

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## I. Denominación Distintiva

VARIVAX® III

## II. Denominación Genérica

Vacuna Antivaricela Atenuada

## III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma farmacéutica: Suspensión

VARIVAX III es una vacuna de virus vivo atenuado (un preparado liofilizado de la cepa Oka/Merck del virus de la varicela).

Cada frasco ampula con una dosis de 0.5 mL contiene:

Un mínimo de 1350 UFP (unidades formadoras de placas) de Virus Atenuado de Varicela de la Cepa Oka/Merck.

VARIVAX III es un preparado liofilizado de la cepa Oka/Merck del virus vivo atenuado de la varicela. El virus fue obtenido inicialmente de un niño con varicela de tipo salvaje, introducido en cultivos de células pulmonares embrionarias humanas, adaptado a, y reproducido en cultivos de células embrionarias de cobayo y, finalmente, reproducido en cultivos de células diploides humanas (WI-38). Pasos adicionales del virus para preparar la vacuna contra la varicela se hicieron en *Merck Research Laboratories* (MRL) en cultivos de células diploides humanas (MRC-5) exentos de agentes agregados. Esta vacuna de virus vivo atenuado contra la varicela es un preparado liofilizado que contiene sacarosa, fosfato, glutamato, gelatina procesada y urea como estabilizantes.

## IV. Indicaciones Terapéuticas

VARIVAX III está indicada para vacunación contra la varicela en personas de 12 meses de edad o mayores.

### Revacunación

Hasta ahora, no se sabe cuánto dura la protección proporcionada por VARIVAX III o si es necesario administrar dosis de refuerzo. Sin embargo, en las personas vacunadas se ha observado un aumento de los niveles de anticuerpos tras la exposición a la varicela salvaje o después de administrar una dosis de refuerzo de la vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck) (a la cual se referirá en lo sucesivo como vacuna contra la varicela [Oka/Merck]), cuatro a seis años después de la vacunación.

En un grupo de población con un alto porcentaje de vacunación, puede disminuir la inmunidad de algunos individuos debido a la falta de exposición a la varicela de tipo salvaje como resultado del cambio epidemiológico. Se están realizando estudios de vigilancia post-comercialización para determinar si es necesaria la vacunación de refuerzo y el tiempo adecuado para realizarla.

Es posible que la vacunación con VARIVAX III no proteja a todos los niños, adolescentes y adultos sanos, susceptibles (véase V. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## V. Farmacocinética y Farmacodinamia

### Varicela

La varicela es una enfermedad sumamente contagiosa en niños, adolescentes y adultos, causada por el virus varicela-zóster. Usualmente, hasta en 70% de los pacientes, la enfermedad consiste en 300 a 500 lesiones maculopapulares y/o vesiculares acompañadas de fiebre (temperatura oral  $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$ ). De 1980 a 1994, en Estados Unidos ocurrieron anualmente aproximadamente 3.5 millones de casos de varicela, con una incidencia máxima en niños de cinco a nueve años de edad. Entre los niños de uno a nueve años, la incidencia anual de la varicela es de 8.3 a 9.1%. Se demostró que tras la exposición doméstica de niños susceptibles sanos, la incidencia de la varicela de tipo salvaje fue de 87%. Aunque generalmente es una enfermedad benigna y auto-limitada, la varicela puede causar complicaciones graves (p.ej., sobre-infección bacteriana, neumonía, encefalitis, síndrome de Reye) y/o la muerte.

### Estudios Clínicos

Evaluación de la Eficacia Clínica Lograda por VARIVAX III

#### *Datos Clínicos en Niños*

En estudios clínicos combinados de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) a dosis que variaron entre 1,000 y 17,000 UFP, la mayoría de los sujetos que recibieron la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron expuestos al virus salvaje de la varicela fueron totalmente protegidos por la vacuna o presentaron una forma más leve de la enfermedad (véase más adelante la descripción clínica).

La eficacia protectora de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) se evaluó de tres maneras diferentes: 1) Mediante un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, de dos años de duración (eficacia de 95 a 100%); 2) Mediante la comparación de las tasas de varicela durante 7 a 9 años en los vacunados en comparación con los controles históricos (eficacia de 83 a 94%); y 3) determinando la protección contra la enfermedad tras la exposición doméstica al contagio a lo largo de 7 a 9 años (eficacia del 81 al 88%).

Aunque no se realizó un estudio con VARIVAX III (Refrigerada) controlado con placebo utilizando la formulación actual de la vacuna, se realizó un estudio controlado con placebo utilizando una formulación que contenía 17,000 UFP por dosis. En este estudio, una sola dosis de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) protegió contra la varicela del 95 al 100% de los niños durante un periodo de dos años. El estudio incluyó a individuos sanos de 1 a 14 años de edad (n=491 vacuna, n=465 placebo). En el primer año, contrajeron varicela 8.5% de los que recibieron placebo y ninguno de los que recibieron la vacuna, quienes tuvieron una tasa calculada de protección del 100% durante la primera temporada de varicela. En el segundo año, cuando sólo un sub-conjunto de los individuos aceptaron permanecer en el estudio ciego (n=169 vacuna, n=163 placebo), se calculó una eficacia protectora del 95% para el grupo de la vacuna en comparación con el placebo.

En los primeros estudios clínicos 4,240 niños de 1 a 12 años de edad recibieron 1,000 a 1,625 UFP de virus atenuado por dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), y han sido seguidos hasta por 9 años después de la vacunación con una sola dosis. En este grupo, la incidencia de varicela varió considerablemente entre los distintos estudios y de un centro a otro, y gran parte de los datos reportados fueron obtenidos por seguimiento pasivo. Presentaron varicela 0.3 a 3.8% de los vacunados por año (llamados casos intercurrentes), lo cual representa una disminución de aproximadamente 83% (intervalo de confianza del 95% [IC], 82%, 84%) de la esperada basándose en la incidencia ajustada por edad, en sujetos susceptibles en ese mismo periodo. En la mayoría de los niños que presentaron varicela a pesar de la vacunación, la enfermedad fue leve (mediana del número máximo de lesiones <50). En un estudio, tuvieron menos de 50 lesiones 47% (27/58) de los casos intercurrentes, en comparación con 8% (7/92) de los sujetos no vacunados, y el 7% (4/58) de los casos intercurrentes tuvieron  $\geq 300$  lesiones, en comparación con el 50% (46/92) de los no vacunados.

En un sub-grupo de vacunados que fueron seguidos activamente en estos primeros estudios hasta por nueve años después de la vacunación, 179 individuos fueron expuestos a la varicela en el hogar. No hubo reportes de varicela intercurrente en el 84% (150/179) de los niños expuestos, mientras que 16% (29/179) reportaron una forma leve de

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

varicela (38% (11/29) de estos casos con un número máximo de lesiones de <50, y ningún individuo mostró  $\geq 300$  lesiones). Esto representa una reducción del 81% en el número esperado de casos de varicela, utilizando la tasa de ataque histórica del 87% después de la exposición a la varicela en el hogar en individuos no vacunados en el cálculo de la eficacia.

En estudios clínicos posteriores, un total de 1,164 niños de 1 a 12 años de edad recibieron 2,900 a 9,000 UFP de virus atenuado por dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), y han sido seguidos activamente hasta por 7 años después de la vacunación con una sola dosis. En los 7 años siguientes a la vacunación con una sola dosis presentaron varicela a pesar de la vacunación (casos intercurrentes) 0.2% a 2.3% de los vacunados por año, lo cual representa una disminución de aproximadamente 94% (IC 95%, 92%, 95%) de la tasa de incidencia esperada ajustada por edad en individuos susceptibles en el mismo periodo. En los niños que presentaron varicela intercurrente, la mayoría experimentó una enfermedad leve, con la mediana del número máximo total de lesiones <50. La severidad de la varicela a pesar de la vacunación (intercurrente) reportada, medida por el número de lesiones y la temperatura máxima, no pareció incrementar con el tiempo después de la vacunación.

En un sub-grupo de vacunados que fueron seguidos activamente en estos estudios posteriores hasta por 7 años después de la vacunación, 80 sujetos estuvieron expuestos a un individuo no vacunado, con varicela de tipo salvaje en el hogar. No hubo reportes de casos de varicela intercurrente en el 90% (72/80) de los niños expuestos, mientras que el 10% (8/80) reportó varicela tras la exposición doméstica. Esto representa una reducción de 88% en el número esperado de casos de varicela utilizando la incidencia histórica de 87% tras la exposición doméstica a la varicela en sujetos no vacunados en el cálculo de eficacia. Los casos reportados de varicela fueron leves con una mediana del número anual de lesiones (máximo total diario) que va de 10 a 34.

Entre 9,202 niños  $\leq 12$  años de edad que recibieron una inyección de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), se presentaron 1,149 casos de varicela intercurrente (que ocurrieron más de seis semanas después de la vacunación), de los cuales 20 (1.7%) fueron clasificados como graves ( $\geq 300$  lesiones y temperatura oral  $\geq 37.8^\circ\text{C}$ ). Comparado con la proporción de casos graves (36%) de infección por varicela de tipo salvaje en controles históricos no vacunados, esto representa una reducción relativa del 95% en la proporción de casos graves entre receptores de la vacuna contra la varicela que desarrollaron enfermedad intercurrente.

Hay un número insuficiente de casos de varicela intercurrente en los niños vacunados, como para evaluar la tasa de protección de la vacuna contra varicela (Oka/Merck) contra las complicaciones graves de la varicela (p.ej., encefalitis, hepatitis, neumonía).

### *Datos Clínicos en Adolescentes y Adultos*

Aunque no se hizo ningún estudio controlado con placebo en adolescentes y adultos, se calculó la eficacia protectora de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) evaluando el grado de protección en los vacunados que recibieron dos dosis de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) con 4 u 8 semanas de intervalo y que después estuvieron expuestos a la varicela en el hogar durante 6 a 7 años. En estudios clínicos anteriores con un periodo de hasta 6 años de seguimiento, 13 de 76 individuos (17%) que habían estado expuestos a la varicela en el hogar, desarrollaron la enfermedad. Todos los casos de varicela que fueron reportados, fueron generalmente leves, con una mediana de 37 lesiones (rango de 8 a 75). En estudios clínicos posteriores hasta con 7 años de seguimiento, ninguno de los 19 individuos (0%) que habían estado expuestos a la varicela en el hogar, desarrollaron la enfermedad.

No se ha estudiado previamente la incidencia de la varicela en adultos no vacunados expuestos a un solo contacto doméstico. Si la incidencia de 87% en niños susceptibles tras la exposición en el hogar es válida para adolescentes y adultos susceptibles, la eficacia estimada de la vacuna en la prevención de varicela estaría dentro del rango de 80 a 100%.

El número de casos de varicela intercurrente en adolescentes y adultos vacunados es insuficiente para determinar el índice de protección de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) contra las complicaciones graves de la varicela (p.ej., encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## *Inmunogenicidad de la Vacuna contra la Varicela (Oka/Merck)*

Los estudios clínicos con varias formulaciones de la vacuna, que contenían virus atenuado con 1,000 a 50,000 UFP por dosis han demostrado que la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) induce respuestas inmunes humorales detectables en una alta proporción de los sujetos y es generalmente bien tolerada por las personas sanas de 12 meses a 55 años de edad.

En 9,610 niños susceptibles de 12 meses a 12 años de edad que recibieron dosis que van de 1,000 a 50,000 UFP; aproximadamente cuatro a seis semanas después de la vacunación se observó seroconversión, definida como la producción de cualquier cantidad detectable de anticuerpos contra la varicela (basado en un punto de corte de ensayo, que generalmente corresponde a 0.6 unidades en el gpELISA, un ensayo sumamente sensible que no está disponible comercialmente) en 98% de los vacunados. La incidencia de enfermedad a pesar de la vacunación (intercurrente) fue significativamente menor entre los niños con títulos de anticuerpos contra la varicela  $\geq 5$  unidades gpELISA que entre los que tenían títulos  $< 5$  unidades gpELISA. Una sola dosis de la vacuna con 1,000 a 50,000 UFP por dosis, indujo títulos  $\geq 5$  unidades gpELISA en aproximadamente 83% de los niños vacunados. En los sujetos que participaron en los estudios de seguimiento, la incidencia de respuesta inmune a la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) (definida como el porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos  $\geq 5$  unidades gpELISA 6 semanas después de la vacunación, una correlación aproximada de protección) varió de 72 a 98%.

En un estudio multicéntrico con adolescentes y adultos susceptibles de 13 años de edad o mayores, dos dosis de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) administradas con cuatro a ocho semanas de intervalo, indujeron la seroconversión (gpELISA  $\geq 0.6$  unidades) en aproximadamente 75% de 539 sujetos, cuatro semanas después de la primera dosis y en 99% de 479 sujetos cuatro semanas después de la segunda dosis. El promedio de respuesta de anticuerpos fue mayor en los vacunados que recibieron la segunda dosis ocho semanas después de la primera, que en los que la recibieron cuatro semanas después de la primera. En otro estudio multicéntrico en adolescentes y adultos, dos dosis de la vacuna contra la varicela [Oka/Merck] administradas con ocho semanas de intervalo indujeron una seroconversión (gpELISA  $\geq 0.6$  unidades) de 94% en 142 sujetos seis semanas después de la primera dosis y de 99% en 122 sujetos, seis semanas después de la segunda dosis.

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

## *Persistencia de la Respuesta Inmune*

En los estudios clínicos con niños sanos en los que se ha realizado seguimiento a largo plazo después de haber recibido una sola dosis de la vacuna, se detectaron anticuerpos contra la varicela (unidades gpELISA  $\geq 0.6$ ) en 99.1% de los vacunados (3,092/3,120) al cabo de un año, en 99.4% (1,382/1,391) a los dos años, en 98.7% (1,032/1,046) a los tres años, en 99.3% (997/1,004) a los cuatro años, en 99.2% (727/733) a los cinco años y en 100% (432/432) a los seis años después de la vacunación.

En estudios clínicos que incluyeron adolescentes y adultos sanos que recibieron 2 dosis de vacuna, hubo niveles detectables de anticuerpos contra la varicela (gpELISA  $\geq 0.6$  unidades) en 97.9% (568/580) al cabo de un año, en 97.1% (34/35) a los dos años, 100% (144/144) a los tres años, 97.0% (98/101) a los cuatro años, 97.5% (78/80) a los cinco años y en 100% (45/45) a los seis años después de la vacunación.

En los sujetos vacunados se ha observado un incremento en los niveles de anticuerpos tras la exposición a la varicela de tipo salvaje, lo cual podría explicar la aparente persistencia prolongada de los niveles de anticuerpos después de la vacunación en estos estudios. Se desconoce la duración de la protección contra la varicela obtenida con la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), sin el estímulo adicional proporcionado por el contacto con el virus salvaje. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) induce también respuestas inmunes mediadas por células en los vacunados. Se desconoce la contribución relativa de la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células a la protección contra la varicela.

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## *Transmisión*

En el estudio controlado con placebo se investigó la transmisión del virus de la vacuna en ambientes domésticos (durante las ocho semanas siguientes a la vacunación) en 416 sujetos susceptibles que recibieron placebo y eran los contactos domésticos de 445 vacunados. De los 416 receptores de placebo, en tres se desarrolló varicela y hubo seroconversión, nueve presentaron una erupción semejante a la varicela sin seroconversión, y en seis no hubo erupción pero sí seroconversión. Si acaso hubo transmisión del virus de la vacuna, fue muy poco frecuente y posiblemente sin enfermedad clínica reconocible en los contactos. Esos casos pueden representar ya sea varicela de tipo salvaje adquirida en la comunidad, o una baja incidencia de transmisión del virus de la vacuna por contacto con los vacunados (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, *Transmisión*). La experiencia post-comercialización sugiere que en raros casos el virus de la vacuna puede ser transmitido de los vacunados sanos que presentan una erupción semejante a la varicela y los contactos sanos susceptibles. También se ha reportado la transmisión del virus de la vacuna por vacunados que no presentan dicha erupción.

## *Herpes zóster*

En total, en los estudios clínicos han sido vacunados con la vacuna Oka/Merck de virus vivo atenuado contra la varicela 9,543 niños sanos (de 12 meses a 12 años de edad) y 1,652 adolescentes mayores de 13 años y adultos. Se han reportado doce casos de herpes zóster en niños durante 84,414 personas-años de seguimiento en estudios clínicos, que representan una incidencia estimada de por lo menos 14 casos por cada 100,000 personas-años. No se ha determinado si ese reporte es completo. Se han reportado dos casos de herpes zóster en el grupo de adolescentes y adultos durante 12,372 personas-años de seguimiento en los estudios clínicos, lo cual representa una incidencia estimada de 16 casos por cada 100,000 personas-años.

Estos 14 casos de herpes zóster fueron leves y no se reportaron secuelas. Dos cultivos obtenidos de las vesículas de un niño y un adulto fueron positivos respecto al virus varicela-zóster salvaje, según confirmó el análisis con endonucleasas de restricción. Actualmente se desconoce el efecto a largo plazo de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) sobre la incidencia de herpes zóster, particularmente en los vacunados que se exponen a la varicela salvaje.

En los niños, la incidencia reportada de herpes zóster en los vacunados no parece ser mayor que la determinada anteriormente en un estudio de población de niños sanos que habían padecido varicela salvaje. La incidencia de herpes zóster es mayor en los adultos que han adquirido la infección con varicela salvaje que en los niños.

## *Síndrome de Reye*

Ha ocurrido síndrome de Reye en niños y adolescentes tras la infección con la varicela salvaje, la mayoría de los cuales habían recibido salicilatos. En los estudios clínicos realizados en Estados Unidos en niños y adolescentes sanos, los médicos advirtieron a los receptores de la vacuna de la varicela que no usaran salicilatos durante las seis semanas siguientes a la vacunación, y durante esos estudios no hubo ningún reporte de síndrome de Reye.

## *Estudios con Otras Vacunas*

En estudios clínicos combinados con 1,107 niños de 12 a 36 meses de edad, 680 recibieron al mismo tiempo la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y M-M-R® II (vacuna de virus vivos contra sarampión, parotiditis y rubéola) inyectadas en sitios distintos, y 427 recibieron esas dos vacunas con seis semanas de intervalo. Aproximadamente seis semanas después de la vacunación, los porcentajes de seroconversión y los niveles de anticuerpos contra cada uno de los virus componentes de las vacunas fueron similares en los dos grupos. No se observaron diferencias en las reacciones adversas reportadas entre los que recibieron al mismo tiempo la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y M-M-R® II en sitios distintos y los que recibieron las dos vacunas con un intervalo de seis semanas (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

En un estudio clínico con 316 niños de 12 a 42 meses de edad, 160 de ellos recibieron una vacuna en investigación (una formulación que combinaba en la misma jeringa vacuna contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela) al mismo tiempo que dosis de refuerzo de vacuna DTPa (difteria, tétanos y pertussis acelular) y vacuna oral contra la poliomielitis (VOP), y 156 recibieron M-M-R® II al mismo tiempo que dosis de refuerzo de DTPa y VOP, y de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) seis semanas más tarde. Seis semanas después de la vacunación, las tasas de seroconversión contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela y el porcentaje de vacunados cuyos títulos

## Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

aumentaron contra difteria, tétanos, tosferina y poliomielitis fueron similares en los dos grupos, pero los niveles de anticuerpos contra la varicela fueron menores cuando se administró la vacuna en investigación que contenía virus de la varicela al mismo tiempo que la vacuna DTPa. No se observaron diferencias de importancia clínica en las reacciones adversas entre los dos grupos.

En otro estudio clínico con 306 niños de 12 a 18 meses de edad, 151 de ellos recibieron una vacuna en investigación (una formulación que combinaba en la misma jeringa vacuna contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela) al mismo tiempo que una dosis de refuerzo de PedvaxHIB® (vacuna conjugada [con proteína meningocócica] contra *Haemophilus b*), y 155 recibieron M-M-R® II al mismo tiempo que una dosis de refuerzo de PedvaxHIB®, seguido por vacuna contra la varicela (Oka/Merck) seis semanas más tarde. Seis semanas después de la vacunación, las tasas de seroconversión contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela y los promedios geométricos de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) de anticuerpos inducidos por PedvaxHIB® fueron similares entre los dos grupos, pero los niveles de anticuerpos contra la varicela fueron menores cuando se administró la vacuna en investigación que contenía virus de la varicela al mismo tiempo que PedvaxHIB®. No se observaron diferencias de importancia clínica en las reacciones adversas entre los dos grupos.

En un estudio clínico con 609 niños de 12 a 23 meses de edad, 305 recibieron la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), M-M-R® II y TETRAMUNE®† (vacuna combinada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria, tétanos y tosferina) al mismo tiempo en sitios distintos del cuerpo, y los otros 304 recibieron al mismo tiempo M-M-R® II y TETRAMUNE®, seguidas de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) seis semanas después. Seis semanas después de la vacunación, los porcentajes de seroconversión contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela fueron similares en los dos grupos. En comparación con los GMTs de anticuerpos contra *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria, tétanos y tosferina anteriores a la vacunación, el aumento de esos promedios seis semanas después de la vacunación fue similar en los dos grupos, mientras que los GMTs contra la varicela fueron menores cuando la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) se administró al mismo tiempo que M-M-R® II y TETRAMUNE®, pero dentro del rango de los GMTs observados en estudios clínicos anteriores en los que la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) se administró sola. Un año después de la vacunación, los GMTs de anticuerpos contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y *Haemophilus influenzae* tipo b fueron similares en los dos grupos. Las tres vacunas fueron bien toleradas, independientemente de si se administraron al mismo tiempo en sitios distintos del cuerpo o con seis semanas de intervalo. No hubo diferencias clínicamente importantes en la incidencia de reacciones cuando las tres vacunas se administraron al mismo tiempo o con seis semanas de intervalo.

En un estudio clínico que incluyó 822 niños de 12 a 15 meses de edad, 410 recibieron COMVAX® [vacuna conjugada (con proteína meningocócica) contra *Haemophilus b* y vacuna contra hepatitis B [Recombinante]], M-M-R® II, y vacuna contra la varicela (Oka/Merck) concomitantemente en sitios separados, y 412 recibieron COMVAX seguida por M-M-R® II y vacuna contra la varicela (Oka/Merck) aplicadas concomitantemente en sitios separados, seis semanas después. Seis semanas después de la vacunación la respuesta inmune para los sujetos que recibieron las inyecciones concomitantes de COMVAX®, M-M-R® II, y vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fueron similares a las de los sujetos que recibieron COMVAX® seguida seis semanas después por M-M-R® II y vacuna contra la varicela (Oka/Merck) en lo que respecta a todos los antígenos administrados. Las tres vacunas fueron generalmente bien toleradas independientemente de que se les hubiera aplicado concomitantemente en sitios separados o con seis semanas de diferencia. No hubo diferencias clínicamente importantes en la tasa de reacciones cuando las tres vacunas fueron administradas simultáneamente, versus la administración con seis semanas de diferencia.

Se recomienda administrar VARIVAX III por vía subcutánea. Sin embargo, durante los estudios clínicos a algunos niños se les inyectó la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) por vía intramuscular, y los porcentajes de seroconversión fueron similares a los obtenidos en los niños que la recibieron por vía subcutánea. No se han definido la persistencia de anticuerpos y la eficacia de la vacuna en los que la recibieron por inyección intramuscular.

---

† Marca registrada de Lederle Laboratories

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## VI. Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo la gelatina.

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 III no está contraindicada para usarse con corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticosteroides como las que se usan habitualmente en la profilaxis del asma. Los individuos tratados con medicamentos inmunosupresores 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 inmunosupresión asociada con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, excepto niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4  $\geq$ 25%.

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 mayor a 38.5°C; sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacuna.

Embarazo; hasta ahora, 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 (Véase VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA).

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## VII. Precauciones Generales

Se deben tener los medios terapéuticos adecuados, incluyendo adrenalina inyectable (al 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 III.

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

### *Transmisión*

La experiencia obtenida post-comercialización 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 personas susceptibles de alto riesgo. En circunstancias en las que ese contacto es inevitable, se debe ponderar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna con el de contraer y transmitir el virus de la varicela de tipo salvaje. Los individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- Personas inmunocomprometidas
- Mujeres embarazadas sin antecedentes comprobados de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- Recién nacidos de madres sin antecedentes comprobados de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa

### **Empleo en niños:**

No hay datos clínicos disponibles acerca de la seguridad y la eficacia de VARIVAX III en niños menores de un año. No se recomienda administrarla antes de esa edad.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas**

No hay datos que sugieran que VARIVAX III afecte la capacidad para conducir y operar maquinaria.

### **Información para los pacientes**

Se debe informar a los pacientes y a sus padres o tutores sobre los beneficios y los riesgos de VARIVAX III, y se les debe pedir que reporten al médico, cualquier reacción adversa que ocurra.

## VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

### **Embarazo Categoría C**

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. No se sabe si VARIVAX III puede causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada, o pueda afectar la capacidad reproductiva. Por lo tanto, no se debe administrar VARIVAX III a mujeres embarazadas, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (véase VI. CONTRAINDICACIONES).



**Información para Prescribir Amplia  
VARIVAX® III**  
(Vacuna Antivaricela Atenuada)

**Lactancia**

No se sabe si el virus de la varicela de la vacuna es excretado en la leche humana. Por lo tanto, y debido a que algunos virus sí son excretados en la leche humana, se debe tener precaución si se administra VARIVAX III a una mujer que está amamantando.

**IX. Reacciones Secundarias y Adversas**

*Estudios Clínicos*

En los estudios clínicos se administró la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) a aproximadamente 17,000 niños, adolescentes y adultos sanos y fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo entre 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 estudios clínicos en aproximadamente 8,900 niños sanos vigilados hasta por 42 días después de una dosis única de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck) se reportaron las siguientes reacciones adversas, en orden decreciente de frecuencia:

Tabla 1  
**Fiebre, Reacciones en el Sitio de Inyección, o Erupciones (%)**  
**en Niños**  
**0 a 42 Días Posteriores a la Vacunación**

Reacción	N	Posterior a la Dosis 1	Frecuencia Máxima en los Días Posteriores a la Vacunación
≥ 38.9°C	8824	14.7%	0-42
Lesiones en el sitio de inyección (dolor/adolorimiento, hinchazón y/o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, endurecimiento)	8913	19.3%	0-2
Erupción semejante a la Varicela (en el sitio de Inyección)	8913	3.4%	8-19
Mediana del número de lesiones		2	
Erupción semejante a la Varicela (generalizada)	8913	3.8%	5-26
Mediana del número de lesiones		5	

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

## *Adolescentes de 13 Años o Mayores y Adultos*

En estudios 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 cualquier dosis, se reportaron las siguientes reacciones adversas, en orden decreciente de frecuencia:

Tabla 2  
**Fiebre, Reacciones en el Sitio de Inyección, o Erupciones (%) en  
Adolescentes y Adultos  
0 a 42 Días Posteriores a la Vacunación**

Reacción	N	Posterior a la Dosis 1	Ocurrencia Máxima en los Días Posteriores a la Vacunación	N	Posterior a la Dosis 2	Ocurrencia Máxima en los Días Posteriores a la Vacunación
Fiebre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ Oral	1584	10.2%	14-27	956	9.5%	0-42
Molestias en el sitio de inyección (adolorimiento, eritema, hinchazón, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, hipoestesia)	1606	24.4%	0-2	955	32.5%	0-2
Erupción semejante a la Varicela (Sitio de Inyección) Mediana del número de lesiones	1606	3.1%  2	6-20	955	1.0%  2	0-6
Erupción semejante a la Varicela (generalizado) Mediana del número de lesiones	1606	5.5%  5	7-21	955	0.9%  5.5	0-23

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales independientemente de la causalidad desde la comercialización de la vacuna. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la vacuna. En consecuencia, la frecuencia de estos eventos adversos se califica como "no conocida":

*Generales:* Anafilaxis (incluyendo choque anafiláctico) y fenómenos relacionados como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxis en individuos con o sin antecedentes de alergia.

*Trastornos oculares:* retinitis necrotizante (reportada sólo en individuos inmunocomprometidos).

*Trastornos gastrointestinales:* Náusea; vómito.

*Sanguíneos y sistema linfático:* Anemia aplásica, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, PTI), linfadenopatía.

*Infecciones e infestaciones:* Varicela (cepa de la vacuna).

*Neurológicos/Psiquiátricos:* Encefalitis<sup>†</sup>; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica; meningitis<sup>†</sup>; mareo; parestesia; irritabilidad.

*Respiratorios:* Faringitis; neumonía/neumonitis, infección del tracto respiratorio superior.

*Cutáneas:* 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<sup>†</sup>.

<sup>†</sup>Se han reportado casos causados por el virus salvaje de la varicela o por el virus de la cepa vacunal, en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes.

# Información para Prescribir Amplia VARIVAX® III (Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

## X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

La vacunación se debe posponer por lo menos cinco meses después de transfusiones de sangre o de plasma o de administrar inmunoglobulina inespecífica o inmunoglobulina anti-varicela/zóster.

Durante los dos meses siguientes a la aplicación de VARIVAX III no se debe administrar ninguna inmunoglobulina, incluyendo la inmunoglobulina antivaricela/zóster, 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 III, debido a que se ha reportado síndrome de Reye tras la administración de salicilatos durante el periodo de infección por varicela de tipo salvaje.

Los resultados de estudios clínicos indican que VARIVAX III 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 vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b) o COMVAX® (vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b y vacuna contra la hepatitis B). Si VARIVAX III 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 III puede ser administrada al mismo tiempo que las vacunas DTPa (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB® (vacuna conjugada [con proteína meningocócica] contra *Haemophilus b*), en sitios diferentes y con distintas jeringas, y con la vacuna oral contra la poliomielitis.

## XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No hay datos disponibles con respecto a alteraciones en pruebas de laboratorio.

## XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico, mutagénico o de alteración de la fertilidad con el uso de VARIVAX III.

## XIII. Dosis y Vía de Administración

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.

No se inyecte 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 elegida y una segunda dosis de 0.5 mL cuatro a ocho semanas después.

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

### Método de administración

El diluyente debe guardarse por separado a temperatura ambiente (no más de 25°C) o en el refrigerador.

Para reconstituir la vacuna, retire 0.7 mL del diluyente con la jeringa que se va a usar para la reconstitución, inyecte en el frasco de vacuna liofilizada, y mezcle bien agitando el frasco suavemente. Aspire todo el contenido con la jeringa e inyecte el volumen total (0.5 mL aproximadamente) de vacuna reconstituida por vía subcutánea, de

# Información para Prescribir Amplia

## VARIVAX® III

(Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

preferencia en la cara externa del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. **SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RECONSTITUIRLA, PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA. DESECHE LA VACUNA RECONSTITUIDA QUE NO SE HAYA ADMINISTRADO EN LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES A SU RECONSTITUCIÓN.**

No debe congelarse la vacuna una vez reconstituida.

**PRECAUCIÓN:** Para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX III 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 utilice 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 anti-virales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

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

#### XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No hay datos acerca de la sobredosificación.

#### XV. Presentaciones

Caja con 1 o 10 frascos ampula con liofilizado, cada uno con una dosis de 0.5 mL y por separado una caja con 1 o 10 frascos ampula cada uno con 0.7 mL de diluyente.

Caja con 1 frasco ampula con liofilizado con una dosis de 0.5 mL y con un frasco ampula con 0.7 mL de diluyente.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

#### XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

##### *Estabilidad*

Treinta minutos después de reconstituirla y manteniendo a temperatura ambiente (20 a 25°C), VARIVAX III tiene una potencia mínima de aproximadamente 1,350 UFP.

##### *Almacenamiento*

Durante el traslado, para asegurar que no haya una pérdida de potencia, la vacuna debe mantenerse a una temperatura de 2 a 8°C o más fría, pero sin exceder temperaturas menores de -50°C. El uso de hielo seco puede someter a VARIVAX III a temperaturas menores a -50 °C.

Antes de reconstituir, VARIVAX III tiene un periodo de caducidad de 24 meses cuando se mantiene refrigerada a una temperatura de 2 a 8°C o más fría. La vacuna puede también ser almacenada en un congelador, si de manera subsecuente se va a transferir a un refrigerador. **LA VACUNA NO DEBE SER RE-CONGELADA.**

Antes de la reconstitución, proteja la vacuna de la luz.

## Información para Prescribir Amplia

### VARIVAX® III

(Vacuna Antivaricela Atenuada)

---

**DESÉCHESE LA VACUNA SI NO SE UTILIZA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS DESPUÉS DE SER RECONSTITUIDA.**

Empaque combinado con vacuna y diluyente:

Para almacenar el empaque combinado con vacuna y diluyente, consérvese en el refrigerador de 2 a 8°C. **NO SE CONSERVE EN EL CONGELADOR.**

#### **XVII. Leyendas de Protección**

Su venta requiere receta médica.

No contiene conservador

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo.

Este producto contiene neomicina, que es empleada durante el proceso de fabricación, la cual puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpocmx@merck.com](mailto:dpocmx@merck.com)

Literatura exclusiva para médicos.

#### **XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan,

C.P. 16090, Deleg. Xochimilco,

Ciudad de México, México.

#### **XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 210M98 SSA IV

**Número de Tracer:** *V210-MEX-2018-017337*