazo corto de tiempo tras la vacunación o bien meses o años más tarde. Las situaciones que pueden ocurrir son las siguientes:

- **Varicela por virus natural:** el exantema que aparece en las dos semanas siguientes a la vacunación suele estar causado por el virus

natural. El individuo fue vacunado en el periodo de incubación de la enfermedad.

- **Varicela por virus vacunal:** el exantema que aparece a partir de la tercera semana posvacunación suele estar causado por el virus vacunal. En general, se considera un exantema vacunal aquel que ocurre entre los 15 y los 45 días tras la vacunación. La sintomatología de la enfermedad causada por el virus vacunal es muy leve en personas sin inmunodepresión.

El exantema que aparece entre la segunda y la tercera semana tras la vacunación puede ser producido por cualquiera de los dos tipos de virus, natural o vacunal.

- **Varicela por fallo vacunal o varicela breakthrough:** los exantemas de aparición más tardía están en relación con los fallos vacunales primarios o secundarios (descenso de la inmunidad con el tiempo). Aunque la vacuna es muy efectiva en la prevención de la varicela grave, una pequeña proporción de individuos puede padecer varicela a pesar de estar vacunado. Este fenómeno es denominado “varicela breakthrough” y puede aparecer en los meses o años siguientes a la vacunación. La “varicela breakthrough” suele ser también una enfermedad leve, pero es potencialmente infecciosa y se puede transmitir. Se recomienda que los vacunados que presenten un exantema sospechoso de tener relación con la vacunación (especialmente si es vesicular o pápulo-vesicular) entre la primera y la segunda dosis o en las 6 semanas siguientes a la segunda dosis, eviten el contacto con mujeres embarazadas susceptibles, personas susceptibles con riesgo de varicela grave (pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas: leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, manifestaciones clínicas de infección por VIH y pacientes con tratamiento inmunosupresor, incluyendo dosis altas de corticoesteroides) y recién nacidos de madres susceptibles. La transmisión de la cepa vacunal desde personas vacunadas que desarrollan un exantema variceliforme a sus contactos susceptibles es posible, aunque muy poco frecuente.

Personas mayores de 65 años: no existen datos sobre la eficacia protectora ni sobre la respuesta inmune en personas de más de 65 años, por lo que no deberán ser vacunadas.

Incidencia de herpes zóster: la vacunación parece reducir el riesgo de herpes zóster en el receptor. El zóster posvacunal es menos frecuente que el zóster tras padecer la enfermedad, según demuestran los estudios realizados en niños leucémicos inmunodreprimidos y con la utilización de la vacuna

inactivada en adultos receptores de trasplantes hematopoyéticos, con una reducción del 67% y 60% respectivamente del riesgo de herpes zóster en los vacunados.

Vacunación postexposición:

La vacunación en los 5 días siguientes a la exposición puede prevenir o modificar la gravedad del curso clínico de la enfermedad. Si el expuesto no tiene antecedentes personales de enfermedad o vacunación, debe descartarse la existencia de un estado de inmunodepresión o de embarazo en caso de mujeres en edad fértil, antes de proceder a la vacunación. No se recomienda la realización previa de serología.

En los individuos con inmunodepresión y contraindicación para la utilización de la vacuna que hayan estado expuestos al virus de la varicela, se recomienda administrar inmunoglobulina varicela zóster (IGVZ) por vía intravenosa lenta.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA Y DURACION DE LA PROTECCION

Diversos estudios han estimado la efectividad de la vacuna entre 71% a 100%, con un valor medio en torno al 86% para todo tipo de varicela y entre 90-100% para la varicela moderada o grave.

La frecuencia de varicela “breakthrough” (varicela moderada) tras la vacunación oscila entre el 6 y el 12%.

Estudios de duración de la inmunidad indican que la efectividad de la vacuna en el primer año después de la vacunación fue del 97%, con un descenso en el segundo año después de la vacunación (86%) y con una efectividad del 81% a los 7-8 años. No se conoce la duración de la protección en ausencia del refuerzo natural (reinfeción exógena).

REACCIONES ADVERSAS. NOTIFICACION

Las reacciones adversas más frecuentes tras la vacunación son las molestias relacionadas con el lugar de inyección, como dolor, inflamación y enrojecimiento. Según la información procedente de los ensayos clínicos realizados por los fabricantes, el 19% de los niños y el 24% de los adultos refieren reacciones locales (33% de los adultos, tras la segunda dosis). Generalmente estas reacciones locales son leves y autolimitadas. Un 3% de los niños presentan exantema similar al de la varicela en el lugar de inyección,

así como un 1% de los adolescentes y adultos tras la segunda dosis. En ambos casos se presentó una mediana de 2 lesiones. Estas lesiones aparecen generalmente en las dos primeras semanas y son más maculopapulares que vesiculares. En las fichas técnicas de ambas vacunas se recoge información detallada de los efectos adversos.

Las reacciones adversas asociadas a la vacunación deberán notificarse mediante la tarjeta amarilla a la Sección de Farmacovigilancia de la Dirección General de Salud Pública y Participación.

ADMINISTRACION SIMULTANEA CON OTRAS VACUNAS. INTERCAMBIABILIDAD

La vacuna frente a varicela puede ser administrada de forma simultánea con la vacuna triple vírica, DTaP, VPI, HiB, neumocócica conjugada o polisacáridica, meningitis C conjugada, hepatitis B y antigripal, utilizando siempre jeringas y agujas diferentes y lugares anatómicos distintos. Si la vacuna frente a la varicela no se administra de forma simultánea con la vacuna triple vírica, deberá dejarse un intervalo de tiempo mínimo de 4 semanas entre ellas.

No se ha evaluado la administración concomitante de la vacuna contra la varicela y vacunas tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes.

No se dispone de datos de inmunogenicidad cuando se intercambian las vacunas disponibles en el mercado, entre la primera y segunda dosis. Se recomienda utilizar el mismo preparado comercial en toda la pauta de administración.

MANTENIMIENTO DE LA CADENA DEL FRIO Y CONSERVACION

Las vacunas frente a varicela son de virus atenuados, por lo que presentan menor termoestabilidad necesitando un control más estricto que el de otras vacunas más resistentes a los cambios de temperatura.

Es necesario extremar la vigilancia en cuanto al funcionamiento de las neveras y cámaras de almacenamiento, verificando el rango de temperatura adecuado en todo momento. Debe hacerse un control de temperatura del termómetro o sonda de máximas y mínimas, realizando dos lecturas diarias (a primera y última hora de la jornada laboral). Cualquier incidencia deberá ser notificada a la correspondiente Delegación Provincial de Sanidad o al Instituto de Ciencias de la Salud (en el área sanitaria de Talavera de la Reina).

El transporte de vacunas desde el centro de salud a los consultorios locales se efectuará utilizando neveras portátiles equipadas con acumuladores de frío, que no deberán estar en contacto directo con el producto vacunal.

La presentación de la vacuna es en jeringa precargada, con un vial conteniendo disolvente para su reconstitución. Las vacunas se conservarán a una temperatura entre 2°C y 8°C, en el estante más próximo al congelador. Una vez reconstituida, la vacuna no debe ser congelada, debiendo administrarse inmediatamente para reducir al mínimo la pérdida de potencia. La vacuna reconstituida puede mantenerse durante un máximo de media hora en la nevera. Transcurrido este tiempo, la vacuna deberá desecharse. Las características de termoestabilidad son similares a las de la vacuna triple vírica que figuran en el póster de conservación de las vacunas de la Dirección General de Salud Pública y Participación.

SOLICITUD DE DOSIS

Las vacunas deberán solicitarse a la correspondiente Delegación Provincial de Sanidad o al Instituto de Ciencias de la Salud (en el área sanitaria de Talavera de la Reina). En el primer pedido deberá justificarse la estimación del número de dosis solicitadas. En pedidos sucesivos, además, se justificará la población diana a que han sido destinadas las dosis anteriormente servidas y el stockage restante. Es importante observar la utilización adecuada de la vacuna, destinándola exclusivamente al grupo poblacional diana.

REGISTRO Y DECLARACION NOMINAL DE VACUNACIONES

Los datos referentes a la vacunación y las vacunas administradas (laboratorio, nº de lote, etc...) deberán registrarse en el módulo de inmunizaciones del Sistema Turriano (historia clínica informatizada) y declararse mediante la cumplimentación de la hoja de declaración nominal, que se remitirá con periodicidad mensual a la correspondiente Delegación Provincial de Sanidad o al Instituto de Ciencias de la Salud (en el área sanitaria de Talavera de la Reina).

Así mismo, los datos quedarán registrados en el carnet de vacunación infantil de Castilla La Mancha, de modo que los padres tengan constancia y acreditación de la vacuna administrada.

ANEXO: FICHAS VACUNALES

FICHA TECNICA: VARIVAX

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) ≥ 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⁺ 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⁺ específicos de cada edad <25%. (véase sección 4.4)
- Individuos con una historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, salvo si se demuestra la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Cualquier enfermedad que presente fiebre >38,5°C, sin embargo, una fiebre con temperatura inferior, no es por sí misma una contraindicación a la vacunación.
- Embarazo (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⁺ 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 ≥ 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, hipersomnia, anormalidad 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 antivariólica 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 ≥ 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 antivariçela 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 antivariçela 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 antivariela 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 antivariela de virus vivos (cepa Oka/Merck), se observaron 1.149 casos de infección (ocurriendo más de 6 semanas después de la vacunación) en un periodo de seguimiento de hasta 13 años. De los 1.149 casos, 20 (1,7%) se clasificaron como graves (número de lesiones ≥ 300 y temperatura oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Los datos mencionados, comparados con la proporción del 36% de casos graves observados tras la infección por el virus salvaje en controles históricos no vacunados, representa una reducción relativa del 95% en el porcentaje de casos graves observados en los vacunados que adquirieron la infección tras la vacunación.

Se 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 antivariela 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-cego, se randomizaron para recibir placebo o vacuna antivariela 26 hermanos de niños con varicela activa. En el grupo que recibió vacuna antivariela, 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 antivariçela 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 antivariçela 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 antivariçela $\geq 0,6$ unidades gpELISA) tras 1 dosis de la vacuna comprendida entre el 73 y el 100%. La proporción de sujetos con títulos de anticuerpos ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 antivariçela 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 antivariçela 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 antivariçela 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 antivariçela 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 antivariçela 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 3 ml (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 tapón en el extremo (goma de clorobutilo), sin aguja, Jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo 1) con tapón-elastómero (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de clorobutilo) con 2 agujas separadas en el blister, o Jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I) con tapón-elastómero (goma de clorobutilo), con aguja.

Envases de 1 y 10 dosis.

No todas las presentaciones se encuentran comercializadas.

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.

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

La aguja debe colocarse en el extremo de la jeringa mediante un giro de 90°.

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

Sanofi 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

14 de Octubre de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2005

FICHA TECNICA: VARILRIX

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 corticosteroides) 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 mm^3 , 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 (≥ 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 antivariela. 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 tomada 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

8. 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