

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

VARIVAX прашок и растворувач за суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц
Вакцина против варицела (жива)

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

По реконституцијата, една доза (0,5 mL) содржи:

Вирус на варицела* Ока/Merck сој (жив, атенуиран) ≥ 1350 PFU**

* Создаден во хумани диплоидни клетки (MRC-5)

** PFU (Plaque Forming Units) = единици за формирање на плаки

Оваа вакцина може да содржи траги од неомицин (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

За целосната листа на ексципиенси, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за суспензија за инјектирање.

Бел до светло жолт прашок и бистар, безбоен течен растворувач.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

VARIVAX е индицирана за вакцинација против варицела кај лица на возраст од 12 месеци (видете ги деловите 4.2 и 5.1).

VARIVAX може да се аплицира кај доенчиња на возраст од 9 месеци во посебни услови, како што е усогласување со националните календари за вакцинација или во ситуации на епидемија (видете ги деловите 4.2, 4.5 и 5.1).

VARIVAX може исто така да се аплицира кај осетливи лица кои биле изложени на варицела. Вакцинацијата во рок од 3 дена од изложеноста може да ја спречи клинички очигледната инфекција или да го модифицира текот на инфекцијата. Дополнително на тоа, има ограничени податоци што укажуваат дека вакцинацијата до 5 дена по изложеноста може да го модифицира текот на инфекцијата (видете го делот 5.1).

4.2 Дозирање и метод на администрација на лекот

Дозирање

Употребата на VARIVAX треба да е базирана на официјалните препораки.

Лица на возраст под 9 месеци



VARIVAX не треба да се аплицира на лица на возраст под 9 месеци.

Лица на возраст од 9 месеци

Лицата треба да примат две дози од VARIVAX за да се осигура оптимална заштита против варицела (видете го делот 5.1).

- Лица на возраст од 9 до 12 месеци
Во околности во кои вакцинацијата се започнува на возраст помеѓу 9 и 12 месеци, потребна е втора доза и таа треба да се даде по интервал од минимум 3 месеци (видете го делот 5.1).
- Лица на возраст од 12 месеци до 12 години
За лицата на возраст од 12 месеци до 12 години, мора да помине најмалку еден месец помеѓу првата и втората доза (видете го делот 5.1).

Забелешка: применливите официјални препораки може да варираат во поглед на потребата од една или две дози и интервалот помеѓу дозите од вакцини што содржат варицела.

Лицата на возраст од 12 месеци до 12 години со асимптоматска инфекција со ХИВ [CDC класа 1] со CD4+ Т-лимфоцитен процент специфичен за возраста $\geq 25\%$ треба да примат две дози дадени на растојание од 12 недели.

- Лица на возраст од 13 години и постари
Лицата на возраст од 13 години и постари треба да примат две дози дадени на растојание од 4 до 8 недели. Ако интервалот помеѓу дозите надмине 8 недели, втората доза треба да се даде колку што е можно поскоро (видете го делот 5.1).

Има достапни податоци за заштитна ефикасност до 9 години по вакцинацијата (видете го делот 5.1). Меѓутоа, потребата од бустер доза сè уште не е одредена.

Доколку VARIVAX треба да се аплицира на серонегативни субјекти пред периодот на планирана или можна идна имunosупресија (како што се лицата што очекуваат трансплантација на орган и лицата во ремисија од малигно заболување), при временското одредување на вакцинациите треба да се земе предвид интервалот по втората доза пред да се очекува максимална заштита (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

Нема податоци за заштитна ефикасност или имунолошки одговор на VARIVAX кај серонегативни лица на возраст над 65 години.

Метод на администрација

Вакцината треба да се инјектира интрамускулно (IM) или субкутано (SC).

Пожелни места за инјектирање се антеролатералниот предел од бутот кај помалите деца и делтоидниот предел кај поголемите деца, адолесцентите и возрасните лица.

Вакцината треба да се аплицира субкутано кај пациенти со тромбоцитопенија или кое било коагулациско нарушување.

ДА НЕ СЕ ИНЈЕКТИРА ИНТРАВАСКУЛАРНО.

Треба да се преземат мерки на претпазливост пред ракувањето со или аплицирањето на лекот: видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации



- Хиперсензитивност на која било вакцина против варицела, на кој било од ексципиенсите наведени во делот 6.1, или на неомицин (кој може да биде присутен како остаток во траги, видете ги деловите 2 и 4.4).
- Крвни дискразии, леукемија, лимфоми од кој било вид или други малигни неоплазми кои влијаат на хемо и лимфните системи.
- Лица кои примаат имуносупресивна терапија (вклучувајќи високи дози на кортикостероиди) (видете го делот 4.8).
- Тешка хуморална или клеточна (примарна или стекната) имунодефициенција, на пр. тешка комбинирана имунодефициенција, агамаглобулинемија и СИДА или симптоматска инфекција со ХИВ или CD4+ Т-лимфоцитен процент специфичен за возраста кај деца на возраст под 12 месеци: CD4+ <25%; деца помеѓу 12-35 месеци: CD4+ <20%; деца помеѓу 36-59 месеци: CD4+ <15% (видете ги деловите 4.4 и 4.8).
- Лица со семејна историја на вродена или наследна имунодефициенција, доколку не е покажана имунолошка способност на потенцијалниот примател на вакцината.
- Активна нелекувана туберкулоза.
- Која било болест со температура >38,5°C; сепак, температура од низок степен не е контраиндикација за вакцинацијата.
- Бременост. Дополнително, бременоста треба да се избегнува во период од 1 месец по вакцинацијата (видете го делот 4.6).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, називот и серискиот број на аплицираниот производ треба јасно да бидат евидентирани.

Како и со сите вакцини што се инјектираат, секогаш треба навремено да е достапен соодветен лекарски третман и надзор во случај на ретка анафилактичка реакција по аплицирањето на вакцината.

Како и за другите вакцини, постои можност од реакции на хиперсензитивност, не само на активната супстанција, туку и на кој било од ексципиенсите наведени во делот 6.1 или на неомицин (кој може да биде присутен како остаток во траги, видете ги деловите 2 и 4.3).

Како и со другите вакцини, VARIVAX не ги заштитува целосно сите индивидуи од природно стекната варицела. Клиничките испитувања единствено ја оценувале ефикасноста почнувајќи 6 недели по единечна доза кај здрави индивидуи на возраст до 12 години или 6 недели по втората доза кај постари субјекти (видете го делот 5.1).

Вакцинацијата може да се земе предвид кај пациенти со селективни имунолошки дефиции каде што користи ги надминува ризиците (на пр. субјекти со асимптоматски ХИВ, дефиции од IgG поткласа, вродена неутропенија, хронична грануломатозна болест и болести на комплементарна дефициенција).

Имунокомпромитираните пациенти кои немаат контраиндикација за оваа вакцинација (видете го делот 4.3) може да немаат добар одговор како имунокомпетентните субјекти; поради тоа, некои од овие пациенти може да добијат варицела во случај на контакт, и покрај соодветната апликација на вакцината. Тие пациенти треба внимателно да бидат следени за знаци од варицела.

Примателите на вакцина треба да избегнуваат употреба на салицилати во период од 6 недели по вакцинацијата (видете го делот 4.5).



Пренесување

Пренесувањето на вирусот од вакцината против варицела (Oka/Merck сој) што резултира со инфекција со варицела вклучувајќи ја и дисеминираната болест може ретко да се појави кај примателите на вакцината (кај кои се развил или не се развил исип налик на варицела) и кај лицата во контакт кои се осетливи на варицела вклучувајќи здрави лица како и лица со висок ризик (видете го делот 4.8).

Поради тоа, примателите на вакцината треба да се обидат да ја избегнуваат, кога е возможно, блиската поврзаност со осетливи лица што се со висок ризик во период до 6 недели по вакцинацијата.

Во околности каде што контактите со лица од висок ризик не може да се избегнат, пред вакцинацијата, потенцијалниот ризик од пренесување на вирусот од вакцината треба да го надминува ризикот од стекнување и пренесување на вирусот на варицела од див тип (видете го делот 4.8).

Како осетливи лица со висок ризик се вклучени:

- Имунокомпромитирани лица (видете го делот 4.3);
- Бремени жени без документирана позитивна историја на овчи сипаници или лабораториски доказ за претходна инфекција;
- Новороденчиња од мајки без документирана позитивна историја на овчи сипаници или лабораториски доказ за претходна инфекција.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по доза и се смета дека во основа е „без натриум“.

Калиум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (39 mg) калиум по доза и се смета дека во основа е „без калиум“.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

VARIVAX не смее да се меша со друга вакцина или друг лек во истиот шприц. Другите вакцини за инјектирање или други лекови мора да се даваат како посебни инјекции и на различни делови од телото.

Истовремено аплицирање со други вакцини

VARIVAX била аплицирана на мали деца во исто време, но на различни места на инјектирање, со комбинираната вакцина против мали сипаници, заушки и рубеола, конјугираната вакцина против *Haemophilus influenzae* тип b, вакцината против хепатитис Б, вакцината против дифтерија/тетанус/целоклеточен пертусис и пероралната вакцина против вирусот на полио. Немало доказ за клинички релевантна разлика во имунолошките одговори на кој било од антигените кога истовремено се давале со VARIVAX. Ако вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) не е дадена истовремено со вакцината со жив вирус на мали сипаници, заушки и рубеола, треба да се почитува 1-месечниот интервал помеѓу двете вакцини со жив вирус.

VARIVAX може да се аплицира истовремено со пневмококната конјугирана вакцина, на одделни места на инјектирање.

Не била евалуирана истовремената апликација на VARIVAX со тетравалентно, пентавалентно или хексавалентно дифтерија, тетанус и целуларен пертусис [DTaP]) базирани вакцини.



Вакцинацијата треба да се одложи за период од најмалку 5 месеци од трансфузии на крв и плазма или давањето на нормален хуман имуноглобулин или имуноглобулин на варичела зостер (VZIG).

Апликацијата на крвни продукти што содржат антитела за вирусот на варичела зостер, вклучувајќи и VZIG или други имуно глобулински препарати, во рок од 1 месец по дозата од VARIVAX може да го намали имунолошкиот одговор на вакцината и со тоа да ја намали заштитната ефикасност. Поради тоа, аплицирањето на кој било од овие производи треба да се избегнува во рок од 1 месец по дозата од VARIVAX доколку не се смета за неопходно.

Примателите на вакцината треба да избегнуваат употреба на салицилати во период од 6 недели по вакцинацијата со VARIVAX бидејќи бил пријавен Рејов синдром по употребата на салицилати за време на инфекција со варичела од див тип (видете го делот 4.4).

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Фертилитет

Не биле спроведени студии за репродукцијата кај животни со VARIVAX. VARIVAX не била проценувана за потенцијалот врз нарушување на фертилитетот.

Бременост

Бремените жени не треба да се вакцинираат со VARIVAX.

Не биле спроведени студии со VARIVAX кај бремени жени.

Меѓутоа, не било документирано оштетување на фетусот кога ваксините против варичела им биле дадени на бремени жени. Не е познато дали VARIVAX може да предизвика оштетување за фетусот кога се аплицира на бремена жена или да влијае на репродуктивната способност.

Треба да се избегнува бременост во период од 1 месец по вакцинацијата. Жените кои имаат намера да забременат треба да бидат советувани тоа да го одложат.

Доење

Поради теоретскиот ризик од пренесување на вирусниот сој на вакцината од мајката на доенчето, VARIVAX генерално не се препорачува за мајки што дојат (видете го исто така делот 4.4).

Вакцинацијата на изложени жени со негативна историја на варичела или за кои се знае дека се серонегативни на варичела, треба да се оценува на индивидуална основа.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракувањето со машини

Не се спроведени студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

а. Резиме на безбедносниот профил

Во клиничките испитувања, замрзнати и формулации стабилни во фрижидер од вакцината против варичела (жива) (Oka/Merck сој) им биле аплицирани на приближно 17.000 здрави индивидуи на возраст ≥ 12 месеци кои биле следени во период до 42 дена по секоја доза. Било видно дека нема зголемен ризик од несакани дејства со употребата на VARIVAX кај серопозитивните лица. Безбедносниот профил на вакцината против варичела стабилна во фрижидер (жива) (Oka/Merck сој) бил генерално сличен на безбедносниот профил за претходните формулации на вакцината.

Во двојно слепа, плацебо-контролирана студија помеѓу 956 здрави индивидуи на возраст од 12 месеци до 14 години, од кои 914 биле серолошки потврдени како осетливи на варичела.



единствените несакани дејства што се појавиле со значително повисока стапка кај примателите на вакцината отколку кај примателите на плацебо биле болка (26,7% наспроти 18,1%) и црвенило (5,7% наспроти 2,4%) на местото на инјектирање и исип налик на варичела што не е на местото на инјектирање (2,2% наспроти 0,2%).

Во клиничка студија, 752 деца примале VARIVAX, интрамускулно или субкутано. Општиот безбедносен профил на кој било од начините на апликација биле споредливи, иако реакциите на местото на инјектирање биле поретки во IM групата (20,9%) во споредба со SC групата (34,3%).

Во постмаркетиншка студија со вакцината против варичела (жива) (Oka/Merck сој), спроведена за да ја процени краткорочната безбедност (контрола од 30 или 60 дена) кај приближно 86 000 деца, на возраст од 12 месеци до 12 години и кај 3 600 индивидуи на возраст од 13 години и постари, не биле пријавени сериозни несакани дејства поврзани со вакцината.

б. Табеларно резиме на несакани реакции

Клинички студии

Во клиничките студии во кои била оценувана причинско-последична поврзаност помеѓу лекот и несаканите дејства на лекот (5 185 субјекти), биле пријавени следните несакани дејства со привремена поврзаност со вакцинацијата:

Несаканите дејства се рангирани според поднасловот на зачестеност со употреба на следното усвоено правило:

Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Невообичаени ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Здрави лица на возраст од 12 месеци до 12 години (1 доза)

Несакани дејства	Зачестеност
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>	
лимфаденопатија, лимфаденитис, тромбоцитопенија	Ретки
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	
главоболка, сомноленција	Невообичаени
апатија, вознемиреност, хиперсомнија, абнормален од, напади на треска, тремор	Ретки
<i>Нарушување на очите</i>	
конјунктивитис	Невообичаени
акутен конјунктивитис, солзење, едем на очниот капак, иритација	Ретки
<i>Нарушувања на ушите и лабиринтот</i>	
болка во увото	Ретки
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	
кашлица, затнатост на носот, респираторна конгестија, ринореја	Невообичаени
синуситис, кивавица, пулмонална конгестија, ринитис, свирење во градите, бронхитис, респираторна инфекција, пневмонија	Ретки
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</i>	
анорексија	Невообичаени
<i>Инфекции и инфестации</i>	

горна респираторна инфекција	Чести
гастроентеритис, отитис, отитис медиа, фарингитис, варицела, вирусен егзантем, вирусна инфекција	Невообичаени
инфекција, болест налик на грип	Ретки
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	
дијареја, повраќање	Невообичаени
абдоминална болка, гадење, хематохемија, чирови во устата	Ретки
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	
исип, макулопапуларен исип, исип налик на варицела (генерализирани средни 5 лезии)	Чести
контактен дерматитис, еритем, пруритус, уртикарија	Невообичаени
зацрвенување, везикули, атопичен дерматитис, исип налик на уртикарија, контузија, дерматитис, ерупција од лекот, кожна инфекција	Ретки
<i>Состојби на мускуло-скелетното и сврзното ткиво</i>	
мускуло-скелетна болка, мијалгија, вкочанетост	Ретки
<i>Васкуларни нарушувања</i>	
екстравазација	Ретки
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на апликација</i>	
температура	Многу чести
еритем на местото на инјектирање, исип, болка/осетливост на допир/ранливост, оток и исип налик на варицела (средни 2 лезии на местото на инјектирање)	Чести
астенија/замор, ехимоза на местото на инјектирање, хематом, индурација, исип, малаксаност	Невообичаени
егзема на местото на инјектирање, грутка, топлина, исип налик на уртикарија, обезбојување, воспаление, вкочанетост, едем/оток, чувство на топлина, топлина на допир	Ретки
<i>Психијатриски нарушувања</i>	
Раздражливост	Чести
Плачење, несоница, нарушување на спиењето	Невообичаени

Здрави лица на возраст од 12 месеци до 12 години (2 дози примени на растојание ≥ 3 месеци)

Биле пријавени следните сериозни несакани дејства што биле привремено поврзани со вакцинацијата кај лица на возраст од 12 месеци до 12 години на кои им била дадена вакцината против варицела (жива) (Ока/Merck сој): дијареја, напади на треска, температура, постинфекциски артритис, повраќање.

Стапките на системските клинички несакани дејства по втората доза од VARIVAX биле генерално слични на, или пониски од тие што биле забележани со првата доза. Стапките на реакциите на местото на инјектирање (воглавно еритем и оток) биле повисоки по втората доза (видете го делот 5.1 за опис на студијата).

Здрави лица на возраст од 13 години и постари (поекето примале 2 дози на растојание од 4 до 8 недели)



Причинско-последична поврзаност помеѓу лекот и несаканите дејства на лекот не била оценувана кај лица на возраст од 13 години и постари со исклучок на сериозните несакани дејства.

Сепак, низ клиничките студии (1 648 субјекти) следните дејства беа привремено поврзани со вакцинацијата:

Несакани дејства	Зачестеност
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	
исип налик на варичела (генерализирани средни 5 лезии)	Чести
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на апликација</i>	
температура $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ перорално, еритем на местото на инјектирање, ранливост и оток	Многу чести
исип на местото на инјектирање, пруритус и исип налик на варичела (средни 2 лезии на местото на инјектирање)	Чести
ехимоза на местото на инјектирање, хематом, индурација, здрвеност и топлина	Невообичаени
хиперпигментација, вкочанетост	Ретки

Постмаркетиншки надзор

Следните несакани дејства биле спонтано пријавени во привремена поврзаност со VARIVAX во текот на постмаркетиншката употреба во светски рамки:

Несакани дејства ⁺
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>
апластична анемија, тромбоцитопенија (вклучувајќи идиопатска тромбоцитопенична пурпура (ITP)), лимфаденопатија
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>
цереброваскуларна незгода, фебрилни и нефебрилни конвулзии, Guillain-Barré синдром, трансверзен миелитис, Белова парализа, атаксија*, вртоглавица/зашеметеност, парестезија, синкопа
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>
Пневмонитис
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>
Stevens-Johnson синдром, еритема мултиформе, Henoch-Schönlein пурпура, секундарни бактериски инфекции на кожата и меките ткива, вклучувајќи целулитис
<i>Инфекции и инфестации</i>
енцефалитис* [†] , фарингитис, пневмонија*, варичела (сој на вакцината), херпес зостер* [†] , асептичен менингитис [†]
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на апликација</i>
Надразнетост
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>
анафилакса (вклучувајќи анафилактичен шок) и поврзани појави како што се ангионевротичен едем, фацијален едем и периферен едем, анафилакса кај лица со или без алергиска историја
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>
гадење, повраќање

⁺ Бидејќи овие дејства се пријавени на доброволна основа од популација со неодреден број, не е секогаш возможно со сигурност да се процени нивната зачестеност или да се утврди причинска

поврзаност со вакциналната изложеност. Последователно на тоа, зачестеноста на овие несакани дејства е квалификувана како „непознато“.

* Овие селектирани несакани дејства што се пријавени со вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) се исто така последица на инфекција со варицела од див тип. Нема индикација за зголемен ризик од овие несакани дејства по вакцинацијата во споредба со болест од див тип од активни постмаркетиншки надзорни студии или пасивно пријавување од постмаркетиншки надзор (видете го делот 5.1).

* Видете го делот в.

Случаите на исип по вакцинацијата во кои бил изолиран сојот Oka/Merck биле генерално слаби (видете го делот 5.1).

в. Опис на селектирни несакани реакции

Случаи на херпес зостер во клинички студии

Во клиничките студии биле пријавени 12 случаи на херпес зостер кај 9 543 вакцинирани лица на возраст од 12 месеци до 12 години во текот на 84 414 лица-години од контрола. Тоа резултирало со пресметана инциденца од најмалку 14 случаи на 100 000 лица-години, во споредба со 77 случаи на 100 000 лица-години по инфекција со варицела од див тип. Кај 1 652 вакцинирани лица на возраст од 13 години и постари, биле пријавени 2 случаи на херпес зостер. Сите 14 случаи биле слаби и не биле пријавени секвели.

Во друга клиничка студија кај лица на возраст од 12 месеци до 12 години, имало 2 случаи на херпес зостер пријавени во групата што примала една доза од вакцината, а не биле пријавени случаи во групата со две дози. Субјектите биле следени во период од 10 години по вакцинацијата.

Податоците од активен надзор кај деца што биле вакцинирани со вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) и следени во период од 14 години по вакцинацијата не покажале пораст во зачестеноста на херпес зостер во споредба со децата со претходна варицела од див тип во текот на периодот пред употреба на вакцините. Сепак, долгорочниот ефект на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) врз инциденцата на херпес зостер моментално е непознат (видете го делот 5.1).

Компликации поврзани со варицела

Компликациите со варицела од сојот на вакцината, вклучувајќи херпес зостер и дисеминирана болест како што се асептичен менингитис и енцефалитис, биле пријавени кај имунокомпромитирани и имунокомпетентни лица.

Пренесување

Врз основа на пријави на изолирани случаи од постмаркетиншко пратење, вирусот на вакцината ретко може да се пренесе на лица кои биле во контакт со вакцинираните кои развиле или не развиле исип налик на варицела (видете го делот 4.4).

Истовремена употреба на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) со други педијатриски вакцини

Кога вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) била дадена истовремено со вакцината против сипаници, заушки, рубеола (М-М-Р II) на индивидуи на возраст од 12 до 23 месеци, била пријавена температура ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$; перорален еквивалент, денови 0 до 42 по вакцинацијата) со стапка од 26-40% (видете го делот 4.5).

г. Други посебни популации

Имунокомпромитирани лица (видете го делот 4.3)



Постмаркетиншки бил пријавен некротизирачки ретинитис кај имунокомпромитирани лица.

Постари лица

Искуството од клиничките испитувања не идентификувало разлики во безбедносниот профил помеѓу постари лица (лица на возраст ≥ 65 години) и помлади субјекти.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Многу е важно да се пријават сомнителните несакани реакции по ставањето на лекот во промет. Тоа овозможува континуиран надзор на односот помеѓу користа и ризикот од лекот. Од здравствените лица се очекува да ги пријават сомнителните несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Била пријавена случајна апликација на повеќе од препорачаната доза од вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) (била инјектирана поголема доза од препорачаната, биле дадени повеќе од една инјекција или интервалот помеѓу инјектирањата бил пократок од препорачаниот). Од овие случаи, биле пријавени следните несакани дејства: црвенило на местото на инјектирање, ранливост, воспаление; надразнетост; гастроинтестинални проблеми (на пр. хематемеза, фекална емеза, гастроентеритис со повраќање и дијареа); кашлица и вирусна инфекција. Ниту еден од овие случаи немал долгорочни секвели.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: вакцини против вируси - вируси на варицела, АТС код: J07BK01

Евалуација на клиничката ефикасност

Ефикасност кај лица на возраст под 12 месеци

Клиничката ефикасност не била евалуирана кога вакцинацијата била започната на возраст под 12 месеци.

Режим со една доза кај здрави лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Во комбинирани клинички испитувања со употреба на претходни формулации на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) во дози со опсег од приближно 1 000 до 17.000 PFU, мнозинството од субјекти што ја примиле вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) и биле изложени на вирусот од див тип биле или целосно заштитени од овчи сипаници или развиле послаба форма на болеста.

Особено, заштитната ефикасност на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) што започнува 42 дена по вакцинацијата била евалуирана на три различни начини:

- 1) преку двојно слепо, плацебо-контролирано испитување во период од 2 години (N=956; ефикасност од 95 до 100%; формулација што содржи 17 430 PFU);
 - 2) преку оценка на заштитата од болеста по домашна изложеност во период од 7 до 9 години од опсервацијата (N=259; ефикасност од 81 до 88%; формулација што содржи 1000-9000 PFU);
- и



- 3) преку споредување на стапките на овчи сипаници во период од 7 до 9 години кај вакцинираните лица наспроти историските контролни податоци во период од 1972 до 1978 год. (N=5404; ефикасност од 83 до 94%; формулација што содржи 1000-9000 PFU).

Во група од 9202 индивидуи на возраст од 12 месеци до 12 години кои примиле доза од вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој), биле забележани 1149 случаи на инфекција (што се појавиле повеќе од 6 недели по вакцинацијата) во текот на периодот на контрола до 13 години. Од тие 1149 случаи, 20 (1,7%) биле класифицирани како тешки (број на лезии ≥ 300 , перорална телесна температура $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Горенаведените податоци, во споредба со соодносот од 36% на тешки случаи забележани по инфекцијата со вирусот од див тип во историските контроли на невакцинирани, одговараат на релативното намалување од 95% во соодносот на тешки случаи забележани кај вакцинираните лица кои добиле инфекција по вакцинацијата.

Профилактиката на варицела преку вакцинација до 3 дена по изложеноста била истражувана во две мали контролни испитувања. Првата студија покажала дека ниту едно од 17-те деца не развило варицела по домашната изложеност во споредба со 19 од 19 невакцинирани контакти. Во второ плацебо-контролирано испитување на профилактика по изложеност, едно од 10 деца во групата со вакцина наспроти 12 од 13 во групата со плацебо развило варицела. Во неконтролирано испитување во болничка средина, 148 пациенти, од кои 35 биле имунокомпромитирани, примиле доза од вакцината против варицела 1 до 3 дена по изложеноста и ниту еден не развил варицела.

Објавените податоци за превенција на варицелата 4 до 5 дена по изложеноста се ограничени. Во двојно слепо испитување, 26 подложни деца што биле браќа и сестри со активна варицела биле рандомизирани на плацебо или вакцина против варицела. Во групата со вакцина против варицела, 4 од 13 деца (30,8%) развиле варицела, од кои 3 деца биле вакцинирани на деновите 4 до 5. Сепак, болеста била слаба (1, 2 и 50 лезии). Наспроти тоа, 12 од 13 деца (92,3%) во групата со плацебо развиле типична варицела (60 до 600 лезии). Според тоа, вакцинацијата 4 до 5 дена по изложеноста на варицела може да го модифицира текот на кои било секундарни случаи на варицела.

Режим со две дози кај здрави лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Во студија во која се споредувале 1 доза (N=1114) и 2 дози (N=1102) дадени на растојание од 3 месеци, проценетата ефикасност против сите тешки состојби на заболувањето од варицела во периодот на опсервација од 10 години била 94% за 1 доза и 98% за 2 дози ($p < 0,001$). Кумулативната стапка на варицела во текот на периодот на опсервација од 10 години била 7,5% по 1 доза и 2,2% по 2 дози. Повеќето случаи на варицела пријавени кај примателите на 1 доза или 2 дози биле слаби.

Режим со две дози кај здрави лица на возраст од 13 години и постари

Заштитната ефикасност по две дози дадени на растојание од 4 или 8 недели кај лица на возраст од 13 години или постари била евалуирана врз основа на домашната изложеност во период од 6 до 7 години по вакцинацијата. Стапката на клиничка ефикасност имала опсег од приближно 80 до 100%.

Имуногеничност на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој)

Режим со една доза кај лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Клиничките студии утврдиле дека имуногеничността на формулацијата стабилна во фрижидер е слична на имуногеничността на претходните формулации што биле евалуирани за ефикасност.

Титарот ≥ 5 gpELISA единици/mL (gpELISA е високо осетлива анализа што не е комерцијално достапна) на 6 недели по вакцинацијата се покажал како приближна корелација на клиничката заштита. Сепак, не е познато дали титар од $\geq 0,6$ gpELISA единици/mL е во корелација со долгорочна заштита.



Хуморален имунолошки одговор кај лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Сероконверзија (врз основа на пресек на анализа што генерално одговара на $\geq 0,6$ gpELISA единици/mL) била забележана кај 98% од 9610 осетливи индивидуи на возраст од 12 месеци до 12 години кои примале дози во опсег од 1000 до 50 000 PFU. Титарот на антитела на варицела ≥ 5 gpELISA единици/mL бил поттикнат кај приближно 83% од тие лица.

Кај индивидуи на возраст од 12 до 23 месеци, апликацијата на VARIVAX од фрижидер (8000 PFU/доза или 25 000 PFU/доза) поттикнала титар на антитела на варицела ≥ 5 gpELISA единици/mL на 6 недели по вакцинацијата, кај 93% од вакцинираните индивидуи.

Хуморален имунолошки одговор кај лица на возраст од 13 години и постари

Кај 934 индивидуи на возраст од 13 години и постари, неколку клинички испитувања со вакцината против варицела (жива) (Ока/Merck сој) во дози со опсег од приближно 900 до 17 000 PFU, покажале стапка на сероконверзија (титар на антитела на варицела $\geq 0,6$ gpELISA единици/mL) по 1 доза од вакцината во опсег од 73 до 100%. Соодносот на субјекти со титар на антитела ≥ 5 gpELISA единици/mL имал опсег од 22 до 80%.

По 2 дози од вакцината (601 субјект) кај дози со опсег од приближно 900 до 9000 PFU, стапката на сероконверзија имала опсег од 97 до 100%, а соодносот на субјекти со титар на антитела ≥ 5 gpELISA единици/mL имал опсег од 76 до 98%.

Нема податоци за имунолошките одговори на VARIVAX кај лицата серонегативни на вирусот на варицела-зостер (VZV) на возраст ≥ 65 години.

Хуморален имунитет според начинот на аплицирање

Споредбената студија кај 752 субјекти кои примале VARIVAX интрамускулно или субкутано покажала сличен профил на имуногеничност и кај двата начина на аплицирање.

Режим со две дози кај здрави лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Во повеќецентрична студија, здрави деца на возраст од 12 месеци до 12 години примале 1 доза од VARIVAX или 2 дози аплицирани на растојание од 3 месеци. Резултатите од имуногеничноста се прикажани во следната табела.

	VARIVAX Режим со 1 доза (N = 1114)	VARIVAX Режим со 2 дози (N = 1102)	
	6 недели по вакцинацијата	6 недели по дозата 1	6 недели по дозата 2
Стапка на сероконверзија	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Процент со VZV титар на антитела ≥ 5 gpELISA единици/mL (стапка на серозаштита)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Геометриски среден титар (gpELISA единици/mL)	12,0	12,8	141,5



Резултатите од оваа студија и други студии во кои втората доза од вакцината била аплицирана 3 до 6 години по почетната доза покажуваат значително засилување на одговорот на антитела за VZV со втората доза. Нивоата на антитела за VZV по 2 дози дадени на растојание од 3 до 6 години се споредливи со тие што се добиени кога 2 дози се дадени на растојание од 3 месеци. Стапките на сероконверзија биле приближно 100% по првата доза и 100% по втората доза. Стапките на серозаштита на вакцината (≥ 5 gpELISA единици/mL) биле приближно 85% по првата и 100% по втората доза, а геометрискиот среден титар (GMT) се покачил во просек за приближно 10 пати по втората доза (за безбедноста видете го делот 4.8).

Режим со две дози кај здрави лица на возраст од 9 до 12 месеци во времето на првата доза
Била спроведена клиничка студија со комбинирана вакцина против мали сипаници, заушки, рубеола и варицела (Oka/Merck) (MMRV) аплицирана во распоред од 2 дози, со што дозите биле дадени на растојание од 3 месеци кај 1620 здрави субјекти на возраст од 9 до 12 месеци во времето на првата доза.

Безбедносниот профил по дозата 1 и 2 бил генерално споредлив за сите групи по возраст.

Во поставеност на целосна анализа (вакцинирани субјекти без оглед на нивниот титар на антитела на основната линија), биле извлечени стапки на серозаштита од 100% за варицела по дозата 2, без оглед на возраста на вакцинираното лице при првата доза.

Стапките на серозаштита и геометрискиот среден титар (GMT) на варицела за поставеноста на целосна анализа се обезбедени во следната табела.

	MMRV вакцина Доза 1 на 9 месеци / Доза 2 на 12 месеци (N = 527)		MMRV вакцина Доза 1 на 11 месеци / Доза 2 на 14 месеци (N = 480)		MMRV вакцина Доза 1 на 12 месеци / Доза 2 на 15 месеци (N = 466)	
	6 недели по дозата 1	6 недели по дозата 2	6 недели по дозата 1	6 недели по дозата 2	6 недели по дозата 1	6 недели по дозата 2
Стапка на серозаштита од варицела [95% CI] (титар ≥ 5 gpELISA единици/mL)	93,1% [90,6; 95,1]	100% [99,3; 100]	97,0% [95,1; 98,4]	100% [99,2; 100]	96,5% [94,4; 98,0]	100% [99,2; 100]
Геометриски среден титар [95% CI] (gpELISA единици/mL)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Времетраење на имунолошкиот одговор

Режим со една доза кај лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Кај тие клинички студии што вклучувале здрави лица на возраст од 12 месеци до 12 години кои биле долгорочно следени по вакцинацијата со една доза, биле присутни детектирачки антитела за варицела (gpELISA $\geq 0,6$ единици/mL) кај 99,1% (3092/3120) на 1 година, 99,4% (1382/1391) на 2 години, 98,7% (1032/1046) на 3 години, 99,3% (997/1004) на 4 години, 99,2% (727/733) на 5 години и 100% (432/432) на 6 години по вакцинацијата.

Режим со две дози кај лица на возраст од 12 месеци до 12 години

Во период од 9 години од контрола, GMT и процентот на субјекти со титар на антитела на VZV ≥ 5 gpELISA единици/mL кај примателите на 2 дози биле повисоки од тие кај примателите на 1 доза во првата година од контрола и биле споредливи во текот на целиот период на контрола.



Кумулативната стапка на постојаноста на антитела за VZV кај двата режима останала многу висока во 9 година (99,0% за групата со 1 доза и 98,8% за групата со 2 дози).

Лица на возраст од 13 години и постари

Во клиничките студии што вклучувале здрави лица на возраст од 13 години и постари кои примале 2 дози од вакцината, биле присутни детектирачки антитела за варицела (gpELISA $\geq 0,6$ единици/mL) кај 97,9% (568/580) на 1 година, 97,1% (34/35) на 2 години, 100% (144/144) на 3 години, 97,0% (98/101) на 4 години, 97,5% (78/80) на 5 години и 100% (45/45) на 6 години по вакцинацијата.

Било забележано зголемување на нивоата на антитела кај вакцинираните лица по изложеност на варицела од див тип, што може да биде причина за очигледното долгорочно опстојување на нивоата на антитела по вакцинацијата во овие студии. Времетраењето на имунолошкиот одговор по аплицирањето на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) во отсуство на зголемување од див тип е непознато (видете го делот 4.2).

Била покажана имунолошка меморија преку аплицирање на бустер доза од вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој) 4 до 6 години по првата вакцинација кај 419 лица кои биле на возраст од 1 до 17 години во времето на првата инјекција. GMT пред бустер дозата бил 25,7 gpELISA единици/mL и се зголемил на 143,6 gpELISA единици/mL приближно 7-10 дена по бустер дозата.

Ефективност на вакцината против варицела (жива) (Oka/Merck сој)

Опсервациски студии за долгорочната ефективност на VARIVAX

Податоците за надзор од две опсервациски студии за ефективност во САД потврдиле дека широко распространетата вакцинација против варицела го намалува ризикот од варицела за приближно 90%. Понатаму, намалениот ризик од варицела бил задржан на популациското ниво во период од најмалку 15 години како кај вакцинираните така и кај невакцинираните лица. Податоците исто така укажуваат дека вакцинацијата против варицела може да го намали ризикот од херпес зостер кај вакцинираните лица.

Во првата студија, долгорочна студија на потенцијална група, приближно 7600 деца вакцинирани во 1995 година со вакцина против варицела во нивната втора година од животот, биле активно следени во период од 14 години со цел да се процени појавата на варицела и херпес зостер. До крајот на студијата во 2009 година, за 38% од децата во студијата е познато дека примиле втора доза од вакцината против варицела. Важно е да се спомне дека во 2006 година во САД била препорачана втора доза од вакцината против варицела. Во текот на целиот период на контрола, инциденцата на варицела била приближно 10 пати пониска помеѓу вакцинираните отколку помеѓу децата на иста возраст во периодот пред употреба на вакцините (проценетата ефективност на вакцината во периодот на студијата била помеѓу 73% и 90%). Во поглед на херпес зостер, имало помалку случаи на херпес зостер помеѓу вакцинираните против варицела во текот на контролниот период отколку што се очекувало од стапките кај деца на иста возраст со претходна варицела од див тип во периодот пред употреба на вакцините (релативен ризик = 0,61; 95% CI 0,43 - 0,89). Ненадејните случаи на варицела и зостер вообичаено биле слаби.

Во втора долгорочна студија на надзор, пет истражувања со напречен пресек за инциденца на варицела, секое од случаен примерок од приближно 8000 деца и адолесценти на возраст од 5 до 19 години, биле спроведени во период од 15 години, од 1995 (пред употреба на вакцините) до 2009 година. Резултатите покажале постепено опаѓање на стапките на варицела за севкупно 90% до 95% (приближно 10 до 20 пати) од 1995 до 2009 година во сите возрастни групи, како кај вакцинираните така и кај невакцинираните деца и адолесценти. Дополнително на тоа, било забележано



намалување за приближно 90% (приближно 10 пати) во стапките на хоспитализација поради варицела во сите возрастни групи.

Истовремено аплицирање

Во двојно слепа студија контролирана со активен компаратор (Протокол V114-029), 1720 здрави доенчиња биле рандомизирани да примаат Vaxneuvance (15-валентна PCV) или 13-валентна PCV. Доенчињата исто така примале стандардни педијатриски вакцини, вклучувајќи ја и VARIVAX, која била аплицирана истовремено со пневмококната конјугирана вакцина на возраст од 12 до 15 месеци.

5.2 Фармакокинетски својства

Не е потребна евалуација на фармакокинетските својства за вакцини.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Традиционални претклинички студии за безбедноста не биле спроведени, но не постојат претклинички прашања од интерес што се сметаат за релевантни за клиничката безбедност освен податоците вклучени во други делови на Збирниот извештај за особините на лекот (СмПЦ).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Прашок:

сахароза
хидролизиран желатин
уреа
натриум хлорид
мононатриум L-глутамат
анхидриден динатриум фосфат
калиум дихидроген фосфат
калиум хлорид

За информации во врска со остатоци од супстанции што се во траги, видете ги деловите 2, 4.3 и 4.4.

Растворувач:

Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Вакцината не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на траење

2 години.

По реконституцијата, вакцината треба веднаш да се употреби. Сепак, стабилноста при употреба била демонстрирана во период од 30 минути на температура помеѓу $+20^{\circ}\text{C}$ и $+25^{\circ}\text{C}$.

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување



Да се чува и транспортира во фрижидер (2°C - 8°C). Чувајте ја вијалата во надворешното картонско пакување за да се заштити од светлина.

Да не се замрзнува.

За условите за чување по реконституцијата на лекот, видете го делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на садот

Вијала

Прашок во вијала од 3 mL (стакло од тип I) со затворац (бутилна гума) и капаче што се отстранува (алуминиумско).

Претходно наполнет шприц

Растворувач во претходно наполнет шприц од 1 mL (стакло од тип I) со клип-затворац (хлоробутилна гума) и капаче на врвот (стирен-бутадиенска гума), со 2 одделни игли во блистер пакување.

Пакување од една доза.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Пред реконституцијата, вијалата содржи бел до светло жолт прашок, а претходно наполнетиот шприц содржи бистар, безбоен течен растворувач. Реконституираната вакцина е бистра, безбојна до бледо жолта течност.

Избегнувајте контакт со средства за дезинфекција.

За да ја реконституирате вакцината, употребете го единствено растворувачот што е снабден во претходно наполнетиот шприц.

Многу е важно да употребите посебен стерилен шприц и игла за секој пациент за да се спречи пренесување на инфективни агенси од едно лице на друго.

Една игла треба да се користи за реконституција, а одделна, нова игла за инјектирање.

Упатства за подготовка на вакцината

За да ја прикачите иглата, треба цврсто да ја поставите на врвот од шприцот и да ја прицврстите со вртење за четвртина од еден круг (90°).

Инјектирајте ја целата содржина од претходно наполнетиот шприц во вијалата што го содржи прашокот. Нежно протресете за темелно да се измеша.

Реконституираната вакцина треба визуелно да се провери за присуство на страни честички и/или варијација на физичкиот изглед. Вакцината не смее да се употреби ако се забележат какви било честички или ако на изглед не е бистра, безбојна до бледо жолта течност по реконституцијата.

Се препорачува вакцината да се аплицира веднаш по реконституцијата за да се минимизира губење на јачината. Исфрлете ја, доколку реконституираната вакцина не се употреби во рок од 30 минути.

Да не се замрзнува реконституираната вакцина.



Извлечете ја целата содржина од вијалата во шприцот, променете ја иглата и инјектирајте ја вакцината субкутано или интрамускулно.

Секој неупотребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Мерк Шарп & Дохмe ИДЕА ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје
ул. Филип Втори Македонски бр.3, Соравиа Центар 3ти кат, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија
тел.3217 268

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2232/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

19.06.2023

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2025

