

# Live Attenuated Varicella Vaccine

## BARYCELA inj.

BARYCELA inj. is a lyophilized formulation containing live attenuated varicella virus.

### [Composition]

Each 0.5ml of reconstituted vaccine contains.

Active Ingredient : Live attenuated varicella virus (Virus strain: MAV/06, cell line: MRC-5) .....	≥ 3,800 PFU
Above Buffering Agent insert Excipients : Potassium dihydrogen phosphate .....	0.06 mg
Dibasic sodium phosphate hydrate .....	1.14 mg
Sodium L-glutamate hydrate .....	0.40 mg
Sucrose .....	18.21 mg
L-cysteine .....	0.18 mg
Glycine .....	1.82 mg
Disodium edetate hydrate .....	0.18 mg
Urea .....	0.87 mg
Gelatin (Animal-derived ingredient : derived from porcine skin) .....	8.74 mg
Enclosed solvent : Sterile water for injection (diluent) .....	0.7 mL

### [Description]

This vaccine is a white lyophilized formulation for injection contained in a colorless and transparent vial, and appears colorless or light yellow when reconstituted with the enclosed solvent.

### [Indication and usage]

This vaccine is indicated for active immunization for the prevention of varicella in children from 12 months to 12 years of age.

### [Dosage and administration]

#### 1. Recommended Dose

The entire quantity of this vaccine (approximately 0.5 mL) shall be subcutaneously injected into the outer aspect of the upper arm (deltoid region). **Do not administer this product intravascularly or intramuscularly.**

#### 2. Reconstitution Instructions

To reconstitute this vaccine, fill a syringe with the entire quantity of the enclosed diluent, and inject it into the vial containing the lyophilized vaccine. Then, agitate the vial to mix completely, fill a syringe with the entire quantity of this solution, and then inject the entire quantity (approximately 0.5 mL) subcutaneously into the outer aspect of the upper arm (deltoid region). To minimize the loss of potency, this drug must be administered immediately after preparation, and it must be discarded if it is not used within 30 minutes after preparation.

### [Precautions for Use]

#### 1. This vaccine is contraindicated to the following patients:

- Patients who have had hypersensitivity reactions (especially anaphylactic reactions) to the component of this vaccine, such as gelatin;
- Patients who are in a state of primary and acquired immunodeficiency due to the following conditions: Acute and chronic leukemia, lymphoma or other conditions affecting the bone marrow/lymphatic system, immunosuppression due to HIV/AIDS, cell-mediated immunodeficiency;
- Patients receiving immunosuppressive therapy (Since BARYCELA inj. is a live attenuated varicella vaccine, rash or disseminated disease may manifest more severely if it is administered to patients with immunodeficiency, patients receiving immunosuppressive therapy, and patients being administered immunosuppressive doses of corticosteroids);
- Patients with untreated active tuberculosis;
- Pregnant women and women of childbearing potential (see section "5. Administration in pregnant women and nursing mothers");
- Patients with febrile respiratory disease or other febrile infections.

#### 2. Adverse reactions (Adverse Reactions)

- The information on adverse reactions obtained from the safety evaluation of this vaccine in 484 pediatric subjects from 12 months to 12 years of age is shown below. After vaccination, adverse reactions occurred in 275 subjects (56.8%).
- Local reactions: Reactions such as pain, tenderness, and erythema/redness may occur.
- Systemic reactions: Systemic reactions such as cough, fever, and anorexia/loss of appetite may occur after vaccination.

① Solicited local site/systemic adverse reactions that were observed for 7 days after vaccination with this vaccine are as follows:

		Phase 2/3 (N = 484)
Local Reaction	Pain	21.7%
	Tenderness	21.1%
	Erythema/Redness	23.1%
	Induration	9.5%
	Pruritus	3.9%
	Urticaria	1.4%
	Swelling	3.1%
	Cough	13.6%
	Fever	9.9%
	Anorexia/loss of appetite	8.5%
Systemic Reactions	Vomiting/nausea	5.2%
	Rash	4.8%
	Constipation	3.9%
	Headache	3.9%
	Abdominal pain	2.9%
	Dyspnea	2.5%
	Fatigue	2.1%
	Allergy	1.9%
	Hypersensitivity	1.0%
	General mucositis	0.2%

- Unsolicited adverse drug reactions observed for 42 days after this vaccination were reported in 70 subjects (14.5%) out of 484 pediatric subjects from ≥ 12 months to ≤ 12 years of age. Adverse reactions related to infections and infestations were the most prevalent with 48 cases in 46 subjects (9.5%). Adverse reactions related to general disorders and administration site conditions, Adverse reactions related to gastrointestinal system disorders, and Adverse reactions related to skin and subcutaneous tissue disorders occurred in 11 cases in 11 subjects (2.3%), 10 cases in 9 subjects (1.9%), and 11 cases in 10 subjects (2.1%), respectively. The adverse reactions occurred as shown below. (rarely: 0.1 to < 5%)

#### - Infections and infestations

Occasionally: Adenoviral conjunctivitis, bronchitis, infectious diarrhea, viral gastritis, gastroenteritis, viral gastroenteritis, herpangina, impetigo, nasopharyngitis, pharyngitis, bacterial tonsillitis, upper respiratory tract infection, varicella, viral infection, viral pharyngitis

#### - Systemic disorders and administration site conditions

Occasionally: Fever, injection site reaction

#### - Skin and subcutaneous tissue disorders

Occasionally: Dermatitis, atopic dermatitis, rash, papular rash, vesicular rash- Gastrointestinal system

Occasionally: Diarrhea, food poisoning, gastrointestinal inflammation, vomiting

#### - Respiratory system

Occasionally: Epistaxis

#### - Vascular disorders

Occasionally: Hypertension

- Forty (40) Serious Adverse Events (1 case each of diarrhea, gastrointestinal inflammation, influenza-like illness, and fever; 8 cases of bronchitis; 1 case of infectious croup; 1 case of infectious diarrhea; 4 cases of gastroenteritis; 1 case of rotaviral gastroenteritis; 1 case of viral gastroenteritis; 1 case of hand-foot-mouth disease; 1 case of flu; 1 case of pharyngitis; 4 cases of pneumonia; 1 case of bacterial pneumonia; 1 case of respiratory syncytial virus pneumonia; 4 cases of viral pneumonia; and 1 case each of tonsillitis, bacterial tonsillitis, viral pharyngitis, accidental exposure to drugs, accidental exposure to drug packaging materials, and laceration) occurred in 36 (7.4%) of 484 subjects during a period of six months following vaccination. Of these Serious Adverse Events, 4 cases (1 case of 1 case each of gastrointestinal inflammation, infectious diarrhea, viral gastroenteritis, and viral pharyngitis) were related to use of this vaccine.

- During a period of 42 days after vaccination, one or more varicella-like rashes occurred in a total of 9 (1.9%) of 484 subjects. Samples were taken from the subjects' lesion sites and VZV genotyping was performed. The results were "VZV not detectable" for 7 subjects. One subject was confirmed as having wild type. VZV genotyping was not performed for the remaining 1 subject since only a phone call visit was made and a blister swab could not be collected.

### 3. General precautions

- The duration of prophylaxis of this vaccine against varicella infection is unknown.
- Efficacy has not been established for multiple injections of this vaccine. The necessity for a second vaccination is unclear.
- As with other vaccines, this vaccine does not have prophylactic effects in every vaccinated individual.
- As with other vaccines, appropriate emergency measures, including epinephrine injections (1:1000), shall be available for immediate use since anaphylaxis/anaphylactoid reactions may occur after vaccination.
- If acute conditions such as fever exceeding 38°C are shown, postponement of vaccination should be considered.

- If blood or plasma was transfused, or if immunoglobulins or varicella-zoster immunoglobulins were administered, this vaccine should be administered after a minimum vaccination interval (3 to 11 months) has passed, depending on the type and dose of the blood or immunoglobulin formulation.
- This vaccine must not be administered concomitantly with immunoglobulins, including varicella-zoster immunoglobulins. In addition, immunoglobulins must not be administered for 2 months after this vaccination, unless the benefits of administration of all immunoglobulins including varicella-zoster immunoglobulins outweigh the benefits of the vaccination.
- As Reye's syndrome has been reported after the use of salicylate for natural varicella infection, the vaccinated individual should avoid using salicylate for 6 weeks after vaccination.
- Transmission of the vaccine virus was not observed in the clinical trials of this vaccine. However, in the case of a similar vaccine, a post-marketing study verified that the virus can be transmitted through contact between healthy vaccinated individuals showing a varicella-like rash and healthy but susceptible individuals in rare cases. In addition, transmission of the virus from vaccinated individuals who do not manifest a varicella-LIKE rash has been reported. Thus, if possible, vaccinated individuals should avoid close contact with highly susceptible individuals for 6 weeks. If contact with individuals having high-risk susceptibility cannot be avoided, the potential risks of viral transmission due to the vaccine and the risks of acquiring and transmission of natural varicella virus should be compared. Individuals with high-risk susceptibility are as follows:
  - Immunocompromised persons;
  - Pregnant women without medical history of varicella or evidence of infection based on clinical test results;
  - Newborns of pregnant women without medical history of varicella or evidence of infection based on clinical test results.

### 4. Interactions

- Refer to section "3. General precautions" for matters regarding immunoglobulins, salicylates, and transfusions.

### 5. Administration in pregnant women and nursing mothers

- The safety of this vaccine when administered to pregnant women has not been evaluated. However, pregnant women should not be given this vaccine since naturally occurring varicella-zoster virus infection is sometimes known to have harmful effects on the fetus. In addition, pregnancy should be avoided for 3 months after vaccination (see section "1. This vaccine must not be administered to the following patients").
- It is unknown whether live attenuated varicella virus is secreted in human milk. However, since some viruses are secreted in human milk, caution should be taken when administering this vaccine to nursing mothers.

### 6. Administration in children

This vaccine should not be administered to children aged < 12 months since its safety and efficacy have not been established for children of this age.

### 7. Administration in the elderly

This vaccine should not be used in adults including the elderly for the purpose of prophylaxis against varicella.

### 8. Precautions for administration

- This vaccine should be stored under refrigeration. It should be taken from the refrigerator and prepared immediately prior to vaccination, and once dissolved, it should be used within 30 minutes. The prepared vaccine must not be frozen.
- Separate sterile needles and syringes should be used for each individual to prevent transmission of infectious diseases. Once used, the needles must not be reused and must be appropriately discarded.
- When preparing this vaccine, it must be dissolved with its own enclosed solvent since there are concerns of virus inactivation if preservatives or antiviral substances are present in the solvent.

### 9. Precautions for storage and handling

- Storage of the vaccine in any container other than the original packaging may cause accidents and is undesirable in terms of maintaining quality.
- The vaccine must not be used by being dissolved together or mixed with other drugs, including other virus vaccines.

### 10. Information for specialists

- Information on pharmacological action
- As a live attenuated varicella vaccine made of the varicella-zoster virus (attenuated MAV/06 strain), this vaccine induces immune response to varicella infection.

- Information on clinical trial

The immunogenicity of this vaccine was evaluated in a randomized, double-blind, multicenter, multinational, active-controlled, non-inferiority study in healthy children aged from 12 months and to 12 years, 515 children were randomized and received either BARYCELA (N=258) or active control (N=257). The results of performing an evaluation of the primary immunogenicity in 478 subjects included in the per protocol set (PPS) showed that the seroconversion rate assessed by the fluorescent-antibody-to-membrane-antigen (FAMA) assay for antibody titer satisfied the non-inferiority criterion. The non-inferiority outcome was to be achieved if the lower limit of 2-sided 95% CI of the Seroconversion rate (SCR) difference between the 2 groups was greater than -15%. The following table shows the statistical analysis of non-inferiority in seroconversion rate at 42 days post-vaccination in a phase 3 clinical trial.

Seroconversion rate	BARYCELA (N = 239)		Active Control (Varicella Virus Vaccine Live) (N = 239)
	% (n/N)		99.16 (237/239)
	95% CI of seroconversion rate		[97.01, 99.90]
Difference between two vaccines	-1.3		
	95% CI of the difference between two vaccines		[-4.03, 1.22]

\* Definition of Seroconversion rate: the appearance of antibody titer of 1:4 or higher from seronegative status by fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA) assay is considered seroconversion at 42 days after administration

- Information on non-clinical studies

No significant findings that may be of particular importance to use in humans were identified in the results of repeat-dose toxicity and local tolerance studies performed on this vaccine.

### [Storage Method and Shelf Life]

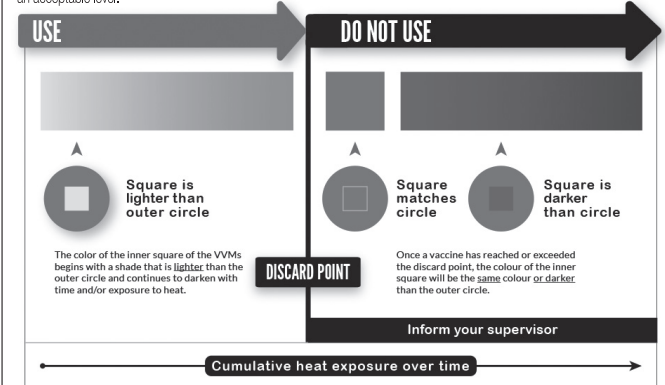
Store under refrigeration at 2-8°C (Do not freeze) and protected from light. The shelf life is 24 months from the date of manufacture.

### [Packaging Unit]

A box of 1 vaccine vial (≥3800 PFU per 0.5 mL vial) and 1 diluent vial (0.7 mL).

A box of 10 vaccine vials (≥3800 PFU per 0.5 mL vial) and 10 diluent vials (0.7 mL).

The Vaccine Vial Monitors (VVM) are on the label of BARYCELA inj., attached to the vial body. The color dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. In warm the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.



The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its color will change progressively. As long as the color of this square is lighter than the color of the circle, then the vaccine can be used. As soon as the color of the central square is the same color as the circle or of a darker color than the circle, then the vial should be discarded.

# Vaccin varicelleux vivant atténué

## BARYCELA inj.

BARYCELA inj. est une formulation lyophilisée contenant le virus vivant atténué de la varicelle.

### [Composition]

Chaque dose de 0,5 ml de vaccin reconstitué contient :

Principe actif : virus vivant atténué de la varicelle (souche virale : MAV/06 ; lignée cellulaire : MRC-5)	≥ 3 800 UFP
Inserter Excipients au-dessus d'Agent tampon :	
Dihydrogénophosphate de potassium	0,06 mg
Hydrogénophosphate disodique dodécylhydraté	1,14 mg
L-glutamate de sodium monohydraté	0,40 mg
Saccharose	18,21 mg
Glycine	0,18 mg
L-cystéine	1,82 mg
EDTA disodique dihydraté	0,18 mg
Urée	0,87 mg
Gélatine (ingrédient d'origine animale issu de la peau de porc)	8,74 mg
Solvant fourni : eau stérile pour injection (diluant)	0,7 ml

### [Description]

Ce vaccin est une formulation lyophilisée de couleur blanche destinée à être injectée et contenue dans un flacon incolore transparent. Cette formulation prend un aspect incolore ou jaune clair une fois reconstituée avec le solvant fourni.

### [Indication et usage]

Ce vaccin est indiqué dans l'immunisation active à titre préventif contre la varicelle chez les enfants âgés de 12 mois à 12 ans.

### [Posologie et administration]

#### 1. Posologie recommandée

L'intégralité de ce vaccin (environ 0,5 ml) doit être injectée en une seule fois par voie sous-cutanée dans la face extérieure du haut du bras (au niveau du deltoïde). Ce vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou par voie intramusculaire.

#### 2. Instructions concernant la reconstitution du vaccin

Pour reconstituer ce vaccin, remplir une seringue avec l'intégralité du diluant fourni, puis injectez ce dernier dans le flacon contenant le vaccin lyophilisé. Puis, agiter le flacon pour bien mélanger. Remplir une seringue avec l'intégralité de cette solution, puis injecter cette dernière (environ 0,5 ml) par voie sous-cutanée dans la face extérieure du haut du bras (au niveau du deltoïde). Afin de réduire au minimum la perte de puissance, ce médicament doit être administré immédiatement après avoir été préparé, et il doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes qui suivent sa préparation.

### [Précautions d'emploi]

#### 1. Ce vaccin est contre-indiqué chez les patients suivants :

- les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité (en particulier des réactions anaphylactiques) à l'un des composants de ce vaccin, comme la gélatine ;
- les patients dans un état d'immunodéficience primaire ou acquise à cause des pathologies suivantes : leucémie aiguë et chronique, lymphome ou autres pathologies affectant la moelle osseuse/système lymphatique, immunosuppression due au VIH/SIDA, immunodéficience à médiation cellulaire ;
- les patients sous traitement immunosuppresseur (BARYCELA inj. étant un vaccin contenant le virus vivant atténué de la varicelle, une éruption cutanée ou une maladie disséminée peut se manifester de façon plus sévère s'il est administré à des patients immunodéprimés, à des patients sous traitement immunosuppresseur, et à des patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes) ;
- les patients souffrant d'une tuberculose active non traitée ;
- les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer (voir la section « 5. Administration chez les femmes enceintes et les femmes allaitantes ») ;
- les patients souffrant d'une pneumopathie fébrile ou d'autres infections fébriles.

#### 2. Effets indésirables (EI)

- Les informations relatives aux effets indésirables observés lors de l'évaluation de l'innocuité de ce vaccin menée sur 484 sujets pédiatriques âgés de 12 mois à 12 ans sont fournies ci-dessous. Après la vaccination, des effets indésirables se sont produits chez 275 sujets (56,8 %).
  - Réactions locales : des réactions de type douleur, endolorissement et érythème/rougeurs peuvent apparaître.
  - Réactions systémiques : des réactions systémiques (toux, fièvre, et anorexie/perte d'appétit) peuvent apparaître après la vaccination.
- (1) Les réactions indésirables locales/systémiques sollicitées survenues dans les 7 jours qui ont suivi la vaccination sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

	Phase 2/3 (N = 484)	
Réaction locale	Douleur	21,7 %
	Endolorissement	21,1 %
	Erythème/rougeurs	23,1 %
	Induration	9,5 %
	Pruirit	3,9 %
	Urticaire	1,4 %
	Cedème	3,1 %
	Toux	13,6 %
	Fièvre	9,9 %
	Anorexie/perte d'appétit	8,5 %
Réactions systémiques	Vomissements/nausée	5,2 %
	Éruption cutanée	4,8 %
	Constipation	3,9 %
	Maux de tête	3,9 %
	Douleur abdominale	2,9 %
	Dyspnée	2,5 %
	Fatigue	2,1 %
	Allergie	1,9 %
	Hypersensibilité	1,0 %
	Inflammation généralisée des muqueuses	0,2 %

- (2) Des effets indésirables observés pendant 42 jours après cette vaccination ont été signalés chez 70 sujets pédiatriques (14,5 %) âgés de 12 mois à 12 ans sur 484. Les effets indésirables liés à des infections et à des infestations ont été plus prévalents avec 48 cas chez 46 sujets (9,5 %). Des effets indésirables liés à des troubles généraux et à des anomalies au site d'administration, des effets indésirables liés à des affections du système gastro-intestinal et des effets indésirables liés à des affections de la peau et du tissu sous-cutané ont été observés dans 11 cas chez 11 sujets (2,3 %), 10 cas chez 9 sujets (1,9 %), et 11 cas chez 10 sujets (2,1 %), respectivement. Les effets indésirables observés étaient les suivants : (rarement : 0,1 à < 5%)

#### - Infections et infestations

Occasionnellement : conjonctivite adénovirale, bronchite, diarrhée infectieuse, gastrite virale, gastroentérite, gastroentérite virale, herpangine, impétigo, rhinopharyngite, pharyngite, amygdalite bactérienne, infection des voies aériennes supérieures, infection par le virus de la varicelle, pharyngite virale.

#### - Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnellement : fièvre, réaction au site d'injection

#### - Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnellement : dermatite atopique, éruption cutanée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée vésiculeuse

#### - Système gastro-intestinal

Occasionnellement : diarrhée, intoxication alimentaire, inflammation gastro-intestinale, vomissements

#### - Affections respiratoires

Occasionnellement : épistaxis

#### - Affections vasculaires

Occasionnellement : hypertension

- (3) Quarante (40) événements indésirables graves (1 cas chacun de diarrhée, d'inflammation gastro-intestinale, de syndrome grippal, et de fièvre ;

8 cas de bronchite ; 1 cas de laryngite infectieuse ; 1 cas de diarrhée infectieuse ; 4 cas de gastroentérite ; 1 cas de gastro-entérite due à un rotavirus ; 1 cas de gastroentérite virale ; 1 cas de syndrome pieds-mains-bouche ; 1 cas de grippe ; 1 cas de pharyngite ; 4 cas de pneumonie ; 1 cas de pneumonie bactérienne ; 1 cas de pneumonie due à un virus respiratoire syncytial ; 4 cas de pneumonie virale ; et 1 cas chacun d'amygdalite, d'amygdalite bactérienne, de pharyngite virale, d'exposition accidentelle à des médicaments, d'exposition accidentelle aux matériaux d'emballage d'un médicament, et de laceration) ont été recensés chez 36 sujets (7,4 %) sur 484 sur une période de six mois après la vaccination. Parmi ces événements indésirables graves recensés, 4 cas (1 cas chacun d'inflammation gastro-intestinale, de diarrhée infectieuse, de gastroentérite virale, et de pharyngite virale) étaient liés à l'utilisation de ce vaccin.

- (4) Pendant une période de 42 jours après la vaccination, une ou plusieurs éruptions cutanées semblables à la varicelle sont apparues chez 10 de 9 sujets (1,9 %) sur 484. Des échantillons ont été prélevés sur les lésions des sujets et un génotypage VZV n'a pas été réalisé pour le sujet restant car seule une consultation par téléphone a été réalisée et aucun prélèvement naso-pharyngé n'a pu être effectué.

#### 3. Précautions d'ordre général

- On ignore la durée de la prophylaxie de ce vaccin contre une infection par la varicelle.
- L'efficacité d'injections multiples de ce vaccin n'a pas été établie. On ignore si une deuxième vaccination est nécessaire.
- Comme avec les autres vaccins, ce vaccin n'a pas d'effets prophylactiques chez tous les individus vaccinés.
- Comme avec les autres vaccins, des mesures d'urgence appropriées, dont des injections d'épiphadrine (1:1000), doivent être immédiatement disponibles compte tenu du risque de réactions anaphylactiques/anaphylactoides après la vaccination.

- Si des pathologies aiguës comme une fièvre supérieure à 38 °C apparaissent, il convient d'envisager le report de la vaccination.
- Si du sang ou du plasma a été transfusé, ou si des immunoglobulines ou des immunoglobulines obtinant le virus varicelle-zona ont été administrées, il convient d'administrer ce vaccin en respectant un intervalle minimum de 3 à 11 mois, en fonction du type et de la dose de sang ou d'immunoglobuline injectée.
- Ce vaccin ne doit pas être administré de manière concomitante avec des immunoglobulines, et notamment des immunoglobulines obtinant le virus varicelle-zona. En outre, les immunoglobulines ne doivent pas être administrées pendant 2 mois après cette vaccination, à moins que les effets bénéfiques de l'administration des immunoglobulines, y compris des immunoglobulines obtinant le virus varicelle-zona l'emportent sur les effets bénéfiques de la vaccination.
- Un syndrome de Reye ayant été signalé après l'utilisation de salicylate pour lutter contre une infection naturelle par la varicelle, l'individu vacciné doit éviter d'utiliser du salicylate pendant 6 semaines après la vaccination.
- Aucune transmission du virus du vaccin n'a été observée dans le cadre des essais cliniques menés sur ce vaccin. Toutefois, dans le cas d'un vaccin similaire, une étude post-AMM a confirmé que le virus peut, dans de rares cas, être transmis par contact entre des individus vaccinés sans présentant une éruption cutanée semblable à la varicelle et des individus sains mais réceptifs. En outre, des cas de transmission du virus entre des individus vaccinés ne manifestant aucune éruption cutanée semblable à la varicelle ont été signalés. Ainsi, dans la mesure du possible, les individus vaccinés doivent éviter tout contact rapproché avec des personnes fortement réceptives pendant 6 semaines. Si le contact avec des individus fortement réceptifs ne peut être évité, il convient de comparer les risques potentiels de transmission virale due au vaccin à les risques d'acquisition et de transmission du virus naturel de la varicelle. Les individus fortement réceptifs sont :
  - les personnes immunodéprimées ;
  - les femmes enceintes sans antécédents médicaux de varicelle ou sans signes d'infection mis en évidence dans les résultats des tests cliniques ;
  - les nouveau-nés de femmes enceintes sans antécédents médicaux de varicelle ou sans signes d'infection mis en évidence dans les résultats des tests cliniques.

#### 4. Interactions

1) Se référer à la section « 3. Précautions d'ordre général » pour tout ce qui concerne les immunoglobulines, les salicylates et les transfusions.

#### 5. Administration chez les femmes enceintes et les femmes allaitantes

- L'innocuité de ce vaccin chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Toutefois, ce vaccin ne doit pas être administré aux femmes enceintes, car l'infection naturelle par le virus de la varicelle-du zona est connue pour avoir parfois des effets nocifs sur le fœtus. En outre, toute grossesse doit être évitée pendant les 3 mois qui suivent la vaccination (voir la section « 1. Ce vaccin est contre-indiqué chez les patients suivants »).
- On ignore si ce produit est excreté dans le lait maternel. Toutefois, certains virus étant excrétés dans le lait maternel, il convient d'être prudent lors de l'administration de ce vaccin à des mères allaitantes.

#### 6. Administration chez les enfants

Ce vaccin ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 mois, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez les enfants de cet âge.

#### 7. Administration chez les personnes âgées

Ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les adultes, y compris les personnes âgées, à des fins de prophylaxie contre la varicelle.

#### 8. Précautions d'administration

- Ce vaccin doit être conservé au réfrigérateur. Il doit être sorti du réfrigérateur et préparé immédiatement avant la vaccination. Une fois dissout, il doit être utilisé dans un délai maximum de 30 minutes. Le vaccin reconstitué ne doit pas être congelé.
- Il convient d'utiliser des aiguilles et des seringues stériles différentes pour chaque individu afin de prévenir tout risque de transmission de maladies infectieuses. Une fois utilisées, les aiguilles ne doivent pas être réutilisées et elles doivent être jetées de manière adéquate.
- Lors de la préparation du vaccin, ce dernier doit être dissout avec le solvant fourni. En effet, le virus risque d'être inactivé si un solvant contenant des conservateurs ou des substances antivirales est utilisé.

#### 9. Précautions concernant la conservation et la manipulation

1) La conservation du vaccin dans un contenant autre que son conditionnement d'origine risque de provoquer des accidents et de compromettre la qualité du produit.

2) Ce vaccin ne doit pas être utilisé s'il est dissout ou mélangé avec d'autres médicaments, y compris d'autres vaccins antiviraux.

#### 10. Informations pour les spécialistes

- Informations concernant l'action pharmacologique  
Ce vaccin, qui contient le virus vivant atténué de la varicelle-zona (souche MAV/06 atténuée), induit une réponse immunitaire en cas d'infection par la varicelle.
- Informations concernant l'essai clinique  
L'innocuité de ce vaccin a été évaluée lors d'une étude de non-infériorité randomisée, multicentrique et multinationale, en double aveugle, contrôlée par une substance active menée sur des enfants sains âgés de 12 mois à 12 ans, 515 enfants ont été randomisés pour recevoir soit BARYCELA (N = 258), soit le contrôle actif (N = 257). Les résultats d'une évaluation de l'innocuité primaire chez 478 sujets inclus conformément aux instructions du protocole (PPS) montrent que le taux de séroconversion évalué à l'aide d'un test FAMA (coloration par un anticorps fluorescent de l'antigène de la membrane) pour obtenir le titre d'anticorps satisfaisait au critère de non-infériorité. Pour démontrer la non-infériorité, la borne inférieure de l'IC bilatérale à 95 % de la différence entre les taux de séroconversion des 2 groupes devait être supérieure à -15 %. Le tableau ci-dessous montre l'analyse statistique de la non-infériorité du taux de conversion 42 jours après la vaccination dans un essai clinique de phase 3.

	BARYCELA (N = 239)	Contrôle actif (vaccin vivant atténué de la varicelle) (N = 239)
Taux de séroconversion	% (n/N)	99,16 (237/239)
	IC à 95 % du taux de séroconversion	[95,19;99,32]
	Différence entre les deux vaccins	-1,3
	IC à 95 % de la différence entre les deux vaccins	[-4,03;1,22]

\* Définition du taux de séroconversion : l'aspect du titre d'anticorps de 1:4 ou plus à partir du statut sérologiquement obtenu au test FAMA est considéré comme une séroconversion 42 jours après l'administration

- 3) Informations concernant les études non cliniques  
Aucune découverte susceptible de présenter un intérêt particulier pour l'utilisation chez l'humain n'a été identifiée dans les résultats des études de toxicité à des doses répétées et des études de tolérance locale menées sur ce vaccin.

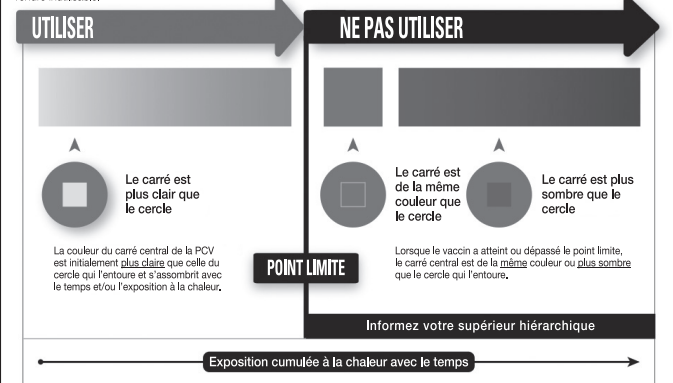
#### [Méthode et durée de conservation]

Conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C (ne pas congeler) et à l'abri de la lumière. La durée de conservation du produit est de 24 mois à compter de la date de fabrication.

#### [Conditionnement]

Une boîte contenant 1 flacon de vaccin (≥3 800 UFP par flacon de 0,5 ml) et 1 flacon de diluant (0,7 ml).  
Une boîte contenant 10 flacons de vaccin (≥3 800 UFP par flacon de 0,5 ml) et 10 flacons de diluant (0,7 ml).

Les pastilles de contrôle des vaccins (PCV) sont placées sur l'étiquette de BARYCELA inj. apposée sur le flacon. La pastille de couleur qui figure sur l'étiquette du flacon est la PCV. Il s'agit d'une pastille sensible à la température et au temps qui indique la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle indique à l'utilisateur final que l'exposition à la chaleur peut avoir endommagé le vaccin au point de le rendre inutilisable.



La lecture de la PCV est simple. Observez le carré central. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur du carré central est plus claire que la couleur du cercle qui l'entoure, le vaccin peut être utilisé. Dès que le carré central est de la même couleur ou plus sombre que le cercle, le flacon doit être éliminé.

**GC Biopharma**  
GC Biopharma Corp.  
40, Sandan-gil, Hwasun-eup, Hwasun-gun,  
Jeollanam-do, Korea

# Vacina viva atenuada contra varicela

## BARYCELA inj.

BARYCELA inj. é uma formulação liofilizada contendo vírus vivo atenuado da varicela.

### [Composição]

Cada 0,5 mL de vacina reconstituída contém,

Ingrediente ativo: vírus vivo atenuado da varicela (Cepa do vírus: MAV/06, linhagem celular: MRC-5)	≥3.800 UFP
Excipientes de inserção do agente tampão acima:	
Dihidrogenofosfato de potássio	0,06 mg
Fosfato de sódio dibásico hidratado	1,14 mg
L-glutamato de sódio hidratado	0,40 mg
Sacarose	18,21 mg
L-cisteína	0,18 mg
Glicina	1,82 mg
Edetato dissódico hidratado	0,18 mg
Ureia	0,87 mg
Gelatina (ingrediente de origem animal: derivado de pele suína)	8,74 mg
Solvente incluído: água estéril para injeção (diluyente)	0,7 mL

### [Descrição]

Esta vacina é uma formulação liofilizada branca para injeção contida em um frasco incolor e transparente, que fica incolor ou amarelo claro quando reconstituída com o solvente incluído.

### [Indicação e uso]

Esta vacina é indicada para imunização ativa na prevenção da varicela em crianças de 12 meses a 12 anos de idade.

### [Dosagem e administração]

#### 1. Dose recomendada

A quantidade total desta vacina (aproximadamente 0,5 mL) deve ser injetada por via subcutânea uma vez na face externa da parte superior do braço (região do deltoide). Não administre este produto por via intravascular ou intramuscular.

#### 2. Instruções para a reconstituição

Para reconstituir esta vacina, encha uma seringa com toda a quantidade do diluyente incluído e injete-o no frasco que contém a vacina liofilizada. Em seguida, agite o frasco para misturar completamente. Encha uma seringa com a quantidade total desta solução e, em seguida, injete toda a quantidade (aproximadamente 0,5 mL) por via subcutânea na face externa da parte superior do braço (região do deltoide). Para minimizar a perda de potência, esse medicamento deve ser administrado imediatamente após o preparo e deve ser descartado se não for utilizado dentro de 30 minutos após o preparo.

### [Precauções de uso]

#### 1. Esta vacina é contraindicada para os seguintes pacientes:

- 1) Pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade (principalmente reações anafiláticas) aos componentes desta vacina, como a gelatina;
- 2) Pacientes em estado de imunodeficiência primária e adquirida devido às seguintes condições: leucemia aguda e crônica, linfoma ou outras condições que afetam a medula óssea/sistema linfático, imunossupressão por HIV/AIDS, imunodeficiência mediada por células;
- 3) Pacientes recebendo terapia imunossupressora (como BARYCELA inj. é uma vacina viva atenuada contra varicela, pode haver manifestação de erupção cutânea ou doença disseminada de forma mais severa se for administrada a pacientes com imunodeficiência, pacientes recebendo terapia imunossupressora e pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteróides);
- 4) Pacientes com tuberculose ativa não tratada;
- 5) Mulheres grávidas e mulheres com potencial para engravidar (consulte a seção "5. Administração em mulheres grávidas e lactantes");
- 6) Pacientes com doença respiratória febril ou outras infecções febris.

#### 2. Reações adversas (Reações Adversas)

- 1) A informação sobre reações adversas obtida na avaliação da segurança desta vacina em 484 indivíduos pediátricos dos 12 meses aos 12 anos de idade é apresentada a seguir. Após a vacinação, as reações adversas ocorreram em 275 indivíduos (56,8%).
  - 2) Reações locais: podem ocorrer reações, como dor, sensibilidade e eritema/vermelhidão.
  - 3) Reações sistêmicas: após a vacinação, podem ocorrer reações sistêmicas como tosse, febre e anorexia/perda de apetite.
- (1) As reações adversas locais/sistêmicas solicitadas que foram observadas durante 7 dias após a vacinação com esta vacina são as seguintes:

	Fase 2/3 (N = 484)	
Reação local	Dor	21,7%
	Sensibilidade	21,1%
	Eritema/vermelhidão	23,1%
	Endurecimento	9,5%
	Prurido	3,9%
	Urticária	1,4%
	Edema	3,1%
	Tosse	13,6%
	Febre	9,9%
	Anorexia/perda de apetite	8,5%
Reações sistêmicas	Vômito/náusea	5,2%
	Erupção cutânea	4,8%
	Constipação	3,9%
	Dor de cabeça	3,9%
	Dor abdominal	2,9%
	Dispneia	2,5%
	Fadiga	2,1%
	Alergia	1,9%
	Hipersensibilidade	1,0%
	Mucosite geral	0,2%

- (2) Foram registradas reações adversas espontâneas ao medicamento, observadas durante 42 dias após esta vacinação, em 70 indivíduos (14,5%) de 484 indivíduos pediátricos com idade >12 meses e <12 anos. As reações adversas relacionadas a infecções e infecções foram mais prevalentes em 48 casos em 46 indivíduos (9,5%). Reações adversas relacionadas a distúrbios gerais e condições no local de administração, reações adversas relacionadas a distúrbios do sistema gastrointestinal e reações adversas relacionadas a distúrbios da pele e do tecido subcutâneo ocorreram em 11 casos em 11 indivíduos (2,3%), 10 casos em 9 indivíduos (1,9%), e 11 casos em 10 indivíduos (2,1%), respectivamente. As reações adversas ocorreram como mostrado abaixo, (frequentemente: 0,1 a <5%)

#### - Infecções e infestações

Ocasionalmente: conjuntivite adenoviral, bronquite, diarreia infecciosa, gastrite viral, gastroenterite, gastroenterite viral, herpangina, impetigo, nasofaringite, faringite, amigdalite bacteriana, infecção do trato respiratório superior, infecção viral por varicela, faringite viral

#### - Distúrbios sistêmicos e condições do local de administração

Ocasionalmente: febre, reação no local de injeção

#### - Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Ocasionalmente: dermatite, dermatite atópica, erupção cutânea, erupção papular, erupção vesicular - Sistema gastrointestinal

Ocasionalmente: diarreia, intoxicação alimentar, inflamação gastrointestinal, vômitos

#### - Sistema respiratório

Ocasionalmente: epistaxe

#### - Distúrbios vasculares

Ocasionalmente: hipertensão

- (3) Quarenta (40) eventos adversos graves (1 caso de cada de diarreia, inflamação gastrointestinal, doença semelhante à influenza e febre; 8 casos de bronquite; 1 caso de crúpe infeccioso; 1 caso de diarreia infecciosa; 4 casos de gastroenterite; 1 caso de gastroenterite rotaviral; 1 caso de gastroenterite viral; 1 caso de febre alta; 1 caso de gripe; 1 caso de faringite; 4 casos de pneumonia; 1 caso de pneumonia bacteriana; 1 caso de pneumonia por vírus sincicial respiratório; 4 casos de pneumonia viral; e 1 caso de cada uma de amigdalite, amigdalite bacteriana, faringite viral, exposição acidental ao medicamento, exposição acidental a materiais da embalagem do medicamento e laceração) ocorreram em 36 indivíduos (7,4%) de 484 indivíduos durante um período de seis meses após a vacinação. Desses eventos adversos graves, 4 casos (1 caso de cada de inflamação gastrointestinal, diarreia infecciosa, gastroenterite viral e faringite viral) foram relacionados ao uso desta vacina.
- (4) Durante um período de 42 dias após a vacinação, uma ou mais erupções cutâneas do tipo varicela ocorreram em um total de 9 (1,9%) de 484 indivíduos. As amostras foram retiradas dos locais das lesões dos indivíduos e a genotipagem de VZV foi realizada. Os resultados foram "VZV não detectável" para 7 indivíduos. Um indivíduo foi confirmado como tendo o tipo selvagem. A genotipagem de VZV não foi realizada para 1 indivíduo restante, uma vez que foi feita apenas uma consulta por telefone e uma amostra não pôde ser coletada.

### 3. Precauções gerais

- 1) A duração da profilaxia desta vacina contra a infecção por varicela é desconhecida.
- 2) A eficácia desta vacina não foi estabelecida para injeções múltiplas. A necessidade de uma segunda vacinação não está clara.
- 3) Assim como acontece com outras vacinas, esta vacina não tem efeito profilático em todos os indivíduos vacinados.
- 4) Assim como acontece com outras vacinas, medidas de emergência apropriadas, incluindo injeções de epinefrina (1:1.000), devem estar disponíveis para uso imediato, pois podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides após a vacinação.
- 5) Se ocorrerem condições agudas, como febre acima de 38°C, deve-se considerar o adiamento da vacinação.

- 6) Se foram transfundidos sangue ou plasma, ou se foram administradas imunoglobulinas ou imunoglobulinas varicela-zoster, esta vacina deve ser administrada após um intervalo mínimo de vacinação (3 a 11 meses), dependendo do tipo e dose do sangue ou formulação da imunoglobulina.
- 7) Esta vacina não deve ser administrada concomitantemente com imunoglobulinas, incluindo imunoglobulinas varicela-zoster. Além disso, as imunoglobulinas não devem ser administradas por 2 meses após esta vacinação, a menos que os benefícios da administração de todas as imunoglobulinas, incluindo imunoglobulinas varicela-zoster, superem os benefícios da vacinação.
- 8) Como a síndrome de Reye foi relatada após o uso de salicilato para infecção natural por varicela, o indivíduo vacinado deve evitar o uso de salicilato por 6 semanas após a vacinação.
- 9) A transmissão do vírus da vacina não foi observada nos ensaios clínicos desta vacina. No entanto, no caso de uma vacina semelhante, um estudo pós-comercialização verificou que o vírus pode ser transmitido através do contato entre indivíduos vacinados saudáveis com erupção cutânea do tipo varicela e indivíduos saudáveis, mas suscetíveis em casos raros. Além disso, foi relatada a transmissão do vírus de indivíduos vacinados que não manifestam erupção cutânea tipo varicela. Assim, se possível, os indivíduos vacinados devem evitar contato próximo com indivíduos altamente suscetíveis por 6 semanas. Se o contato com indivíduos com suscetibilidade de alto risco não puder ser evitado, os riscos potenciais de transmissão viral devido à vacina e os riscos de aquisição e transmissão do vírus natural da varicela devem ser comparados. Os indivíduos com suscetibilidade de alto risco são os seguintes:

- Pessoas imunocomprometidas;
- Mulheres grávidas sem histórico médico de varicela ou evidência de infecção com base em resultados de testes clínicos;
- Recém-nascidos de mulheres grávidas sem histórico médico de varicela ou evidência de infecção com base em resultados de testes clínicos.

### 4. Interações

1) Consulte a seção "3. Precauções gerais" para questões relacionadas a imunoglobulinas, salicilatos e transfusões.

### 5. Administração em mulheres grávidas e lactantes

- 1) A segurança desta vacina quando administrada a mulheres grávidas não foi avaliada. No entanto, as mulheres grávidas não devem receber esta vacina, uma vez que a infecção pelo vírus da varicela-zoster, que ocorre naturalmente, é às vezes conhecida por ter efeitos prejudiciais sobre o feto. Além disso, a gravidez deve ser evitada durante 3 meses após a vacinação (consulte a seção "1. Esta vacina não deve ser administrada aos seguintes pacientes").
- 2) Não se sabe se o vírus vivo atenuado da varicela é secretado no leite humano. No entanto, como alguns vírus são secretados no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar esta vacina a mães que amamentam.

### 6. Administração em crianças

Esta vacina não deve ser administrada a crianças <12 meses, uma vez que a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças desta idade.

### 7. Administração em idosos

Esta vacina não deve ser usada em adultos, incluindo idosos, para fins de profilaxia contra a varicela.

### 8. Precauções para a administração

- 1) Esta vacina deve ser armazenada sob refrigeração. Deve ser retirada do refrigerador e preparada imediatamente antes da vacinação e, uma vez dissolvida, deve ser utilizada em 30 minutos. A vacina preparada não deve ser congelada.
- 2) Agulhas e seringas esterilizadas separadas devem ser usadas para cada indivíduo para prevenir a transmissão de doenças infecciosas. Depois de usadas, as agulhas não devem ser reutilizadas e devem ser descartadas de forma adequada.
- 3) Ao preparar esta vacina, ela deve ser dissolvida com seu próprio solvente incluído, uma vez que existem preocupações com a inativação do vírus se conservantes ou substâncias antivirais estiverem presentes no solvente.

### 9. Precauções no armazenamento e manuseio

1) Armazenar a vacina em qualquer recipiente além da embalagem original pode causar acidentes e é indesejável em termos de manutenção da qualidade.

2) Esta vacina não deve ser dissolvida ou misturada com outros medicamentos, incluindo outras vacinas de vírus.

### 10. Informações para especialistas

#### 1) Informações sobre a ação farmacológica

Como uma vacina viva atenuada contra varicela feita do vírus varicela-zoster (cepa MAV/06 atenuada), essa vacina induz resposta imune à infecção pela varicela.

#### 2) Informações sobre o ensaio clínico

A imunogenicidade desta vacina foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, multinacional, com controle ativo, de não inferioridade em crianças saudáveis com idade entre 12 meses e 12 anos, 515 crianças foram randomizadas e receberam BARYCELA (N = 258) ou controle ativo (N = 257). Os resultados da realização de uma avaliação da imunogenicidade primária em 478 indivíduos incluídos no conjunto por protocolo (per protocol set - PPS) mostraram que a taxa de soroc conversão avaliada pelo ensaio de antígeno fluorescente para antígeno de membrana (FAMA) para título de anticorpo satisfaz o critério de não inferioridade. O desfecho de não inferioridade seria alcançado se o limite inferior de 95% IC bilateral da diferença da taxa de soroc conversão (SCR) entre os 2 grupos fosse maior que -15%. A tabela a seguir mostra a análise estatística de não inferioridade na taxa de soroc conversão em 42 dias pós-vacinação em um ensaio clínico de fase 3.

	BARYCELA (N = 239)	Controle ativo (Vacina viva contra o vírus da varicela) (N = 239)
	% (n/N)	99,16 (237/239)
Taxa de soroc conversão	95% IC da taxa de soroc conversão [95,19; 99,32]	[97,01; 99,90]
	Diferença entre duas vacinas	-1,3
	95% IC da diferença entre duas vacinas	[-4,03; 1,22]

\* Definição de taxa de soroc conversão: o aparecimento de título de anticorpo de 1:4 ou superior a partir do estado soronegativo pelo ensaio de anticorpo fluorescente para antígeno de membrana (FAMA) é considerado soroc conversão em 42 dias após a administração

#### 3) Informações sobre estudos não clínicos

Nenhum achado significativo que possa ser de particular importância para o uso em humanos foi identificado nos resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida e tolerância local realizados com esta vacina.

### [Método de armazenamento e vida útil]

Armazene sob refrigeração a 2-8°C (não congele) e protegido da luz. A vida útil é de 24 meses a partir da data de fabricação.

### [Embalagem]

Caixa com 1 frasco de vacina (≥3.800 UFP por frasco de 0,5 mL) e 1 frasco de diluyente (0,7 mL).

Caixa com 10 frascos de vacina (≥3.800 UFP por frasco de 0,5 mL) e 10 frascos de diluyente (0,7 mL).

Os Monitores de Frascos de Vacinas (WM) estão no rótulo da BARYCELA inj. anexo ao corpo do frasco. O ponto colorido que aparece no rótulo do frasco é um WM. Este é um ponto sensível à temperatura-tempo que oferece uma indicação do calor cumulativo ao qual o frasco foi exposto. Ele avisa o usuário final de quando a exposição ao calor pode ter degradado a vacina além de um nível aceitável.



A interpretação do WM é simples. Foque no quadrado central. Sua cor mudará progressivamente. Desde que a cor deste quadrado fique mais clara que a cor do círculo, a vacina poderá ser usada. Assim que a cor deste quadrado central ficar da mesma cor que o círculo, ou de uma cor mais escura que o círculo, o frasco deve ser descartado.



## Vacuna contra la varicela elaborada con virus vivos atenuados

# BARYCELA inj.

BARYCELA inj. es una formulación liofilizada que contiene virus de varicela vivos atenuados.

### [Composición]

Cada 0,5 mL de vacuna reconstituida contiene:	≥ 3800 PFU
Principio activo: virus de varicela vivo atenuado (cepa vírica: MAV/06, estirpe celular: MFC-5)	0,06 mg
Inserar excipientes sobre el agente amortiguador: Dihidrógeno de fosfato de potasio	1,14 mg
Hidrato de fosfato sódico dibásico	0,40 mg
Hidrato de L-glutamato sódico	18,21 mg
Sacarosa	0,18 mg
L-cisteína	1,82 mg
Glicina	0,18 mg
Hidrato de edetato disódico	0,87 mg
Urea	8,74 mg
Gelatina (ingrediente derivado animal, derivado de la piel porcina)	0,7 mL
Disolvente suministrado: agua estéril para inyección (diluyente)	

### [Descripción]

Esta vacuna es una formulación liofilizada blanca para inyectables contenida en un vial incoloro y transparente, de apariencia incolora o amarillo pálido cuando se reconstituye con el disolvente suministrado.

### [Indicaciones y uso]

Esta vacuna está indicada para la inmunización activa para prevenir la varicela en niños de 12 meses a 12 años de edad.

### [Posología y administración]

#### 1. Dosis recomendada

Se deberá inyectar todo el contenido de esta vacuna (aproximadamente 0,5 mL) por vía subcutánea en la cara externa de la parte superior del brazo (zona deltoides). No administre este producto por vía intravascular o intramuscular.

#### 2. Instrucciones de reconstitución

Para reconstituir esta vacuna, llene una jeringa con todo el contenido del diluyente suministrado e inyéctelo en el vial que contiene la vacuna liofilizada. Luego, agite el vial para mezclarlo completamente. Llene una jeringa con todo el contenido de esta solución y luego inyecte todo el contenido (aproximadamente 0,5 mL) por vía subcutánea en la cara externa del brazo deltoides. Para reducir la pérdida de potencia, este medicamento se debe administrar inmediatamente después de su preparación y se debe desechar si no se usa en un plazo de 30 minutos después de su preparación.

### [Precauciones de uso]

#### 1. Esta vacuna está contraindicada para los siguientes pacientes:

- Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad (especialmente reacciones anafilácticas) a alguno de los componentes de esta vacuna, como la gelatina.
- Pacientes que padecen un estado de inmunodeficiencia primaria y adquirida a consecuencia de las siguientes condiciones: leucemia aguda y crónica, linfoma u otras condiciones que afectan la médula ósea/el sistema linfático, inmunosupresión debido a VIH/SIDA, inmunodeficiencia celular.
- Pacientes que reciben terapia inmunosupresora (dado que BARYCELA inj. es una vacuna contra la varicela elaborada con virus vivos atenuados, se puede agudizar el sarpullido o la enfermedad generalizada si se administra a pacientes con inmunodeficiencia, pacientes que reciben terapia inmunosupresora y pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides).
- Pacientes con tuberculosis activa no tratada.
- Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil (véase la sección «5. Administración en mujeres embarazadas y lactantes»).
- Pacientes con enfermedades respiratorias febriles u otras infecciones febriles.

#### 2. Reacciones adversas (RA)

- A continuación, se muestra la información sobre las reacciones adversas identificadas en la evaluación de la seguridad de esta vacuna en 494 pacientes pediátricos de entre 12 meses y 12 años de edad. Después de la vacunación, se presentaron reacciones adversas en 275 casos (55,8 %).
  - Reacciones localizadas: pueden producirse reacciones como dolor, sensibilidad y eritema/enrojecimiento.
  - Reacciones sistémicas: después de la vacunación se pueden presentar reacciones sistémicas, como tos, fiebre y anorexia/pérdida de apetito.
- (1) Se observaron las siguientes reacciones adversas localizadas/sistémicas esperadas durante 7 días después de la vacunación con este medicamento:

	Fase 2/3 (N=484)	
Reacción localizada	Dolor	21,7 %
	Sensibilidad	21,1 %
	Eritema/enrojecimiento	23,1 %
	Induración	9,5 %
	Prurito	3,9 %
	Urticaria	1,4 %
	Edema	3,1 %
Reacciones sistémicas	Tos	13,6 %
	Fiebre	9,9 %
	Anorexia/pérdida de apetito	8,5 %
	Vómitos/náuseas	5,2 %
	Sarpullido	4,8 %
	Estreñimiento	3,9 %
	Cefalea	3,9 %
	Dolor abdominal	2,9 %
	Disnea	2,5 %
	Fatiga	2,1 %
	Alergia	1,9 %
	Hipersensibilidad	1,0 %
	Mucositis generalizada	0,2 %

- (2) Se observaron reacciones adversas inesperadas al medicamento durante 42 días después de la vacunación en 70 (14,5 %) de 484 pacientes pediátricos de entre ≥ 12 meses y ≤ 12 años de edad. Las reacciones adversas relacionadas con infecciones e infestaciones fueron las más frecuentes con 48 casos en 46 pacientes (9,5 %). Se presentaron reacciones adversas relacionadas con trastornos generales y reacciones en el lugar de administración, reacciones adversas relacionadas con trastornos del sistema gastrointestinal y reacciones adversas relacionadas con trastornos de la piel y tejido subcutáneo en 11 casos en 11 pacientes (2,3 %), 10 casos en 9 pacientes (1,9 %) y 11 casos en 10 pacientes (2,1 %), respectivamente. A continuación, se muestran las reacciones adversas que se presentaron (pocos casos: de 0,1 a < 5 %).

#### - Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: conjuntivitis adenovírica, bronquitis, diarrea infecciosa, gastritis vírica, gastroenteritis, gastroenteritis vírica, herpangina, impétigo, nasofaringitis, faringitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias altas, infección vírica por varicela, faringitis vírica

#### - Trastornos sistémicos y reacciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fiebre, reacción en el lugar de la inyección

#### - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis, dermatitis atópica, sarpullido, sarpullido papular, sarpullido vesicular- Sistema gastrointestinal  
Poco frecuentes: diarrea, intoxicación alimentaria, inflamación gastrointestinal, vómitos

#### - Sistema respiratorio

Poco frecuentes: epistaxis

#### - Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipertensión

- (3) Después de la vacunación, se presentaron cuarenta (40) casos de reacciones adversas graves (1 caso cada uno de diarrea, inflamación gastrointestinal, síndrome serogripal y fiebre; 8 casos de bronquitis; 1 caso de difteria infecciosa; 4 casos de gastroenteritis; 1 caso de gastroenteritis rotavírica; 1 caso de gastroenteritis vírica; 1 caso de exantema vírico de manos, pies y boca; 1 caso de gripe; 1 caso de faringitis; 4 casos de neumonía; 1 caso de neumonía bacteriana; 1 caso de neumonía causada por el virus respiratorio sincicial; 4 casos de neumonía vírica y 1 caso cada uno de amigdalitis, amigdalitis bacteriana, faringitis vírica, exposición accidental a fármacos, exposición accidental a materiales de envasado de fármacos y corte) en 36 (7,4 %) de 484 pacientes durante un periodo de 6 meses. Entre las reacciones adversas graves que se presentaron, hubo 4 casos (1 caso cada uno de inflamación gastrointestinal, diarrea infecciosa, gastroenteritis vírica y faringitis vírica) que estuvieron relacionados con el uso de esta vacuna.

- (4) Durante un periodo de 42 días después de la vacunación, un total de 9 (1,9 %) de 484 pacientes presentaron uno o más casos de sarpullido parecido a la varicela. Se tomaron muestras de las zonas de lesión de los pacientes y se realizó el genotipado VZV. Los resultados fueron «niveles no detectables de VZV» para 7 pacientes y se confirmó que 1 paciente tenía varicela sin mutaciones. No se realizó el genotipado VZV para el paciente restante, ya que solo se realizó una consulta vía telefónica y no se pudo recoger una muestra mediante el hisopado de la ampolla.

### 3. Precauciones generales

- Se desconoce la duración de la profilaxis de esta vacuna contra la infección por varicela.
- No se ha determinado la eficacia de varias inyecciones de esta vacuna. No está claro si se necesita una segunda vacuna.
- Al igual que con otras vacunas, esta vacuna no tiene efectos profilácticos en todas las personas que reciben la vacuna.
- Al igual que con otras vacunas, se debe disponer de medidas de emergencia adecuadas, incluidas inyecciones de epinefrina (1:1000) para uso inmediato, ya que se pueden presentar reacciones anafilácticas/anafilactoides después de la vacunación.
- Si se presentan reacciones agudas, como fiebre por encima de los 38 °C, se debe considerar la postergación de la vacunación.

- Si se realizó una transfusión de sangre o plasma, o si se administraron inmunoglobulinas o inmunoglobulinas de varicela-zóster, se debe administrar esta vacuna después de que haya pasado un intervalo mínimo de vacunación (de 3 a 11 meses), dependiendo del tipo y la dosis de sangre o formulación de inmunoglobulinas.
- Esta vacuna no se debe administrar simultáneamente con inmunoglobulinas, incluidas las inmunoglobulinas de varicela-zóster. Además, las inmunoglobulinas no se deben administrar durante 2 meses después de esta vacunación, a menos que las ventajas de la administración de todas las inmunoglobulinas, incluidas las inmunoglobulinas de varicela-zóster, compensen las ventajas de la vacunación.
- Dado que se registró el síndrome de Reye después del uso de salicilato para la infección natural por varicela, la persona vacunada debe evitar usar salicilato durante 6 semanas después de la vacunación.
- En los ensayos clínicos de esta vacuna no se observó la transmisión vírica de la vacuna. Sin embargo, en el caso de una vacuna similar, un estudio posterior a la comercialización comprobó que rara vez el virus se puede transmitir a través del contacto entre personas sanas que recibieron la vacuna y que presentan un sarpullido parecido a la varicela y personas sanas, pero con predisposición. Por otra parte, se registró la transmisión del virus de personas vacunadas que no presentan un sarpullido parecido a la varicela. Por tanto, de ser posible, las personas vacunadas deben evitar tener contacto cercano con personas con alta predisposición durante 6 semanas. Si no se puede evitar el contacto con personas que presentan una predisposición de alto riesgo, se deben comparar los posibles riesgos de la transmisión vírica debido a la vacuna y los riesgos de la adquisición y transmisión del virus natural de la varicela. Estas son las personas con predisposición de alto riesgo:
  - Personas inmunodeprimidas.
  - Mujeres embarazadas sin antecedentes médicos de varicela o signos de infección en función de resultados de pruebas clínicas.
  - Recién nacidos de mujeres embarazadas sin antecedentes médicos de varicela o signos de infección en función de resultados de pruebas clínicas.

### 4. Interacciones

1) Consulte la sección «3. Precauciones generales» para asuntos relacionados con inmunoglobulinas, salicilato y transfusiones.

### 5. Administración en mujeres embarazadas y lactantes

- No se ha evaluado la seguridad de esta vacuna cuando se administra a mujeres embarazadas. Sin embargo, no se debe administrar esta vacuna a las mujeres embarazadas, ya que se sabe que, a veces, la infección natural por el virus de varicela-zóster tiene efectos dañinos en el feto. Además, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación (véase la sección «1. Esta vacuna no debe administrarse a los siguientes pacientes»).
- Se desconoce si el virus de varicela vivo atenuado se secreta en la leche materna. Sin embargo, ya que algunos virus se secretan en la leche materna, se debe tener precaución durante la administración de esta vacuna a mujeres lactantes.

### 6. Administración en niños

Esta vacuna no se debe administrar a niños < 12 meses, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia para niños de esta edad.

### 7. Administración en ancianos

Esta vacuna no se debe utilizar en adultos, incluidos los ancianos, con fines de profilaxis contra la varicela.

### 8. Precauciones de aplicación

- Esta vacuna se debe almacenar en el refrigerador. Se debe retirar del refrigerador y preparar inmediatamente antes de la vacunación y, una vez disuelta, se debe utilizar en un plazo de 30 minutos. No se debe congelar la vacuna preparada.
- Se deben utilizar agujas y jeringas estériles diferentes para cada persona con el fin de evitar la transmisión de enfermedades infecciosas. Las agujas no se deben volver a utilizar y deben desecharse adecuadamente.
- Para preparar esta vacuna, esta debe disolverse con su propio disolvente suministrado, ya que es probable que el virus se inactive con la presencia de preservantes o sustancias antivíricas en el disolvente.

### 9. Precauciones de conservación y manipulación

- Conservar la vacuna en un envase que no sea el original puede ocasionar accidentes, lo cual no es conveniente si se desea mantener la calidad.
- Esta vacuna no se debe utilizar disuelta o mezclada con otros fármacos, incluidas otras vacunas antivíricas.

### 10. Información para especialistas

- Información sobre la acción farmacológica  
Al ser una vacuna contra la varicela elaborada con virus vivos atenuados de varicela-zóster (cepa MAV/06 atenuada), esta vacuna induce una respuesta inmunitaria a la infección por varicela.
- Información sobre el ensayo clínico:  
La capacidad inmunógena de esta vacuna se evaluó en un estudio aleatorizado con doble anonimato, multicéntrico, multinacional, comparativo con tratamiento activo y con ausencia de inferioridad, en niños sanos de entre 12 meses y 12 años; se aleatorizó a 515 niños que recibieron BARYCELA (N=258) o fueron objeto de un estudio comparativo con tratamiento activo (N=257). Los resultados de la evaluación de la capacidad inmunógena principal en 478 personas incluidas en la población por protocolo (PP) revelaron que la tasa de seroconversión evaluada mediante la prueba de anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana (FAMA, por sus siglas en inglés) para determinar el título de anticuerpos cumplió con el criterio de ausencia de inferioridad. Para lograr el resultado de ausencia de inferioridad el límite inferior para los 2 extremos del IC del 95 % de la diferencia de tasas de seroconversión (TSC) entre los 2 grupos debía ser mayor al -15 %. En la tabla a continuación se puede ver el análisis estadístico de ausencia de inferioridad en la tasa de seroconversión a 42 días después de la vacunación en un ensayo clínico de fase 3.

	BARYCELA (N=239)	Estudio comparativo con tratamiento activo (vacuna de virus vivos contra la varicela) (N=239)
	% (n/N)	99,16 (237/239)
Tasa de seroconversión	IC del 95 % de tasa de seroconversión	[95,19, 99,32]
	Diferencia entre dos vacunas	-1,3
	IC del 95 % de la diferencia entre dos vacunas	[-4,03, 1,22]

\* Definición de tasa de seroconversión: la aparición de un título de anticuerpos de 1:4 o superior del estado seronegativo mediante la prueba de anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana (FAMA) se considera seroconversión 42 días después de su administración

#### 3) Información sobre estudios no clínicos

No se identificaron signos significativos que pudiesen ser de especial importancia para su uso en humanos en los resultados de toxicidad por dosis repetidas y estudios de tolerancia local realizados sobre esta vacuna.

### [Método de conservación y tiempo de caducidad]

Conserve en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C (sin congelar) y sin exponer a la luz. La vida útil del producto es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación.

### [Unidad de envasado]

Una caja de 10 viales de vacuna (≥3800 PFU por vial de 0,5 mL) y 1 vial de diluyente (0,7 mL).

Una caja de 10 viales de vacuna (≥3800 PFU por vial de 0,5 mL) y 10 viales de diluyente (0,7 mL).

Los sensores de control del vial de vacuna (SVV) forman parte de la etiqueta de BARYCELA inj. adosada al cuerpo del vial. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un SVV. Este punto es sensible al tiempo y a la temperatura e indica el calor acumulado al que fue expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando la exposición térmica puede haber degradado la vacuna más allá de lo tolerable.



La interpretación del SVV es sencilla. Fíjese en el cuadrado central. Su color cambia de forma progresiva. La vacuna puede utilizarse siempre que el color de ese cuadrado sea más claro que el color del círculo. Cuando el color del cuadrado central sea igual o más oscuro que el color del círculo, el vial se deberá desechar.