



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **0379**

BUENOS AIRES, 19 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020229-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VARILRIX / VACUNA CONTRA LA VARICELA, forma farmacéutica: INYECTABLE, autorizado por el Certificado Nº 45.608.

U,
Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 332 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

111/

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0379**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 10 a 30, desglosando de fojas 10 a 16, para la Especialidad Medicinal denominada VARILRIX / VACUNA CONTRA LA VARICELA, forma farmacéutica: INYECTABLE, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.608 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-020229-11-0

DISPOSICIÓN Nº

0379

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



0379

PROYECTO DE PROSPECTO

VARILRIX®
VACUNA CONTRA LA VARICELA
Virus vivos atenuados
Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Belga

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de la suspensión inyectable contiene:

Virus de Varicela vivos atenuados (cepa Oka) $\geq 10^{3.3}$ pfu; Neomicina Sulfato máx. 25 μ g; Albúmina Humana 1,0 mg; Lactosa 32 mg; Sorbitol 6 mg; Manitol 8 mg; Aminoácidos para inyección 8 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Vacuna contra varicela, virus vivos atenuados (código ATC J07BK01).

DESCRIPCIÓN:

VARILRIX® es una preparación liofilizada de la cepa Oka del virus Varicela zoster vivo atenuado, obtenida por propagación en cultivos de células diploides humanas MRC-5. **VARILRIX®** cumple con los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud para sustancias biológicas y vacunas de varicela.

Cada dosis de la vacuna reconstituida contiene no menos de $10^{3.3}$ unidades formadoras de placas (pfu) del virus atenuado de varicela-zoster.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Personas sanas: **VARILRIX®** está indicada para la inmunización activa contra varicela en individuos sanos a partir de 9 meses de edad.

Pacientes en alto riesgo de varicela grave:

Los pacientes que sufren de leucemia, los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor (incluyendo el tratamiento con corticosteroides) contra tumores malignos sólidos o enfermedades crónicas graves (como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades del colágeno y asma bronquial severa) o después de trasplante de órganos, están predispuestos a la varicela grave. Se ha mostrado que la vacunación con la cepa Oka reduce las complicaciones de varicela en estos pacientes.

Sólo se dispone de una cantidad limitada de datos proveniente de estudios clínicos para **VARILRIX®** en pacientes en alto riesgo de varicela grave; de considerarse la vacunación, se recomienda que:

- La quimioterapia de mantenimiento debe ser suspendida una semana antes y una semana después de la inmunización. Normalmente los pacientes que están sometidos a radioterapia no deben ser vacunados durante la fase de tratamiento. En general, se vacuna a los pacientes una vez que presenten una remisión hematológica completa de la enfermedad.
- El recuento total de linfocitos debería ser por lo menos de $1.200/\text{mm}^3$ o que no exista ninguna otra evidencia de inmunodeficiencia celular.
- Para los pacientes en los que se considere un trasplante de órgano (Por Ej.: trasplante de riñón), se debería proceder a la vacunación unas pocas semanas antes de la administración del tratamiento inmunosupresor.

WV

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

En los sujetos susceptibles, VARILRIX® puede producir una infección de varicela inaparente clínicamente atenuada.

Es posible lograr cierta protección contra varicela si la vacuna es aplicada en un lapso de 72 horas a partir de la exposición a la enfermedad natural.

La presencia de anticuerpos es aceptada como indicador de protección.

Propiedades farmacodinámicas

Eficacia y efectividad

La eficacia de las vacunas varicela Oka/RIT de GlaxoSmithKline en la prevención de enfermedad confirmada por varicela (por PCR o exposición a casos de varicela) fue evaluada en un amplio estudio clínico activo controlado en el cual niños entre 12 y 22 meses de edad recibieron una dosis de VARILRIX® (N=2.263) o dos dosis de una vacuna conteniendo Oka/RIT (N=2.279). La eficacia observada de la vacuna contra varicela confirmada de cualquier severidad y contra varicela moderada o severa confirmada fue, respectivamente, del 65,4% (IC 97,5%: 57,2-72,1%) y 90,7% (IC 97,5%: 85,9-93,9%) luego de una dosis de VARILRIX® y del 94,9% (IC 97,5%: 92,4-96,6%) y 99,5% (IC 97,5%: 97,5-99,9%) luego de dos dosis de una vacuna conteniendo Oka/RIT (período de seguimiento medio de 35 meses).

En un estudio previo específicamente diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna luego de una dosis de VARILRIX®, se mantuvieron en seguimiento a niños de 10 a 30 meses de edad durante un período de 2,5 años aproximadamente luego de la vacunación. La eficacia protectora fue del 100% contra casos clínicos comunes de varicela (≥ 30 vesículas) y 88% (IC 95%: 71,0-95,2%) contra cualquier caso de varicela confirmado por serología (por lo menos una vesícula o pápula).

La efectividad de una dosis de VARILRIX® fue estimada en distintos escenarios (estudios de brotes, caso-control y de base de datos) y con un rango de 20% a 92% contra cualquier enfermedad de varicela y de 86% a 100% contra enfermedad moderada o severa.

El impacto de una dosis de VARILRIX® en la reducción de las hospitalizaciones y visitas ambulatorias por varicela entre los niños fue respectivamente del 81% y 87%.

Los datos de efectividad sugieren un nivel elevado de protección y un descenso de los casos de varicela luego de dos dosis de vacuna comparado con la administración de una dosis.

Respuesta inmune

Sujetos sanos:

En los niños con edades comprendidas entre 11 y 21 meses, la tasa de seroconversión medida por ELISA (50 mUI/ml) 6 semanas después de la vacunación resultó en un 89,6% luego de una dosis de la vacuna y 100% luego de la segunda dosis de la vacuna.

En los niños con edades comprendidas entre 9 meses y 12 años, la tasa total de seroconversión medida mediante Ensayo por Inmunofluorescencia (IFA, del inglés *Immunofluorescence Assay*) 6 semanas después de la vacunación resultó $>98\%$ luego de una dosis de la vacuna. En los niños entre 12 y 15 meses de edad, los anticuerpos persistieron durante por lo menos 7 años después de la vacunación con una dosis.

En niños con edades comprendidas entre los 9 meses y los 6 años, la tasa de seroconversión cuando fue medida por IFA 6 semanas después de la vacunación resultó 100% luego de la segunda dosis de la vacuna. Se observó un marcado incremento en los títulos de anticuerpos luego de la administración de la segunda dosis [incremento de 5 a 26 veces de los TGM (Títulos Geométricos Medios de anticuerpos)].

En los sujetos de 13 años de edad y mayores, la tasa de seroconversión cuando fue medida por IFA 6 semanas después de la vacunación fue del 100% luego de la segunda dosis de la vacuna. Al año después de la vacunación, todos los sujetos participantes en el ensayo continuaron siendo seropositivos.

En los estudios clínicos, la mayoría de los sujetos vacunados que fueron subsecuentemente expuestos al virus natural se vieron ya sea totalmente protegidos contra la varicela clínica o contrajeron una forma más leve de la enfermedad (es decir, menor cantidad de vesículas, ausencia de fiebre).

No se cuenta con suficientes datos para evaluar la tasa de protección contra las complicaciones de varicela como encefalitis, hepatitis o neumonía.

Pacientes de alto riesgo:

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de estudios clínicos de pacientes con alto riesgo de padecer varicela. Se midió que la tasa total de seroconversión en estos pacientes fue $\geq 80\%$.

En los pacientes de alto riesgo podría estar indicada la determinación periódica de anticuerpos contra varicela después de la vacunación, para identificar a los pacientes que puedan resultar beneficiados con una nueva inmunización.

Se ha demostrado la transmisión del virus de la cepa Oka de la vacuna, evidenciada por el aislamiento e identificación del virus, en cuatro casos en hermanos de sujetos inmunocomprometidos vacunados que tuvieron erupción vesicular. Los hermanos de los sujetos inmunocomprometidos vacunados desarrollaron una erupción leve después de la exposición.

Propiedades farmacocinéticas

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis de vacuna reconstituida es de 0,5 ml.

Pacientes sanos

Niños desde 9 meses hasta 12 años de edad inclusive:

Los niños de 9 meses hasta 12 años de edad deben recibir 2 dosis de **VARILRIX[®]** para asegurar una protección óptima contra varicela (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis, pero bajo ninguna circunstancia, en un período menor a las 4 semanas.

A partir de 13 años de edad: 2 dosis.

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis, pero bajo ninguna circunstancia, en un período menor a las 4 semanas.

Pacientes de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En los pacientes de alto riesgo se recomienda realizar la determinación periódica de anticuerpos contra varicela después de la vacunación, para identificar a aquellos que puedan resultar beneficiados con la re-vacunación.

Intercambiabilidad

- Puede administrarse una dosis de **VARILRIX[®]** a aquellos que ya han recibido una dosis de otra vacuna contra varicela.
- Puede administrarse una dosis de **VARILRIX[®]** seguida de una dosis de otra vacuna contra varicela.

Modo de administración:

VARILRIX[®] debe inyectarse únicamente en forma **subcutánea**.

Para información sobre las instrucciones para la preparación o reconstitución consultar **Instrucciones para su uso/manejo**.

CONTRAINDICACIONES:

Al igual que con otras vacunas, la administración de **VARILRIX[®]** debería posponerse en sujetos con enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección trivial no es una contraindicación para la inmunización.

MV

VARILRIX® está contraindicada en pacientes con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida, con un recuento total de linfocitos menor a $1.200/\text{mm}^3$ o que presenten otra evidencia de pérdida de competencia celular inmune, como por ejemplo pacientes con leucemia, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesto, o pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor (incluyendo corticosteroides a altas dosis).

VARILRIX® está contraindicada en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad sistémica a neomicina. El antecedente de dermatitis por contacto con neomicina no constituye una contraindicación para la vacunación.

La administración de **VARILRIX®** está contraindicada en mujeres embarazadas. Además, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (Ver **Embarazo y Lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Puede ocurrir síncope (desmayo) luego, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la aplicación de una inyección. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar el daño causado por el desmayo (ej.: Traumatismos).

Al igual que para otras vacunas contra varicela, se ha mostrado que ocurren casos de enfermedad de varicela en personas que han recibido previamente **VARILRIX®**. Estos casos intercurrentes son por lo general leves, con una cantidad menor de lesiones y menos fiebre y tos que los casos en individuos no vacunados.

Se ha mostrado que la transmisión del virus de vacuna Oka ocurre en un índice muy bajo en contactos seronegativos de las personas vacunadas. Sin embargo, no se ha confirmado que la transmisión ocurra en ausencia de lesiones cutáneas asociadas con la vacuna en la persona vacunada.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible tratamiento médico apropiado en caso que se presente una ocasional reacción anafiláctica, después de la administración de la vacuna. Por esta razón las personas vacunadas deben permanecer bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la vacunación.

VARILRIX® no debe ser administrada por vía intradérmica.

VARILRIX® no debe ser administrada por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Interacciones medicamentosas y otro tipo de interacciones:

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe ser pospuesta por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de fracaso de la vacuna, por los anticuerpos de varicela adquiridos pasivamente.

Se ha reportado Síndrome de Reye luego del uso de salicilatos durante la infección natural de varicela, por lo que debe evitarse el uso de los mismos por 6 semanas luego de la vacunación contra la varicela.

Sujetos sanos:

VARILRIX® se puede aplicar en forma simultánea con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben ser aplicadas en diferentes sitios de inyección.

Las vacunas inactivadas pueden ser administradas en cualquier momento en relación con **VARILRIX®**.

En caso que una vacuna que contenga sarampión no sea administrada al mismo tiempo que **VARILRIX®**, se recomienda dejar transcurrir un intervalo de por lo menos un mes, ya que como se sabe, la vacunación contra el sarampión puede ocasionar una supresión temporal de la respuesta inmune celular.

Pacientes de alto riesgo:

VARILRIX® no debe ser administrada en forma simultánea con otras vacunas de virus vivos atenuados. Las vacunas inactivadas pueden ser administradas en cualquier momento en relación con **VARILRIX®**, ya que no se ha establecido ninguna contraindicación específica. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben ser aplicadas en diferentes sitios de inyección.

Embarazo y Lactancia:

La administración de **VARILRIX®** está contraindicada en mujeres embarazadas. Además, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

No se dispone de datos referentes a la administración de la vacuna a mujeres en período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:**Estudios Clínicos****Sujetos sanos:**

Más de 7.900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad abajo descrito se basa en un total de 5.369 dosis de **VARILRIX®**, administrada como monoterapia en niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias se reportan en base a:

Muy comunes ($\geq 1/10$).

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Infecciones e Infestaciones:

Poco comunes: Infección del tracto respiratorio superior, faringitis.

Trastornos en el Sistema Sanguíneo y Linfático:

Poco comunes: Linfadenopatía.

Trastornos Psiquiátricos:

Poco comunes: Irritabilidad.

Trastornos en el Sistema Nervioso:

Poco comunes: Cefalea, somnolencia.

Trastornos Oculares:

Raras: Conjuntivitis.

Trastornos en el Sistema Respiratorio, Torácico y Mediastínico:

Poco comunes: Tos, Rinitis.

Trastornos en el Sistema Gastrointestinal:

Poco comunes: Náuseas, vómitos.

Raras: Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos en la Piel y Tejido Subcutáneo:

Comunes: Erupción cutánea.

Mv

A

Poco comunes: Erupción tipo varicela, prurito.
Raras: Urticaria.

Trastornos Músculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo:
Poco comunes: Artralgia, mialgia.

Trastornos Generales y en el Sitio de Administración:
Muy comunes: Dolor, enrojecimiento.

Comunes: Inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)*.

Poco comunes: Fiebre (temperatura oral/axilar $> 39,0^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $> 39,5^{\circ}\text{C}$), fatiga, malestar.

Se observó una tendencia mayor de incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación luego de la segunda dosis cuando se comparó con la primera dosis.

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la inflamación en el sitio de inyección y la fiebre. Se reportó muy comúnmente también inflamación luego de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reactogenicidad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

Pacientes de alto riesgo:

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de estudios clínicos de pacientes con alto riesgo de padecer varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de postcomercialización:

Infecciones e Infestaciones: Herpes zoster**.

Trastornos en el Sistema Inmune: Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas.

Trastornos en el Sistema Nervioso: Convulsiones, ataxia cerebelosa**.

** Esta reacción reportada después de la vacunación también es una consecuencia de la infección natural por varicela. No hay indicación de que haya un mayor riesgo de su incidencia tras la vacunación que con la enfermedad natural.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han reportado casos de administración accidental de dosis mayores que la recomendada de VARILRIX®. Entre estos casos, los siguientes eventos adversos fueron reportados: Aletargamiento y convulsiones. En los otros casos reportados como sobredosis no hubo eventos adversos asociados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades: VARILRIX® no debe ser mezclada con otras vacunas en la misma jeringa.

Precauciones especiales de almacenamiento: La vacuna liofilizada debe ser almacenada en la heladera a una temperatura entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$, protegida de la luz. El diluyente puede ser

Q MV

almacenado en la heladera o a temperatura ambiente. La vacuna liofilizada no es afectada por el congelamiento.

Si los suministros de **VARILRIX®** provienen de un almacén central refrigerado, es necesario que el transporte sea realizado en condiciones de refrigeración.

Luego de la reconstitución se recomienda que la vacuna sea aplicada lo antes posible.

Instrucciones para su uso/manejo: **VARILRIX®** se presenta en frasco ampolla de vidrio con un liofilizado de color entre ligeramente crema y amarillento o rosáceo. El diluyente estéril es transparente e incoloro, y se presenta en ampolla y/o jeringa prellenada.

VARILRIX® debe ser reconstituida agregando al frasco que contiene la vacuna liofilizada todo el diluyente contenido en el contenedor suministrado. La vacuna liofilizada se debe disolver completamente en el diluyente. Se debe inyectar todo el contenido del frasco.

Debido a variaciones menores en el pH, el color de la vacuna reconstituida puede variar de una solución transparente de color durazno a rosa. Antes de la administración, las vacunas deben ser inspeccionadas visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación en el aspecto físico. En caso que se observe cualquiera de estas anomalías, la vacuna debe ser desechada.

Antes de inyectar la vacuna deben tomarse las precauciones necesarias para que el alcohol y otros agentes desinfectantes se evaporen de la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar a los virus contenidos en la vacuna.

Después de la reconstitución, se recomienda que se inyecte la vacuna tan pronto como sea posible.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe ser descartado de acuerdo con los requerimientos locales.

PRESENTACIÓN:

VARILRIX® (vacuna contra la varicela) se presenta en un frasco ampolla conteniendo un liofilizado monodosis de color entre ligeramente crema y amarillento o rosáceo, acompañado por una ampolla o jeringa prellenada de vidrio conteniendo 0,5 ml de la solución diluyente estéril.

CONSERVACIÓN:

Conservar en la heladera a temperatura controlada entre +2°C y +8°C. Proteger de la acción de la luz.

Agitar antes de su administración.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45.608.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S. A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS07-IPI07 / GDS08-IPI08 / GDS09-IPI09

Fecha de la última actualización: .../.../....Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA BARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478