Version: 1

Harmony AMS
Artwork Information Panel

Manufacturing Site Number:
493442

Manufacturing Site(s):
GSK_WAVRE_BELGIUM

Product Market Trade Name:
Varilrix

Approving Market(s):
CFUN-General Export Pack

Print Process:
N/A

Colour Standard Reference:
N/A

Technical Drawing (Do NOT include version number):
BIO_DRW196

Material Spec. (Do NOT include version number):
N/A

Material Type: N/A — N/A

Total Colours & Varnishes: 1

BLACK

Total Special Finishes: 0

Body Text Size:
8.0pt

Smallest Text Size:
8.0pt

Leading:
8.2pt

Horizontal Scale:
85%

Microtext:
N

Additional Info (1):
N/A

Additional Info (2):
N/A

Additional Info (3):
N/A

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

200 mm Measuring Bar

AIP_Production_V_INDD - 04_2017 - Harmony - Version 2

VACCINES

Additional Artwork Information Panel

Production Site:
GSK_WAVRE_BELGIUM

Material Weight:
N/A

Removable Part(s) No:
N/A

2D Pharmacode Value:
N/A

Unfolded Dimensions:
615 mm x 297 mm

Folded Dimensions:
210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

Varilrix
Vacuna contra la varicela

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Varilrix es un preparado liofilizado de la cepa Oka viva atenuada del virus varicela-zoster, obtenida por propagación del virus en cultivos de células diploides humanas MRC-5.
Varilrix cumple con los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud para sustancias biológicas y para vacunas de varicela.
Cada dosis de la vacuna reconstituida contiene no menos de $10^{3.3}$ unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela-zoster.
El polvo es ligeramente cremoso a amarillento o rosado.
El solvente es transparente e incoloro.

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo y solvente para solución inyectable.

INFORMACIÓN CLÍNICA
Indicaciones
Sujetos sanos
Varilrix está indicado para la inmunización activa contra la varicela en sujetos sanos a partir de 9 meses de edad.
Se recomienda la vacunación de contactos cercanos sanos susceptibles de sujetos en riesgo de varicela grave, con el fin de reducir el riesgo de transmisión de virus de tipo natural a estos pacientes. Los contactos cercanos incluyen padres y hermanos de pacientes de alto riesgo, así como el personal médico y paramédico.
Pacientes en alto riesgo de varicela grave
Los pacientes que sufren de leucemia, los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor (incluyendo la terapia con corticosteroides) contra tumores malignos sólidos o enfermedades crónicas graves (como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades del colágeno y asma bronquial grave) 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.
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 se suspenda una semana antes y una semana después de la inmunización de pacientes en la fase aguda de leucemia. Normalmente los pacientes que están recibiendo radioterapia no deberían vacunarse 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 debe ser por lo menos de 1,200 por mm^3 o no debe existir ninguna otra evidencia de inmunodeficiencia celular.
- para los pacientes en los que se considere un trasplante de órgano (p.ej., trasplante de riñón), se debería proceder a la vacunación unas semanas antes de la administración del tratamiento inmunosupresor.

Posología y administración
Cada 0.5 ml de vacuna reconstituida contiene una dosis innunizante.
Posología
Sujetos sanos
- **Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad**

Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela (ver *"Farmacodinamia"*).
Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.
[*Nota: Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de las vacunas que contienen varicela en niños de 9 meses a 12 años de edad.*]
- **Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores**

Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 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 estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.
Intercambiabilidad
- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix a los que ya hayan recibido una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.
- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix seguida de una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.

Forma de administración
Varilrix es para administración subcutánea en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo
Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte*"Instrucciones para el empleo/manejo"*.

Contraindicaciones
Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.
Varilrix está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:
- sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm^3;
- sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Ver también *"Advertencias y precauciones"*.
Varilrix está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.
Varilrix está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela.
Varilrix está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación (ver *"Embarazo y lactancia"*).

Advertencias y precauciones
Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.
Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.
Protección limitada contra la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.
Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.
Al igual que para otras vacunas contra la 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 en comparación con 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 con erupción. No se puede excluir la transmisión de la vacuna Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a los contactos seronegativos.
Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado en caso de que se presente una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna. Por esta razón las personas vacunadas deben mantenerse bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la vacunación.
Existen datos limitados sobre el uso de Varilrix en sujetos inmunodeprimidos, por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.
Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna (ver *"Contraindicaciones"*) pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes, por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de varicela.
Existen muy pocos informes sobre la diseminación de varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con la cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.
Varilrix no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica.

Interacciones
Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas de virus vivos pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.
En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.
Deberán evitarse los salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación contra la varicela, puesto que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.
Sujetos sanos
Varilrix se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.
Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix, en caso de 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 se sabe que la vacunación contra el sarampión puede ocasionar una supresión temporal de la respuesta inmune celular.
Pacientes de alto riesgo
Varilrix no debe administrarse en forma simultánea con otras vacunas de virus vivos atenuados.
Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix, ya que no se ha establecido ninguna contraindicación específica. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Embarazo y lactancia
Fertilidad
No hay datos disponibles.
Embarazo
Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con Varilrix. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.
No hay datos adecuados en humanos sobre el uso de Varilrix durante el embarazo y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad reproductiva.
Lactancia
No se dispone de datos referentes a la administración de la vacuna a mujeres lactantes.

Reacciones adversas
Datos de 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 que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix que se administraron en monoterapia a niños, adolescentes y adultos.
Las frecuencias notificadas son las siguientes:
Muy frecuentes (≥ 1/10) / Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	linfadenopatía
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Poco común	cefalea, somnolencia
Alteraciones oculares	Raro	conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco común	tos, rinitis
Alteraciones gastrointestinales	Poco común	náuseas, vómito
	Raro	dolor abdominal, diarrea
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Común	erupción cutánea
	Poco común	erupción característica de varicela, prurito
	Raro	urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Poco común	artralgia, mialgia
Alteraciones general y en el sitio de administración	Muy común	dolor, enrojecimiento
	Común	inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar ≥ 37.5 °C o temperatura rectal ≥ 38.0 °C)*
	Poco común	fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.
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 ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de 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 poscomercialización
Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raro	herpes zoster
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Raro	trombocitopenia
Alteraciones en el sistema inmune	Raro	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Raro	encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebellitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones
Alteraciones vasculares	Raro	vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schönlein y el síndrome de Kawasaki)
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo	Raro	eritema multiforme

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
En los sujetos susceptibles, Varilrix produce una infección de varicela atenuada, clínicamente inaparente.
La presencia de anticuerpos se considera indicativa de protección.

Farmacodinamia
Eficacia y efectividad
La eficacia de las vacunas contra la varicela Oka/RIT de GlaxoSmithKline en la prevención de la enfermedad confirmada de varicela (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o exposición a un caso de varicela) ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado, en el que niños con edades comprendidas entre 12 y 22 meses recibieron una sola dosis de Varilrix o dos dosis de la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (Oka/RIT). La eficacia de la vacuna contra la varicela confirmada de cualquier nivel de gravedad y contra la varicela confirmada moderada o grave observada después de un período de seguimiento inicial de 2 años (duración promedio de 3,2 años) y después de un período de seguimiento extendido de 6 años (duración promedio de 6,4 años) se presenta en la Tabla a continuación.

Grupo	Plazo	Eficacia contra la varicela confirmada de cualquier nivel de gravedad	Eficacia contra la varicela confirmada moderada o grave
Varilrix (1 dosis)	2.° año	65,4% (IC del 97,5%: 57,2;72,1)	90,7% (IC del 97,5%: 85,9;93,9)
N = 2.487	6.° año[(1)]	67,0% (IC del 95%: 61,8;71,4)	90,3% (IC del 95%: 86,9;92,8)
Vacuna combinada contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (Oka/RIT) (2 dosis)	2.° año	94,9% (IC del 97,5%: 92,4;96,6)	99,5% (IC del 97,5%: 97,5;99,9)
N = 2.489	6.° año[(1)]	95,0% (IC del 95%: 93,6;96,2)	99,0% (IC del 95%: 97,7;99,6)

N = número de sujetos registrados y vacunados.
(1) análisis descriptivo
En un estudio anterior, especificamente diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna después de una dosis de Varilrix, se realizó un seguimiento en niños de 10 a 30 meses de edad durante un periodo de aproximadamente 2,5 años después de la vacunación. La eficacia protectora fue del 100% contra los casos clínicos comunes de varicela (≥ 30 vesículas) y del 88% (IC del 95%: 71,0-95,2%) contra cualquier caso serológico confirmado de varicela (por lo menos 1 vesícula o pápula).
Se estimó la efectividad de una dosis de Varilrix en diferentes condiciones (epidemias, control de casos y estudios de bases de datos), y varió del 20% al 92% contra cualquier grado de enfermedad de varicela, y del 86% al 100% contra la enfermedad moderada o grave.
El impacto de una dosis de Varilrix en la reducción de las hospitalizaciones por varicela y las visitas ambulatorias entre los niños fue, respectivamente, del 81% y 87% en general.
Los datos de efectividad sugieren que se obtiene un mayor nivel de protección y una disminución de la varicela intercurrente después de dos dosis de la vacuna que tras una dosis de la misma.
Respuesta inmune
Sujetos sanos
En niños con edades comprendidas entre 11 y 21 meses, el índice de seroconversión fue del 89.6% con una dosis de la vacuna y del 100% con la segunda dosis de la vacuna, cuando se midió 6 semanas después de la vacunación por ELISA (50 mIU/ml).
En niños con edades comprendidas entre 9 meses y 12 años, el índice total de seroconversión fue >98% con una sola dosis de la vacuna cuando se midió 6 semanas después de la vacunación por Ensayo de Inmunofluorescencia (IFA).
En niños con edades comprendidas entre 9 meses y 6 años, el índice de seroconversión fue del 100% con una segunda dosis de la vacuna, cuando se midió 6 semanas después de la vacunación por IFA. Se observó un marcado aumento de los títulos de anticuerpos después de la administración de una segunda dosis (aumento de 5 a 26 veces de los títulos geométricos medios (GMT)).
En sujetos de 13 años de edad y mayores, el índice de seroconversión fue del 100% con una segunda dosis de la vacuna, cuando se midió 6 semanas después de la vacunación por IFA. Al año después de la vacunación, todos los sujetos participantes en el ensayo fueron todavía 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 el índice de protección contra las complicaciones de la varicela como la encefalitis, hepatitis o neumonía.
Pacientes de alto riesgo
Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de estudios clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela. El índice total de seroconversión medido en estos pacientes fue ≥ 80%.
En los pacientes de alto riesgo puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra la varicela después de la vacunación, para identificar a los pacientes que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.
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 vacunados inmunocomprometidos que tuvieron erupción vesicular. Cuando los hermanos de los sujetos inmunocomprometidos vacunados desarrollaron una erupción después de la exposición, ésta siempre resultó muy leve.

Estudios clínicos
Ver la sección *"Farmacodinamia"*

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS
Lista de excipientes
Los excipientes de la vacuna son: aminoácidos, lactosa, manitol, sorbitol.
El solvente es agua inyectable.
Presenta sulfato de neomicina como residuo del proceso de fabricación.

Incompatibilidades
Varilrix no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

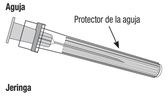
Período de caducidad
La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el empaque.
Se ha demostrado que la vacuna reconstituida se puede mantener hasta 90 minutos a temperatura ambiente (25°C) y hasta 8 horas en refrigeración (2°C-8°C).

Precauciones especiales de conservación
La vacuna liofilizada debe almacenarse en refrigeración a una temperatura entre +2°C y +8°C, protegida de la luz. El solvente puede almacenarse en refrigeración o a temperatura ambiente. La vacuna liofilizada no es afectada por el congelamiento.
Cuando Varilrix es distribuido desde un centro de almacenaje refrigerado, el transporte debe realizarse en condiciones refrigeradas, especialmente en climas cálidos.
Después de la reconstitución, se recomienda que se inyecte la vacuna tan pronto como sea posible (ver *"Período de caducidad"*).

Naturaleza y contenido del envase
Varilrix se presenta como un vial de vidrio.
El solvente estéril se presenta en ampolletas y jeringas prellenadas.

Instrucciones para el empleo / manejo
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 de que se observe cualquiera de estas anormalidades, la vacuna debe ser desechada.
Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el solvente presentado en ampollas
Varilrix debe reconstituirse agregando al frasco que contiene la vacuna liofilizada todo el solvente contenido en la ampolla suministrada. La vacuna liofilizada se debe disolver completamente en el solvente.
Después de la reconstitución, la vacuna debe inyectarse lo antes posible.
Para administrar la vacuna debe emplearse una aguja nueva.
Extraiga todo el contenido del vial.
Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el solvente presentado en jeringa prellenada
Varilrix debe reconstituirse agregando al frasco que contiene la vacuna liofilizada todo el solvente contenido en la jeringa prellenada al vial que contiene el polvo.
Para colocar la aguja a la jeringa, consulte las ilustraciones que figuran a continuación. Sin embargo, es posible que la jeringa suministrada junto con Varilrix sea levemente diferente de la jeringa descrita en las ilustraciones.

Aguja



Jeringa

1. Sujetando el **cilindro** de la jeringa con una mano (evite sujetar el émbolo de la jeringa), desenrosque el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario de las manecillas del reloj.
2. Para acoplar la aguja a la jeringa, gire la aguja en el sentido de las manecillas del reloj en la jeringa hasta que la sienta bloqueada (véase la ilustración).
3. Retire el protector de la aguja, que en ocasiones puede estar un poco apretado.

Agregue el solvente al polvo. Después de agregar el solvente al polvo, la mezcla debe agitarse bien hasta que el polvo se disuelva por completo en el solvente.
Después de la reconstitución, la vacuna debe inyectarse lo antes posible.
Para la administración de la vacuna debe usarse una aguja nueva.
Extraiga todo el contenido del vial.
Todo producto no utilizado y los materiales de desecho deberán eliminarse de acuerdo a los requisitos locales.
No todas las presentaciones existen en todos los países.
Las marcas comerciales son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas GSK.

Version number: GDS12 / IPI014 / Date of issue: 06/11/2017
©2018 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart
Belgium
Tél: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00

Varilrix
Varicella vaccine

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Varilrix is a lyophilised preparation of the live attenuated Oka strain of varicella-zoster virus, obtained by propagation of the virus in MRC-5 human diploid cell culture.
Varilrix meets the World Health Organisation requirements for biological substances and for varicella vaccines.
Each dose of the reconstituted vaccine contains not less than $10^{3.3}$ plaque-forming units (PFU) of the attenuated varicella-zoster virus.
The powder is slightly cream to yellowish or pinkish.
The solvent is clear and colourless.

PHARMACEUTICAL FORM
Powder and solvent for solution for injection.

CLINICAL PARTICULARS
Indications
Healthy subjects
Varilrix is indicated for active immunisation against varicella of healthy subjects from the age of 9 months onwards.
Vaccination of susceptible healthy close contacts of subjects at risk of severe varicella is recommended, in order to reduce the risk of transmission of wild-type virus to these patients. Close contacts include parents and siblings of high-risk patients, and medical and paramedical personnel.
Patients at high risk of severe varicella
Patients suffering from leukaemia, patients under immunosuppressive treatment (including corticosteroid therapy) for malignant solid tumour, for serious chronic diseases (such as chronic renal failure, auto-immune diseases, collagen diseases, severe bronchial asthma) or following organ transplantation, are predisposed to severe natural varicella. Vaccination with the Oka-strain has been shown to reduce the complications of varicella in these patients.
There is only limited data from clinical trials available for Varilrix in patients at high risk of severe varicella; should vaccination be considered, it is advised that:
- maintenance chemotherapy should be withheld one week before and one week after immunisation of patients in the acute phase of leukaemia. Patients under radiotherapy should normally not be vaccinated during the treatment phase. Generally patients are immunised when they are in complete haematological remission from the disease.
- the total lymphocyte count should be at least 1,200 per mm^3 or no other evidence of lack of cellular immune competence exists.
- vaccination should be carried out a few weeks before the administration of the immunosuppressive treatment for patients undergoing organ transplantation (e.g. kidney transplant).

Dosage and Administration
0.5 ml of reconstituted vaccine contains one immunising dose.
Posology
Healthy subjects
- **Children 9 months up to and including 12 years of age**

Children from the age of 9 months up to and including 12 years of age should receive 2 doses of Varilrix to ensure optimal protection against varicella (see *"Pharmacodynamics"*).
It is preferable to administer the second dose at least 6 weeks after the first dose but in no circumstances less than 4 weeks.
[*Note: Applicable official recommendations may vary regarding the interval between doses and the need for one or two doses of varicella-containing vaccines in children aged 9 months to 12 years*].
- **Adolescents and adults from 13 years of age and above**

From 13 years of age and above: 2 doses.
It is preferable to administer the second dose at least 6 weeks after the first dose but in no circumstances less than 4 weeks.
High risk patients
The same schedule described for healthy subjects should be applied for high-risk patients.
In these patients, periodic measurement of varicella antibodies after vaccination may be indicated in order to identify those who may benefit from re-vaccination.
Interchangeability
- A single dose of Varilrix may be administered to those who have already received a single dose of another varicella-containing vaccine.
- A single dose of Varilrix may be administered followed by a single dose of another varicella-containing vaccine.

Method of administration
Varilrix is for subcutaneous administration in the deltoid region or in the anterolateral area of the thigh.
For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration see *"Instructions for Use/Handling"*.

Contraindications
As with other vaccines, the administration of Varilrix should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. In healthy subjects the presence of a minor infection, however, is not a contra-indication for immunisation.
Varilrix is contraindicated in subjects with severe humoral or cellular immunodeficiency such as :
- subjects with primary or acquired immunodeficiency states with a total lymphocyte count less than 1,200 per mm^3;
- subjects presenting other evidence of lack of cellular immune competence (e.g. subjects with leukaemias, lymphomas, blood dyscrasias, clinically manifest HIV infection);
- subjects receiving immunosuppressive therapy including high dose of corticosteroids.

See also *"Warnings and Precautions"*.
Varilrix is contraindicated in subjects with known hypersensitivity to neomycin or to any other component of the vaccine. A history of contact dermatitis to neomycin is not a contraindication.
Varilrix is contraindicated in subjects having shown signs of hypersensitivity after previous administration of varicella vaccine.
Varilrix is contraindicated in pregnant women. Pregnancy should be avoided for one month after vaccination (see *"Pregnancy and Lactation"*).

Warnings and Precautions
Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.
Alcohol and other disinfecting agents must be allowed to evaporate from the skin before injection of the vaccine since they can inactivate the attenuated viruses in the vaccine.
Limited protection against varicella may be obtained by vaccination up to 72 hours after exposure to natural disease.
As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees.
As for other varicella vaccines, cases of varicella disease have been shown to occur in persons who have previously received Varilrix. These breakthrough cases are usually mild, with a fewer number of lesions and less fever as compared to cases in unvaccinated individuals.
Transmission of the Oka vaccine virus has been shown to occur at a very low rate in seronegative contacts of vaccinees with rash. Transmission of the Oka vaccine from a vaccinee who does not develop a rash to seronegative contacts cannot be excluded.
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine. For this reason, the vaccinee should remain under medical supervision for 30 minutes after immunisation.
There is limited data on the use of Varilrix in immunocompromised subjects, therefore vaccination should be considered with caution and only when, in the opinion of the physician, the benefits outweigh the risks.
Immunocompromised subjects who have no contraindication for this vaccination (see "Contraindications") may not respond as well as immunocompetent subjects, therefore some of these subjects may acquire varicella despite appropriate vaccine administration.
Immunocompromised subjects should be monitored carefully for signs of varicella.
Very few reports exist on disseminated varicella with internal organ involvement following vaccination with Oka varicella vaccine strain mainly in immunocompromised subjects.
Varilrix must not be administered intravascularly or intradermally.

Interactions
If tuberculin testing has to be done it should be carried out before or simultaneously with vaccination since it has been reported that live viral vaccines may cause a temporary depression of tuberculin skin sensitivity. As this anergy may last up to a maximum of 6 weeks, tuberculin testing should not be performed within that period after vaccination to avoid false negative results.
In subjects who have received immune globulins or a blood transfusion, immunisation should be delayed for at least three months because of the likelihood of vaccine failure due to passively acquired varicella antibodies.
Salicylates should be avoided for 6 weeks after varicella vaccination as Reye's Syndrome has been reported following the use of salicylates during natural varicella infection.
Healthy subjects
Varilrix can be administered at the same time as any other vaccines. Different injectable vaccines should always be administered at different injection sites.
Inactivated vaccines can be administered in any temporal relationship to Varilrix
Should a measles containing vaccine not be given at the same time as Varilrix, it is recommended that an interval of at least one month should be respected since it is recognised that measles vaccination may lead to short lived suppression of the cell mediated immune response.
High-risk patients
Varilrix should not be administered at the same time as other live attenuated vaccines. Inactivated vaccines may be administered in any temporal relationship to Varilrix, given that no specific contraindication has been established. Different injectable vaccines should always be administered at different injection sites.

Pregnancy and Lactation
Fertility
No data available.
Pregnancy
Pregnant women must not be vaccinated with Varilrix· Pregnancy should be avoided for one month after vaccination. Women who intend to become pregnant should be advised to delay pregnancy.
Adequate human data on the use of Varilrix during pregnancy are not available and animal studies on reproductive toxicity have not been conducted.
Lactation
There are no data regarding use in breast-feeding women.

Adverse Reactions
Clinical trial data
Healthy subjects
More than 7,900 individuals have participated in clinical trials evaluating the reactogenicity profile of the vaccine administered alone or concomitantly with other vaccines.
The safety profile presented below is based on a total of 5,369 doses of Varilrix administered in monotherapy to children, adolescents and adults.
Frequencies are reported as:
Very common (≥1/10) /Common (≥1/100 to <1/10) /Uncommon (≥1/1,000 to <1/100) /Rare (≥1/10,000 to <1/1,000) /Very rare (<1/10,000)

493442

VARILRIX

PHARMA CODE N° 1568

PHARMA CODE N° 1568

Version: 1

Harmony AMS
Artwork Information Panel

Manufacturing Site Number:
493442

Manufacturing Site(s):
GSK_WAVRE_BELGIUM

Product Market Trade Name:
Varilrix

Approving Market(s):
CFUN-General Export Pack

Print Process:
N/A

Colour Standard Reference:
N/A

Technical Drawing (Do NOT include version number):
BIO_DRW196

Material Spec. (Do NOT include version number):
N/A

Material Type: N/A
N/A

Total Colours & Varnishes: 1

BLACK

Total Special Finishes: 0

Body Text Size:
8.0pt

Smallest Text Size:
8.0pt

Leading:
8.2pt

Horizontal Scale:
85%

Microtext:
N

Additional Info (1):
N/A

Additional Info (2):
N/A

Additional Info (3):
N/A

200 mm Measuring Bar

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.

AIP_Production_V_INDD - 04_2017 - Harmony - Version 2

VACCINES

Additional Artwork Information Panel

Production Site:
GSK_WAVRE_BELGIUM

Material Weight:
N/A

Removable Part(s) No:
N/A

2D Pharmacode Value:
N/A

Unfolded Dimensions:
615 mm x 297 mm

Folded Dimensions:
210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Uncommon	upper respiratory tract infection, pharyngitis
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	lymphadenopathy
Psychiatric disorders	Uncommon	irritability
Nervous system disorders	Uncommon	headache, somnolence
Eye disorders	Rare	conjunctivitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	cough, rhinitis
Gastrointestinal disorders	Uncommon	nausea, vomiting
	Rare	abdominal pain, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash
	Uncommon	varicella-like rash, pruritus
	Rare	urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	arthralgia, myalgia
General disorders and administration site conditions	Very common	pain, redness
	Common	swelling at the injection site*, fever (oral/axillary temperature ≥ 37.5°C or rectal temperature ≥ 38.0°C)*
	Uncommon	fever (oral/axillary temperature > 39.0°C or rectal temperature > 39.5°C), fatigue, malaise

* Swelling at the injection site and fever were reported very commonly in studies conducted in adolescents and adults. Swelling was also reported very commonly after the second dose in children under 13 years of age.
A trend for higher incidence of pain, redness and swelling after the second dose was observed as compared to the first dose.
No difference was seen in the reactogenicity profile between initially seropositive and initially seronegative subjects.
High-risk patients
There are only very limited data from clinical trials available in patients at high risk of severe varicella. However, vaccine-associated reactions (principally papulo-vesicular eruptions and fever) are usually mild. As in healthy subjects, redness, swelling and pain at the site of injection are mild and transient.
Post-marketing surveillance
During post-marketing surveillance, the following additional reactions have been reported after varicella vaccination:

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Rare	herpes zoster
Blood and lymphatic system disorders	Rare	thrombocytopenia
Immune system disorders	Rare	hypersensitivity, anaphylactic reactions
Nervous system disorders	Rare	encephalitis, cerebrovascular accident, cerebellitis, cerebellitis like symptoms (including transient gait disturbance and transient ataxia), convulsions
Vascular disorders	Rare	vasculitis (including Henoch Schonlein purpura and Kawasaki syndrome)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	erythema multiforme

Overdose
Cases of accidental administration of more than the recommended dose of Varilrix have been reported. Amongst these cases, the following adverse events were reported: lethargy and convulsions. In the other cases reported as overdose there were no associated adverse events.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
Mechanism of action
Varilrix produces an attenuated clinically inapparent varicella infection in susceptible subjects. The presence of antibodies is accepted to be an indication of protection.

Pharmacodynamics
Efficacy and effectiveness
The efficacy of GlaxoSmithKline's Oka/RIT varicella vaccines in preventing confirmed varicella disease (by Polymerase Chain reaction (PCR) or exposure to varicella case) has been evaluated in a large active controlled clinical trial in which children aged 12-22 months received one dose of Varilrix or two doses of combined measles, mumps, rubella and varicella (Oka/RIT) vaccine. Vaccine efficacy against confirmed varicella of any severity and against moderate or severe confirmed varicella observed after a primary follow-up period of 2 years (median duration 3.2 years) and after an extended follow-up period of 6 years (median duration 6.4 years) are presented in the Table below.

Group	Timing	Efficacy against confirmed varicella of any severity	Efficacy against moderate or severe confirmed varicella
Varilrix (1 dose)	Year 2	65.4 % (97.5% CI: 57.2;72.1)	90.7% (97.5% CI: 85.9;93.9)
N = 2,487	Year 6[1]	67.0% (95% CI: 61.8;71.4)	90.3% (95% CI: 86.9;92.8)
Combined measles, mumps, rubella and varicella (Oka/RIT) vaccine (2 doses)	Year 2	94.9% (97.5% CI: 92.4;96.6)	99.5% (97.5% CI: 97.5;99.9)
N = 2,489	Year 6[1]	95.0% (95% CI: 93.6;96.2)	99.0% (95% CI: 97.7;99.6)

N = number of subjects enrolled and vaccinated
(1) descriptive analysis
In a previous study specifically designed to evaluate vaccine efficacy after one dose of Varilrix, 10 to 30-month-old children were followed up for a period of approximately 2.5 years after vaccination. The protective efficacy was 100% against common clinical cases of varicella (≥ 30 vesicles) and 88% (95% CI: 71.0;95.2) against any serological confirmed case of varicella (at least 1 vesicle or papule).
The effectiveness of one dose of Varilrix was estimated in different settings (outbreaks, case-control and database studies) and ranged from 20%-92% against any varicella disease and from 86%-100% against moderate or severe disease.
The impact of one dose of Varilrix in reducing varicella hospitalizations and ambulatory visits among children were respectively 81% and 87% overall.
Effectiveness data suggest a higher level of protection and a decrease in breakthrough varicella following two doses of vaccine than following one dose.

Immune response
Healthy subjects
In children aged 11 months to 21 months, the seroconversion rate when measured by ELISA (50mIU/ml) 6 weeks after vaccination was 89.6% after one vaccine dose and 100% after the second vaccine dose.
In children aged 9 months to 12 years, the overall seroconversion rate when measured by Immunofluorescence Assay (IFA) 6 weeks after vaccination was >98% after one vaccine dose.
In children aged 9 months to 6 years, the seroconversion rate when measured by IFA 6 weeks after vaccination was 100% after a second vaccine dose. A marked increase of antibody titres was observed following the administration of a second dose (5 to 26-fold GMT increase).
In subjects aged 13 years and above, the seroconversion rate when measured by IFA 6 weeks after vaccination was 100% after the second vaccine dose. One year after vaccination, all subjects tested were still seropositive.
In clinical trials, the majority of vaccinated subjects who were subsequently exposed to wild-type virus were either completely protected from clinical chickenpox or developed a milder form of the disease (i.e. low number of vesicles, absence of fever).
There are insufficient data to assess the rate of protection against complications of chickenpox such as encephalitis, hepatitis or pneumonia.
High-risk patients
There are only very limited data from clinical trials available in patients at high risk of varicella. The overall seroconversion rate in these patients was found to be ≥ 80%.
In high-risk patients, periodic measurement of varicella antibodies after immunisation may be indicated in order to identify those who may benefit from re-immunisation.
Transmission of the Oka vaccine virus as shown by virus isolation and identification has been demonstrated in four cases in siblings of immuno-compromised vaccinees who had a vesicular eruption. Whenever those siblings of immuno-compromised vaccinees developed themselves a post-exposure rash, it was always very mild.

Clinical Studies
See section "Pharmacodynamics"

PHARMACEUTICAL PARTICULARS
List of Excipients
Excipients of the vaccine are: amino acids, lactose, mannitol, sorbitol.
Solvent is water for injections.
Neomycin sulphate is present as a residual from the manufacturing process.

Incompatibilities
Varilrix should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

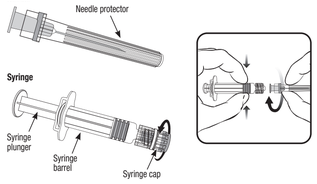
Shelf Life
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.
It has been demonstrated that the reconstituted vaccine may be kept for up to 90 minutes at room temperature (25°C) and up to 8 hours in the refrigerator (2°C-8°C).

Special Precautions for Storage
The lyophilised vaccine should be stored in a refrigerator between +2°C and +8°C and protected from light. The solvent can be stored in the refrigerator or at ambient temperature. The lyophilised vaccine is not affected by freezing.
When supplies of Varilrix are distributed from a central cold store, transport must be done under refrigerator conditions especially in hot climates.
After reconstitution, it is recommended that the vaccine be injected as soon as possible. (see *"Shelf Life"*).

Nature and Contents of Container
Varilrix is presented in a glass vial.
The sterile solvent is presented in ampoules and pre-filled syringes.

Instructions for Use/Handling
Due to minor variations of its pH, the colour of the reconstituted vaccine may vary from clear peach to pink coloured solution.
Vaccines should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.
Instructions for reconstitution of the vaccine with solvent presented in ampoules
Varilrix must be reconstituted by adding the entire contents of the supplied ampoule of solvent to the vial containing the powder. After the addition of the solvent to the powder, the mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the solvent.
After reconstitution, the vaccine should be used promptly.
A new needle should be used to administer the vaccine.
Withdraw the entire contents of the vial.
Instructions for reconstitution of the vaccine with solvent presented in pre-filled syringe
Varilrix must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe of solvent to the vial containing the powder.
To attach the needle to the syringe, refer to the below drawing. However, the syringe provided with Varilrix might be slightly different than the syringe described in the drawing.

Needle



1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.
2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock. (see picture)
3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.

Add the solvent to the powder. After the addition of the solvent to the powder, the mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the solvent.
After reconstitution, the vaccine should be used promptly.
A new needle should be used to administer the vaccine.
Withdraw the entire contents of the vial
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
Not all presentations are available in every country.
Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Varilrix
Vaccin contre la varicelle

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Varilrix est une préparation lyophilisée de la souche Oka vivante atténuée du virus varicelle-zona obtenue par propagation du virus sur culture de cellules humaines diploïdes MRC-5.
Varilrix répond aux critères de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les substances biologiques et les vaccins antivaricelleux.
Chaque dose de vaccin reconstituée ne contient pas moins de $10^{3,3}$ unités formant plages (UFP) du virus varicelle-zoster atténué.
La poudre est de couleur crème à jaunâtre ou rosée.
Le solvant est transparent et incolore.

FORME PHARMACEUTIQUE
Poudre et solvant pour solution injectable.

DONNÉES CLINIQUES
Indications
Sujets sains
Varilrix est indiqué pour l'immunisation active de sujets sains contre la varicelle à partir de l'âge de 9 mois.
La vaccination est également indiquée chez les sujets sains susceptibles d'être en contact rapproché avec des patients présentant un risque élevé de développer une varicelle grave, de façon à réduire le risque de transmission du virus de type sauvage à ces derniers. Cela comprend les parents, frères et sœurs de patients à haut risque, ainsi que le personnel médical et paramédical.
Patients présentant un risque élevé de varicelle grave
Les patients souffrant de leucémie, les patients sous traitement immunosuppresseur (y compris les corticostéroïdes) pour des tumeurs malignes solides ou pour une affection chronique grave (telle qu'insuffisance rénale chronique, maladies auto-immunes, collagénoses, asthme sévère) ou après transplantation d'un organe sont prédisposés à une varicelle naturelle grave. Il a été démontré que le vaccin contenant la souche Oka réduit les complications de la varicelle chez ces patients.
On ne dispose que de données limitées sur les essais cliniques menés sur Varilrix chez les patients présentant un risque élevé de varicelle grave; si la vaccination est envisagée, il est conseillé:
- de suspendre la chimiothérapie d'entretien une semaine avant et une semaine après la vaccination de patients en phase leucémique aiguë. Les patients suivant une radiothérapie ne devraient normalement plus être vaccinés pendant la phase de traitement. En général, les patients sont vaccinés lorsqu'ils sont en rémission hématologique totale de la maladie.
- que le nombre total de lymphocytes soit d'au moins 1200 par mm³ ou bien qu'il n'existe aucune autre preuve d'immunodéficience cellulaire
- d'effectuer la vaccination quelques semaines avant l'administration du traitement immunosuppresseur dans le cas de patients en passe de recevoir une transplantation d'organe (ex. transplantation rénale).

Posologie et mode d'administration
0,5 ml de vaccin reconstitué contient une dose immunisante.
Posologie
Sujets sains
- **Enfants de 9 mois à 12 ans inclus**

Les enfants de 9 mois à 12 ans inclus doivent recevoir 2 doses de Varilrix pour garantir une protection optimale contre la varicelle (voir « *Pharmacodynamique* »).
Il est préférable d'administrer la deuxième dose au moins 6 semaines après la première, mais en aucun cas moins de 4 semaines après.
(Remarque: Les recommandations officielles en vigueur peuvent varier en ce qui concerne l'intervalle entre les doses et la nécessité d'administrer une ou deux doses de vaccin contenant le virus de la varicelle chez les enfants âgés de 9 mois à 12 ans).
- **Adolescents et adultes à partir de 13 ans et au-delà**

A partir de 13 ans et au-delà : 2 doses.
Il est préférable d'administrer la deuxième dose au moins 6 semaines après la première, mais en aucun cas moins de 4 semaines après.
Patients à haut risque
Un programme identique à celui décrit pour les sujets sains doit être appliqué aux patients à haut risque. Chez ces patients, une détermination régulière des taux d'anticorps antivaricelleux suivant la vaccination peut être indiquée afin d'identifier ceux pour lesquels une revaccination serait bénéfique.
Interchangeabilité
- Une dose unique de Varilrix peut être administrée aux sujets qui ont déjà reçu une dose unique d'un autre vaccin contenant la valence varicelle.
- Une dose unique de Varilrix peut être administrée et suivie d'une dose unique d'un autre vaccin contenant la valence varicelle.

Mode d'administration
Varilrix doit être administré par injection sous-cutanée dans la région deltoïde ou dans la partie antéro-latérale de la cuisse.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir « *Mode d'emploi / de manipulation* ».

Contre-indications
Comme pour tout autre vaccin, l'administration de Varilrix doit être retardée chez les sujets souffrant d'épisodes fébriles aigus sévères. Chez les sujets sains, la présence d'une infection mineure ne représente cependant pas une contre-indication à la vaccination.
Varilrix est contre-indiqué chez les sujets présentant une déficience sévère de l'immunité humorale ou cellulaire, telle que :
- les sujets présentant une immunodéficience primaire ou acquise avec un nombre total de lymphocytes inférieur à 1 200 par mm³ ;
- les sujets présentant d'autres signes d'une immunité cellulaire défaillante (par exemple leucémie, lymphome, dyscrasie sanguine, infection par le VIH cliniquement avérée) ;
- les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, y compris une corticothérapie à forte dose.

Voir aussi « *Mises en garde et précautions* ».
Varilrix est contre-indiqué chez les sujets ayant une hypersensibilité connue à la néomycine ou à l'un des autres composants du vaccin. Des antécédents de dermatite de contact à la néomycine ne représentent pas une contre-indication.
Varilrix est contre-indiqué chez les sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après une administration antérieure d'un vaccin contre la varicelle.
Varilrix est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Toute grossesse doit être évitée pendant le mois qui suit la vaccination (voir « *Grossesse et allaitement* »)

Mises en garde et précautions
Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.
Laisser l'alcool et les autres agents désinfectants s'évaporer de la peau avant de procéder à l'injection du vaccin, ceux-ci risquant d'inactiver les virus atténués contenus dans le vaccin.
Une protection limitée contre la varicelle peut être obtenue en pratiquant une vaccination dans les 72 heures qui suivent l'exposition à la maladie naturelle.
Comme pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les sujets vaccinés. Comme pour tout autre vaccin contre la varicelle, des cas de varicelle ont été relevés chez des personnes ayant préalablement reçu Varilrix. Ces cas sont en général sans gravité et s'accompagnent de lésions moins nombreuses, ainsi que d'une fièvre moins importante que dans les cas apparus chez les sujets non vaccinés.
Des cas très rares de transmission du virus vaccinal Oka à des personnes séronégatives en contact avec des sujets vaccinés présentant une éruption ont été rapportés. La transmission du virus vaccinal Oka par un sujet vacciné sans éruption à la suite d'un contact avec une personne séronégative ne peut être exclue.
Comme pour tout vaccin injectable, les soins et traitements médicaux adéquats doivent être immédiatement disponibles en cas de réactions anaphylactiques rares provoquées par l'administration du vaccin. Pour cette raison, le sujet vacciné doit rester sous supervision médicale pendant les 30 minutes qui suivent la vaccination.
Les données concernant l'utilisation de Varilrix chez les sujets immunodéprimés sont limitées. Dès lors, la vaccination doit être envisagée avec prudence et uniquement dans les cas où, de l'avis du médecin, les bénéfices l'emportent sur les risques.
Il se peut que les sujets immunodéprimés qui ne présentent aucune contre-indication à cette vaccination (voir « *Contre-indications* ») ne répondent pas aussi bien que les sujets immunocompétents. Par conséquent, certains de ces sujets peuvent contracter la varicelle en dépit d'une administration appropriée du vaccin. Les sujets immunodéprimés devront faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de déceler des signes évoquant la varicelle.
On a rapporté très peu de cas de varicelle disséminée avec atteinte des organes internes après une vaccination avec un vaccin contenant la souche Oka, essentiellement chez des sujets immunodéprimés. Varilrix ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Interactions
Si une cuti-réaction tuberculinique doit être pratiquée, il est recommandé de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination, car il a été signalé que les vaccins viraux vivants peuvent provoquer une diminution temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Cette anergie pouvant persister jusqu'à 6 semaines maximum, la cuti-réaction ne devra pas être pratiquée pendant cette période après la vaccination afin d'éviter des résultats faussement négatifs.
Chez les sujets ayant reçu des immunoglobulines ou une transfusion sanguine, l'immunisation doit être retardée d'au moins trois mois à cause de la probabilité d'un échec de la vaccination due aux anticorps antivaricelleux passivement acquis.
Les salicylates doivent être évités dans les 6 semaines qui suivent la vaccination car des cas de syndromes de Reye ont été rapportés suite à l'usage de salicylates lors d'une infection naturelle par la varicelle.
Sujets sains
Varilrix peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à différents points d'injection.
Des vaccins inactivés peuvent être administrés à n'importe quel moment par rapport à l'injection de Varilrix.
Au cas où l'administration d'un vaccin contenant un composant rougeoleux ne coïnciderait pas avec celle de Varilrix, on recommande qu'un intervalle d'au moins un mois soit respecté car il est bien connu que la vaccination antirougeoleuse peut entraîner une suppression passagère de la réponse immunitaire cellulaire.
Patients à haut risque
Varilrix ne doit pas être administré simultanément à d'autres vaccins vivants atténués.
Des vaccins inactivés peuvent être administrés à n'importe quel moment par rapport à l'injection de Varilrix, aucune contre-indication spécifique n'ayant été mise en évidence. Différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à différents sites d'injection.

Grossesse et allaitement
Fertilité
Pas de données disponibles.
Grossesse
Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec Varilrix. Toute grossesse doit être évitée pendant le mois qui suit la vaccination. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent être invitées à retarder celle-ci.
On ne dispose pas de données adéquates pour l'humain en ce qui concerne l'utilisation de Varilrix pendant la grossesse et aucune étude animale n'a été conduite quant à la toxicité sur la reproduction.
Allaitement
Il n'y a pas de données concernant l'utilisation chez la femme durant l'allaitement.

Effets indésirables
Données issues des essais cliniques
Sujets sains
Plus de 7 900 sujets ont participé à des essais cliniques visant à évaluer la réactogénicité du vaccin administré seul ou de façon concomitante avec d'autres vaccins.
Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur un total de 5 369 doses de Varilrix administrées en monothérapie à des enfants, adolescents et adultes.
Les fréquences sont définies comme suit:
Très fréquent (≥ 1/10) / Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) / Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100) / Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000) / Très rare (< 1/10 000)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	adénopathie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	irritabilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent	céphalées, somnolence
Affections oculaires	Rare	conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	nausées, vomissements
	Rare	douleur abdominale, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption
	Peu fréquent	éruption variciliforme, prurit
	Rare	urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	douleur, érythème
	Fréquent	œdème au site d'injection*, fièvre (température orale/axillaire ≥ 37,5°C ou température rectale ≥ 38,0°C)*
	Peu fréquent	fièvre (température orale/axillaire > 39,0°C ou température rectale > 39,5°C), fatigue, malaise

* Des cas d'œdème au site d'injection et de fièvre ont été très fréquemment rapportés dans les études menées chez les adolescents et les adultes. Des cas d'œdème ont également été très fréquemment rapportés après la deuxième dose chez les enfants de moins de 13 ans.

Une tendance à une incidence plus élevée de douleur, rougeur et gonflement a été observée après la seconde dose comparativement à la première dose.
Aucune différence entre la réactogénicité des sujets initialement séropositifs et celle des sujets initialement séronégatifs n'a été observée.
Patients à haut risque
On ne dispose que de données très limitées provenant des essais cliniques menés sur les patients présentant un risque élevé de varicelle grave. Cependant, les réactions liées au vaccin (pour l'essentiel des éruptions papulo-vésiculaires et de la fièvre) sont en général modérées. Comme chez les sujets sains, les rougeurs, gonflements et douleurs signalés au niveau du site d'injection du vaccin sont modérés et passagers.
Pharmacovigilance
Au cours de la surveillance après la mise sur le marché, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés après la vaccination contre la varicelle :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Rare	zona
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	thrombopénie
Affections du système immunitaire	Rare	hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Rare	encéphalite, accident vasculaire cérébral, cérébellite, symptômes de type cérébellite (y compris troubles transitoires de la marche et ataxie transitoire), convulsions
Affections vasculaires	Rare	vascularite (y compris maladie de Henoch Schonlein et syndrome de Kawasaki)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	érythème polymorphe

Surdosage
Des cas d'administration accidentelle de doses supérieures à la dose recommandée de Varilrix ont été rapportés. Parmi ces cas, les événements indésirables suivants ont été décrits : léthargie et convulsions. Les autres cas notifiés comme surdosage n'ont été accompagnés d'aucun événement indésirable.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
Mécanisme d'action
Varilrix provoque une infection varicelleuse atténuée et cliniquement inapparente chez les sujets susceptibles.
La présence d'anticorps est reconnue comme preuve de protection immunitaire.

Pharmacodynamique
Efficacité dans les études cliniques et efficacité en réel
L'efficacité des vaccins contre la varicelle Oka/RIT de GlaxoSmithKline pour prévenir une varicelle confirmée (par PCR (Polymerase Chain reaction, amplification en chaîne par polymérase) ou à la suite d'une exposition à un cas de varicelle) a été évaluée dans une étude à grande échelle, contrôlée contre comparateur actif au cours de laquelle des enfants âgés de 12 à 22 mois ont reçu une dose de Varilrix ou deux doses d'un vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (Oka/RIT). L'efficacité du vaccin contre une varicelle confirmée de toute sévérité et contre une varicelle confirmée modérée ou sévère, observée après une période de suivi primaire de 2 ans (durée médiane de 3,2 ans) et après une période de suivi prolongée de 6 ans (durée médiane de 6,4 ans) est présentée dans le tableau ci-dessous.

Groupe	Échéance	Efficacité contre une varicelle confirmée de toute sévérité	Efficacité contre une varicelle confirmée modérée ou sévère
Varilrix (1 dose)	2 ans	65,4 % (IC à 97,5 % : 57,2 ; 72,1)	90,7 % (IC à 97,5 % : 85,9 ; 93,9)
N = 2 487	6 ans[1]	67,0 % (IC à 95 % : 61,8 ; 71,4)	90,3 % (IC à 95 % : 86,9 ; 92,8)
Vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (Oka/RIT) (2 doses)	2 ans	94,9 % (IC à 97,5 % : 92,4 ; 96,6)	99,5 % (IC à 97,5 % : 97,5 ; 99,9)
N = 2 489	6 ans[1]	95,0 % (IC à 95 % : 93,6 ; 96,2)	99,0 % (IC à 95 % : 97,7 ; 99,6)

N = nombre de sujets enrôlés et vaccinés
(1) analyse descriptive
Dans une étude précédente spécifiquement conçue pour évaluer l'efficacité du vaccin après une dose de Varilrix, des enfants âgés de 10 à 30 mois ont été suivis pendant une durée d'environ 2,5 ans après la vaccination. L'efficacité protectrice a été de 100 % contre les cas cliniques courants de varicelle (≥ 30 vésicules) et de 88 % (IC à 95 % : 71,0 ; 95,2) contre tous les cas de varicelle confirmée par sérologie (au moins 1 vésicule ou papule).
L'efficacité d'une dose de Varilrix a été évaluée dans différents contextes (épidémies, études cas-témoins et études de bases de données) et elle était de 20 % à 92 % pour la varicelle de toute sévérité et de 86 % à 100 % pour la maladie modérée ou sévère.
L'effet d'une dose de Varilrix pour diminuer les hospitalisations dues à la varicelle et les consultations en ambulatoire chez les enfants a été respectivement de 81 % et 87 % globalement.
Les données d'efficacité semblent indiquer un niveau de protection plus élevé et une incidence plus faible de cas de varicelle des vaccinés après deux doses de vaccin qu'après une seule dose.
Réponse immunitaire
Sujets sains
Chez les enfants âgés de 11 mois à 21 mois, le taux de séroconversion mesuré par ELISA (50 mIU/ml) six semaines après vaccination a été de 89,6 % après une dose de vaccin et de 100 % après la seconde dose de vaccin.
Chez les enfants âgés de 9 mois à 12 ans, le taux global de séroconversion mesuré par une technique d'immunofluorescence (IFA) 6 semaines après vaccination a été supérieur à 98% après une dose de vaccin.
Chez les enfants âgés de 9 mois à 6 ans, le taux de séroconversion mesuré par IFA 6 semaines après vaccination a été de 100% après la seconde dose de vaccin. Une augmentation marquée des titres d'anticorps a été observée après l'administration d'une seconde dose (moyenne géométrique des titres (MGT) multipliée par 5 à 26).
Chez les sujets âgés de 13 ans et plus, le taux de séroconversion mesuré par IFA 6 semaines après vaccination a été de 100% après la seconde dose de vaccin. Un an après la vaccination, tous les sujets testés étaient toujours séropositifs.
Au cours d'essais cliniques, la majorité des sujets vaccinés qui ont ensuite été exposés au virus de type sauvage se sont soit révélés totalement protégés de la varicelle clinique, soit ont développé une forme atténuée de la maladie (petit nombre de vésicules, absence de fièvre).
Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer le taux de protection contre les complications de la varicelle telles qu'encéphalite, hépatite ou pneumonie.
Patients à haut risque
Les données d'essais cliniques réalisés sur des patients à haut risque sont très limitées. Chez ces patients, le taux global de séroconversion a été supérieur ou égal à 80%.
Chez les patients à haut risque, une détermination régulière du taux d'anticorps antivaricelleux suivant la vaccination peut être indiquée afin d'identifier ceux pour lesquels une revaccination serait bénéfique.
La transmission du virus Oka du vaccin, démontrée par isolation et identification du virus, a été mise en évidence dans quatre cas, chez les frères et sœurs de sujets vaccinés et immunodéprimés ayant présenté une éruption vésiculaire. Toutefois lorsque, après exposition, ces frères et sœurs de patients immunodéprimés ayant été vaccinés ont développé eux-mêmes une éruption cutanée, elle a toujours été très légère.

Essais cliniques
Voir rubrique « *Pharmacodynamique* »

DONNÉES PHARMACEUTIQUES
Liste des excipients
Les excipients contenus dans le vaccin sont: acides aminés, lactose, mannitol, sorbitol.
Le solvant est de l'eau pour préparations injectables.
Du sulfate de néomycine est présent en tant que résidu du procédé de fabrication.

Incompatibilités
Varilrix ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

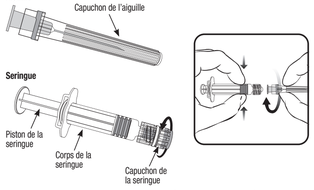
Durée de conservation
La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.
Il a été démontré que le vaccin reconstitué pouvait être conservé pendant 90 minutes au maximum à température ambiante (25°C) et jusqu'à 8 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Précautions particulières de conservation
Le vaccin lyophilisé doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C et à l'abri de la lumière.
Le solvant peut être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante. Le vaccin lyophilisé n'est pas affecté par la congélation.
Lorsque les réserves de Varilrix sont distribuées en provenance d'un entrepôt réfrigéré central, le transport doit être effectué dans des conditions réfrigérées, particulièrement dans les pays chauds.
Le vaccin doit être administré dès que possible après la reconstitution (voir « *Durée de conservation* »).

Nature et contenu de la présentation
Varilrix se présente dans un flacon en verre.
Le solvant stérile est présenté en ampoules et seringues pré-remplies.

Mode d'emploi / de manipulation
A cause de légères variations de son pH, la couleur du vaccin reconstitué peut varier entre pêche clair et rose.
Les vaccins doivent être examinés à l'œil nu pour détecter la présence de particules étrangères et/ou de variations de l'aspect physique avant administration. Au cas où l'une ou l'autre serait remarquée, jeter le vaccin.
Instructions pour la reconstitution du vaccin avec le solvant présenté en ampoules
Varilrix doit être reconstitué en ajoutant le contenu de l'ampoule de diluant fourni dans le flacon de poudre. Après avoir ajouté le solvant à la poudre, agiter vigoureusement jusqu'à ce que le culot de vaccin soit complètement dissout dans le solvant.
Le vaccin doit être injecté rapidement après sa reconstitution.
Prélever la totalité du contenu du flacon.
Instructions de reconstitution du vaccin avec le solvant présenté dans une seringue pré-remplie
Varilrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue pré-remplie du solvant dans le flacon de poudre.
Se reporter au schéma ci-dessous pour fixer l'aiguille sur la seringue. La seringue fournie avec Varilrix peut toutefois être légèrement différente de celle décrite sur le dessin.

Aiguille



1. Tout en tenant **le corps** de la seringue d'une main (éviter de tenir le piston), dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Pour fixer l'aiguille à la seringue, insérer l'aiguille dans la seringue et la faire tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous sentiez qu'elle est bien fixée (voir l'illustration).
3. Retirer le capuchon de l'aiguille, qui peut parfois être légèrement rigide.

Ajouter le solvant à la poudre. Après avoir ajouté le solvant à la poudre, agiter vigoureusement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.
Le vaccin doit être injecté rapidement après sa reconstitution.
Le vaccin doit être administré avec une aiguille neuve.
Prélever la totalité du contenu du flacon.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans chaque pays.
Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

493442