

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190187
Разрешение №	B6/MKMB-60567
Одобрение №	13-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВАРИВАКС прах и разтворител за инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу варицела (жива)

VARIVAX powder and solvent for suspension for injection in a pre-filled syringe
Varicella vaccine (live)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне една доза (0,5 ml) съдържа:

Вирус на варицела* Ока/Merck щам (жив, атенюиран) ≥ 1350 PFU**

* Произведен върху човешки диплоидни клетки (MRC-5)

** PFU = плакообразуващи единици

Тази ваксина може да съдържа следи от неомицин (вж. точки 4.3 и 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия.

Бял до почти бял прах и бистър, безцветен течен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ВАРИВАКС е показан за имунизирание срещу варицела при лица на възраст от 12 месеца (вж. точки 4.2 и 5.1).

ВАРИВАКС може да се прилага при кърмачета на възраст от 9 месеца при специални обстоятелства, в съответствие с националния имунизационен календар или в случаи на епидемия (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

ВАРИВАКС може да се прилага и при податливи на заразяване лица, които са изложени на варицела вирус. Имунизация в рамките на 3 дни от излагането може да предотврати клинично проявена инфекция или да промени хода на инфекцията. Освен това има ограничени данни, които показват, че имунизацията до 5 дни след излагането може да промени хода на инфекцията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ВАРИВАКС трябва да се прилага в съответствие с официалните препоръки.



Лица на възраст под 9 месеца

ВАРИВАКС не трябва да се прилага при лица на възраст под 9 месеца.

Лица на възраст от 9 месеца

Лицата трябва да получат две дози ВАРИВАКС, за да се осигури оптимална защита срещу варицела (вж. точка 5.1).

- Лица на възраст от 9 до 12 месеца
В случай, че имунизацията започва на възраст между 9 и 12 месеца е необходима втора доза, която трябва да се приложи след минимален интервал от 3 месеца (вж. точка 5.1).
- Лица на възраст от 12 месеца до 12 години
При лица на възраст от 12 месеца до 12 години между първата и втората доза трябва да има интервал от поне един месец (вж. точка 5.1).

Забележка: приложимите официални препоръки могат да варират в зависимост от необходимостта от една или две дози и интервала между дозите на ваксини, съдържащи варицела.

Лица на възраст от 12 месеца до 12 години с асимптоматична HIV инфекция [CDC Class 1] със специфичен за възрастта CD4 + Т-лимфоцитен процент $\geq 25\%$ трябва да получат две дози, с интервал от 12 седмици между тях.

- Лица на възраст от 13 години и по-големи
Лица на възраст от 13 години и по-големи трябва да получат две дози с интервал от 4-8 седмици между тях. Ако интервалът между дозите надвишава 8 седмици, втората доза трябва да се приложи възможно най-скоро (вж. точка 5.1).

Има налични данни за ефикасност на защитата за период до 9 години след имунизацията (вж. точка 5.1). Въпреки това, необходимостта от бустерни дози все още не е определена.

В случай, че ВАРИВАКС трябва да се приложи на серонегативни пациенти преди период на планирана или възможна бъдеща имunosупресия (такива, които очакват трансплантация на органи и които са в ремисия от злокачествено заболяване), времето на имунизацията трябва да бъде съобразено с интервала след втората доза, преди очакваната максимална защита (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Липсват данни за ефикасност на защитата или имунен отговор към ВАРИВАКС при серонегативни лица на възраст над 65 години.

Начин на приложение

Ваксината се инжектира интрамускулно (i.m.) или подкожно (s.c.).

Предпочитаните места за инжектиране са предно-латералната област на бедрото при по-малки деца и областта на делтоидния мускул при по-големи деца, юноши и възрастни.

Ваксината трябва да се прилага подкожно при пациенти с тромбоцитопения или друго нарушение на коагулацията.

ДА НЕ СЕ ИНЖЕКТИРА ВЪТРЕСЪДОВО.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди манипулация или прилагане на продукта. Вижте точка 6.6.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към всяка ваксина срещу варицела, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6, или неомицин (който може да бъде в остатъчни следи, вж. точки 2 и 4.4).
- Кръвни дискразии, левкемия, лимфоми от всякакъв тип или други злокачествени неоплазми, засягащи хематологичната и лимфната системи.
- Лица на имunosупресивна терапия (включително високи дози кортикостероиди) (вж. точка 4.8).
- Тежък хуморален или клетъчен (първичен или придобит) имуноен дефицит, например тежка комбинирана имунна недостатъчност, агамаглобулинемия и СПИН или симптоматична HIV инфекция, или специфичен за възрастта CD4 + Т-лимфоцитен процент при деца на възраст под 12 месеца: CD4 + < 25 %; деца на възраст между 12–35 месеца: CD4 + < 20 %; деца на възраст между 36–59 месеца: CD4 + < 15 % (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Лица с фамилна анамнеза за вродена или наследствена имунна недостатъчност, освен ако не е доказана имунната компетентност на потенциалния реципиент на ваксината.
- Активна нелекувана туберкулоза.
- Всяко заболяване с повишена температура > 38,5°C; въпреки това по-ниски стойности на повишена температура не са противопоказание за ваксиниране.
- Бременност. Освен това трябва да се избягва забременяване 1 месец след ваксинирането (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги следва да се разполага с подходящо медикаментозно лечение и наблюдение в случай на рядка анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Както и при другите ваксини, има вероятност за реакции на свръхчувствителност не само към активното вещество, но и към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или неомицин (който може да бъде в остатъчни следи, вж. точки 2 и 4.3).

Както и при други ваксини, ВАРИВАКС не защитава напълно всички лица от естествено придобита варицела. Клиничните изпитвания оценяват ефикасността само 6 седмици след еднократна доза при здрави лица до 12-годишна възраст или 6 седмици след втората доза при по-възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

Имунизация трябва да се обмисли при пациенти с определени имунни дефицити, когато ползите надвишават рисковете (напр. асимптоматични HIV лица, дефицит на IgG подклас, вродена неутропения, хронично грануломатозно заболяване и други дефицитни заболявания).

При имунокомпрометирани пациенти без противопоказания за тази имунизация (вж. точка 4.3) може да липсва отговор към ваксината, както и при имунокомпетентни лица; поради това, в случай на контакт, някои от тези пациенти могат да се заразят с варицела, въпреки навременното приложение на ваксината. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци на варицела.

Реципиентите на ваксината трябва да избягват употребата на салицилати за период от 6 седмици след ваксиниране (вж. точка 4.5).



Предаване

Рядко може да се появи случай на предаване на варицелния вирус на ваксината (Oka/Merck щам), което да е причина за варицелна инфекция, включително дисеминирано заболяване между ваксинирани лица (които развиват или не развиват подобен на варицела обрив) и контактни, податливи на варицела, както здрави, така и високорискови лица (вж. точка 4.8).

Поради това, реципиентите на ваксината трябва да избягват, винаги когато е възможно, близки контакти с податливи високорискови лица за период до 6 седмици след имунизацията.

В случай, при които контактът с високорискови лица е неизбежен, преди имунизацията, потенциалният риск от предаване на вируса на ваксината трябва да се прецени спрямо риска от придобиване и предаване на вирус от див тип (вж. точка 4.8).

Податливите високорискови лица включват:

- имунокомпрометирани лица (вж. точка 4.3);
- бременни жени без документирана положителна анамнеза за варицела или лабораторни доказателства за прекарана инфекция;
- новородени бебета от майки без документирана положителна анамнеза за варицела или лабораторни доказателства за прекарана инфекция.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза и се счита, че практически не съдържа натрий.

Калий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (39 mg) калий на доза и се счита, че практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ВАРИВАКС не трябва да се смесва с друга ваксина или друг лекарствен продукт в същата спринцовка. Други инжекционни ваксини или други лекарствени продукти трябва да се прилагат като отделни инжекции и на различни места в тялото.

Едновременно приложение с други ваксини

ВАРИВАКС се прилага на малки деца едновременно, но на различно място на инжектиране от комбинираната ваксина срещу морбили, паротит и рubeола, конюгираната ваксина *Haemophilus influenzae* тип b, ваксината срещу хепатит В, ваксината срещу дифтерия/тетанус/цялоклетъчна коклюш ваксина и полиомиелитната перорална ваксина. Липсват доказателства за клинично значима разлика в имунния отговор към някой от антигените, когато се прилагат едновременно с ВАРИВАКС. Ако живата ваксина срещу варицела (Oka/Merck щам) не се прилага едновременно с жива ваксина срещу морбили, паротит и рubeола, трябва да се спазва интервал от 1 месец между прилагането на двете живи вирусни ваксини.

Едновременното приложение на ВАРИВАКС с четиривалентни, петвалентни и шествалентни (дифтерийни, тетанусни и ацелуларни коклюшни [DTaP]) ваксини не е оценено.

Имунизацията трябва да бъде отложена за най-малко 5 месеца след кръвопреливане или трансфузия на плазма и при прилагане на нормален човешки имуноглобулин или варицела зостер имуноглобулин (VZIG).



Прилагането на кръвни продукти, съдържащи антигенов с вирус на варицела зостер, включително VZIG или други имуноглобулинови препарати, в рамките на 1 месец след прилагане на ВАРИВАКС, може да намали имунния отговор към ваксината и по този начин да намали нейната ефикасност при защита. Поради това, прилагането на някои от тези продукти трябва да се избягва до 1 месец след прилагане на ВАРИВАКС, освен ако се прецени, че ваксинирането с ВАРИВАКС е от съществено значение.

Реципиентите на ваксини трябва да избягват употребата на салицилати в продължение на 6 седмици след имунизацията с ВАРИВАКС, тъй като е докладвано за поява на синдром на Рей след употреба на салицилати по време на инфекция с варицела от див тип (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни по отношение на репродуктивността с ВАРИВАКС. ВАРИВАКС не е оценена относно потенциалната ѝ възможност за увреждане на фертилитета.

Бременност

Бременни жени не трябва да бъдат ваксинирани с ВАРИВАКС.

Не са провеждани проучвания с ВАРИВАКС при бременни жени.

Въпреки това, не е установено увреждане на плода, когато ваксините срещу варицела са били прилагани на бременни жени. Не е известно дали ВАРИВАКС може да увреди плода при прилагане на бременни или да повлияе върху репродуктивната способност.

Трябва да се избягва забременяване 1 месец след имунизацията. Жените, които възнамеряват да забременеят, трябва да бъдат посъветвани да отложат бременността.

Кърмене

Поради теоретичния риск от предаване на вирусен щам на ваксината от майката на бебето, ВАРИВАКС обикновено не се препоръчва при кърмещи майки (вж. също точка 4.4). Ваксинирането на експонирани жени с отрицателна анамнеза за варицела или за които се знае, че са серонегативни за варицела, трябва да се оценява индивидуално.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

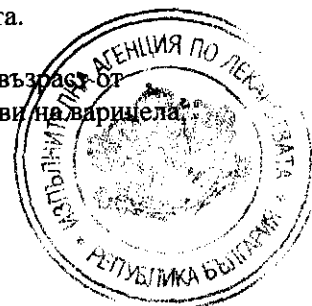
Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

В клинични изпитвания замразени и стабилни в хладилни условия форми на жива ваксина срещу варицела (Ока/Мерск щам) са приложени на приблизително 17 000 здрави участници на възраст ≥ 12 месеца, които са проследени до 42 дни след всяка доза. Липсват прояви на повишен риск от нежелани реакции при употребата на ВАРИВАКС при серопозитивни лица. Профилът на безопасност на ваксината срещу варицела (жива), стабилна в хладилни условия (Ока /Мерск щам), обикновено е сходен на профила на безопасност при по-ранни форми на ваксината.

В двойно сляпо, плацебо контролирано проучване сред 956 здрави участници на възраст от 12 месеца до 14 години, за 914 от които е серологично потвърдено, че са податливи на варицела,



единствените нежелани реакции, които са настъпили със значително по-висока честота при реципиентите на ваксина, отколкото при реципиентите на плацебо, са болка (26,7 % спрямо 18,1 %) и зачервяване (5,7 % спрямо 2,4 %) на мястото на инжектиране, и варицелоподобен обрив извън мястото на инжектиране (2,2 % спрямо 0,2 %).

В клинично изпитване на 752 деца е приложена ВАРИВАКС интрамускулно или подкожно. Общият профил на безопасност при двата начина на приложение е сравним, въпреки че реакциите на мястото на инжектиране са по-редки в групата с i.m. инжектиране (20,9 %) в сравнение с групата със s.c. инжектиране (34,3 %).

В постмаркетингово проучване на жива ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам), проведено за оценка на краткосрочната безопасност (проследяване за период от 30 или 60 дни) при приблизително 86 000 деца на възраст от 12 месеца до 12 години, и при 3 600 лица на възраст 13 години и по-големи, не са съобщени сериозни нежелани реакции, свързани с ваксината.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Клинични проучвания

В клинични проучвания, при които е оценена причинно-следствената връзка (5 185 пациенти), следните нежелани реакции са съобщени във времева връзка с имунизацията:

Нежеланите реакции са подредени по честота, като се използват следните категории: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Здрави лица на възраст от 12 месеца до 12 години (1 доза)

Нежелани реакции	Честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Лимфоаденопатия, лимфоаденит, тромбоцитопения	редки
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Главоболие, сънливост	нечести
Апатия, възбуда, хиперсомния, нарушения на походката, фебрилен гърч, тремор	редки
<i>Нарушения на очите</i>	
Конюнктивит	нечести
Остър конюнктивит, сълзене, оток на клепача, дразнене	редки
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Болка в ухото	редки
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Кашлица, запушване на носа, респираторна конгестия, ринорея	нечести
Синузит, кихане, белодробна конгестия, ринит, хрипове, бронхит, респираторна инфекция, пневмония	редки
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Анорексия	нечести
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Инфекция на горния респираторен тракт	чести
Гастроентерит, отит, отитис медиа, фарингит, варицела, вирусна екзантема, вирусна инфекция	нечести
Инфекция, грипоподобно заболяване	редки



Нежелани реакции	Честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Диария, повръщане	нечести
Коремна болка, гадене, хематохезия, язва на устата	редки
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Обрив, макулопапулозен обрив, варицелоподобен обрив (генерализирано средно 5 лезии)	чести
Контактен дерматит, еритема, сърбеж, уртикария	нечести
Зачервяване, везикула, атопичен дерматит, уртикария, контузия, дерматит, лекарствена ерупция, инфекция на кожата	редки
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Мускулно-скелетна болка, миалгия, скованост	редки
<i>Съдови нарушения</i>	
Екстравазация	редки
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Треска	много чести
Еритема на мястото на инжектиране, обрив, болка/чувствителност/болезненост, подуване и варицелоподобен обрив (средно 2 лезии на мястото на инжектиране)	чести
Астения/умора, екхимоза на мястото на инжектиране, хематом, уплътняване, обрив, безпокойство	нечести
Екзема на мястото на инжектиране, бучка, затопляне, уртикария, обезцветяване, възпаление, скованост, отоци/подуване, усещане за топлина, топлина при допир	редки
<i>Психични нарушения</i>	
Раздразнителност	чести
Плач, безсъние, нарушения на съня	нечести

Здрави лица на възраст от 12 месеца до 12 години (2 дози, приложени с интервал > 3 месеца)

Следните сериозни нежелани реакции, свързани времево с имунизацията, са съобщени при лица на възраст от 12 месеца до 12 години, получили жива ваксина срещу варицела (Ока /Merck щам): диария, фебрилен припадък, треска, постинфекциозен артрит, повръщане.

Честотата на системните клинични нежелани реакции след втора доза ВАРИВАКС обикновено е подобна на или по-ниска от тази, наблюдавана при първата доза. Честотата на реакциите на мястото на инжектиране (предимно еритема и подуване) е по-висока след втората доза (вж. точка 5.1 за описание на проучването).

Здрави лица на възраст 13 и повече години (болинството са получили 2 дози с интервал от 4 до 8 седмици)

Причинно-следствената връзка не е оценена при лица на възраст 13 и повече години, с изключение на сериозни нежелани реакции.

Въпреки това, в клинични проучвания (1 648 участници) следните реакции са времево свързани с имунизацията:

Нежелани реакции	Честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Варицелоподобен обрив (генерализирано средно 5 лезии)	чести



Нежелани реакции	Честота
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Температура $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ измерена орално, еритема на мястото на инжектиране, болезненост и подуване	много чести
Обрив на мястото на инжектиране, сърбеж и варицелоподобен обрив (2 лезии на мястото на инжектиране)	чести
Екхимоза на мястото на инжектиране, хематом, уплътняване, изтръпване и усещане за топлина	нечести
Хиперпигментация, скованост	редки

Постмаркетингово наблюдение

Следните нежелани реакции са съобщени спонтанно във времева връзка с ВАРИВАКС по време на постмаркетинговата употреба в световен мащаб:

Нежелани реакции[†]
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>
Апластична анемия, тромбоцитопения (включително идиопатична тромбоцитопенична пурпура (idiopathic thrombocytopenic purpura, ИТР)), лимфаденопатия
<i>Нарушения на нервната система</i>
Цереброваскуларен инцидент, фебрилни и нефебрилни конвулсии, синдром на Гилен-Баре, трансверзален миелит, парализа на Бел, атаксия*, световъртеж/замайване, парестезия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>
Пневмония
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>
Синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пурпура на Хенох-Шонлайн, вторични бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, включително целулит
<i>Инфекции и инфестации</i>
Енцефалит*‡, фарингит, пневмония*, варицела (ваксинален щам), херпес зостер*‡, асептичен менингит‡
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>
Раздразнение
<i>Нарушения на имунната система</i>
Анафилаксия (включително анафилактичен шок) и свързаните с нея явления като ангионевротичен оток, лицев оток, периферни отоци и анафилаксия при лица със или без алергична анамнеза
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>
Гадене, повръщане

[†] Тъй като тези реакции са съобщени доброволно от неопределена по големина популация, не винаги е възможно да се оцени надеждно тяхната честота или да се установи причинно-следствена връзка с излагането на ваксината. Следователно, честотата на тези нежелани реакции се определя като „С неизвестна честота“.

* Тези избрани нежелани реакции, съобщени по отношение на жива ваксина срещу варицела (Ока/Мерк щам), също са последица от инфекция с варицела от див тип. Няма индикация за повишен риск от тези нежелани реакции след ваксиниране в сравнение със заболяване от див тип, съобщени по време на активни постмаркетингови проучвания или при пасивно постмаркетингово наблюдение (вж. точка 5.1).

‡ Вижте точка в.



Поствакцинационните обриви, при които е изолиран Ока/Merck щам, обикновено са леки (вж. точка 5.1).

в. Описание на избрани нежелани реакции

Случаи на херпес зостер в клинични проучвания

В клинични изпитвания са съобщени 12 случая на херпес зостер при 9 543 ваксинирани участници на възраст от 12 месеца до 12 години при проследяване от 84 414 човекогодина. Това прави изчислена честота от поне 14 случая на 100 000 човекогодина, в сравнение със 77 случая на 100 000 човекогодина след инфекция с див тип варицела. При 1 652 ваксинирани участници на възраст 13 и повече години са съобщени 2 случая на херпес зостер. Всичките 14 случая са леки и не са съобщени последствия.

В друго клинично проучване при лица на възраст от 12 месеца до 12 години, има 2 случая на херпес зостер, съобщени в групата, получила една доза ваксина, и не са съобщени случаи в групата с две дози. Участниците са проследени в продължение на 10 години след ваксиниране.

Данните от активното наблюдение при деца, ваксинирани с жива ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам), и проследени в продължение на 14 години след ваксиниране, не показват увеличаване на честотата на херпес зостер в сравнение с деца с предходна варицела от див тип в периода преди създаване на ваксината. Въпреки това, дългосрочният ефект на живата ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам) върху честотата на херпес зостер понастоящем не е известен (вж. точка 5.1).

Усложнения, свързани с варицела

Усложнения от ваксиналния щам на варицела, включително херпес зостер и дисеминирано заболяване като асептичен менингит и енцефалит, са съобщени при имунокомпрометирани или имунокомпетентни лица.

Предаване

Въз основа на изолирани съобщения от постмаркетингово наблюдение, вирусът на ваксината рядко може да бъде предаден на контактните с ваксинирани лица, които развиват или не развиват варицелоподобен обрив (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба на жива ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам) с други педиатрични ваксини

Когато живата ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам) се прилага едновременно с ваксина срещу морбили, паротит, рубеола (М-М-Р II) на лица на възраст от 12 до 23 месеца, се съобщава за повишена температура ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$; орален еквивалент, между 0 до 42 дни след ваксиниране) с честота 26–40 % (вж. също точка 4.5).

г. Други специални популации

Имунокомпрометирани лица (вж. точка 4.3)

В постмаркетинговата употреба се съобщава за некротизиращ ретинит при приложение върху имунокомпрометирани лица.

Старческа възраст

Опитът от клинични изпитвания не установява разлики в профила на безопасност между участници в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади участници.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съобщава се за случайно прилагане на по-висока от препоръчителната доза жива ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам) (инжектирана е по-голяма доза от препоръчителната, поставена е повече от една инжекция или интервалът между инжекциите е по-кратък от препоръчителния). От тези случаи са съобщени следните нежелани реакции: зачервяване на мястото на инжектиране, болезненост, възпаление; раздразнителност; стомашно-чревни оплаквания (т.е. хематемезис, фекално повръщане, гастроентерит с повръщане и диария); кашлица и вирусна инфекция. В нито един от случаите няма дълготрайни последици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: вирусни ваксини — варицелен вирус
АТС код: J07BK01

Оценка на клиничната ефикасност

Ефикасност при лица на възраст под 12 месеца

Клиничната ефикасност не е оценена при имунизация, започната на възраст по-малко от 12 месеца.

Еднократна доза при здрави лица на възраст от 12 месеца до 12 години

При комбинирани клинични проучвания, използващи по-стари форми на жива ваксина против варицела (Ока/Merck щам), в дози, вариращи от приблизително 1 000 до 17 000 PFU, по-голямата част от пациентите, получили жива ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам) и изложени на вируса от див тип, са или напълно защитени от варицела, или развиват по-лека форма на заболяването.

По-специално, защитната ефикасност на живата ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам), започваща 42 дни след имунизацията, се оценява по три различни начина:

- 1) чрез двойно сляпо, плацебо контролирано изпитване в продължение на 2 години (N = 956; ефикасност 95 до 100 %; лекарствена форма, съдържаща 17 430 PFU);
- 2) чрез оценка на защитата от заболяване след контакт в домашни условия в продължение на 7 до 9 години наблюдение (N = 259; ефикасност 81 до 88 %; лекарствена форма, съдържаща 1 000–9 000 PFU); и
- 3) чрез сравняване на нивата на заболявания от варицела в продължение на 7 до 9 години при ваксинираните спрямо историческите контролни данни от 1972 до 1978 г. (N = 5 404; ефикасност 83 до 94 %; лекарствена форма, съдържаща 1 000–9 000 PFU).

При група от 9 202 лица на възраст от 12 месеца до 12 години, които са получили доза от жива ваксина против варицела (Ока/Merck щам), са наблюдавани 1 149 случая на инфекция (настъпили



повече от 6 седмици след ваксиниране) в продължение на период на проследяване до 13 години. От тези 1 149 случая, 20 (1,7 %) са класифицирани като тежки (брой лезии ≥ 300 , орална телесна температура $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Посочените по-горе данни, сравнени с 36 % от тежките случаи, наблюдавани след инфекция с вирус от див тип в неваксинираните предходни контроли, съответстват на 95 % относително намаляване на дела на тежките случаи, наблюдавани при ваксинираните, които са получили инфекция след ваксиниране.

Профилактиката на варицела чрез имунизация до 3 дни след излагане е изследвана в две малки контролирани изпитвания. Първото проучване показва, че нито едно от 17-те деца не е развило варицела след контакт в домашни условия, в сравнение с 19 от 19 неваксинирани контакта. Във второ плацебо контролирано изпитване за профилактика след излагане, едно от 10 деца във ваксиналната група е развило варицела спрямо 12 от 13 в групата на плацебо. При неконтролирано изпитване в болнична обстановка 148 участници, от които 35 са били имунокомпрометирани, получават доза ваксина срещу варицела от 1 до 3 дни след излагане и нито един не е развило варицела.

Публикуваните данни за профилактика на варицела от 4 до 5 дни след експозицията са ограничени. В двойно сляпо изпитване 26 податливи братя и сестри с активна варицела са рандомизирани за плацебо или варицелна ваксина. В групата с ваксина срещу варицела 4 от 13 деца (30,8 %) развиват варицела, от които 3 деца са ваксинирани на ден 4 до 5. Но заболяването протича леко (1, 2 и 50 лезии). За разлика от тях, 12 от 13 деца (92,3 %) в групата на плацебо развиват типична варицела (60 до 600 лезии). Следователно, имунизацията 4 до 5 дни след излагане на варицела може да промени хода на всички вторични случаи на варицела.

Двукратна доза при здрави лица на възраст от 12 месеца до 12 години

В проучване, сравняващо 1 доза ($N = 1\ 114$) и 2 дози ($N = 1\ 102$), поставени с интервал от 3 месеца, очакваната ефикасност срещу всички тежки реакции към варицела за 10-годишния период на наблюдение е 94 % за 1 доза и 98 % за 2 дози ($p < 0,001$). Кумулативната честота на варицелата през 10-годишния период на наблюдение е 7,5 % след 1 доза и 2,2 % след 2 дози. Повечето случаи на варицела, съобщени при реципиенти на 1 доза или 2 дози, са леки.

Двукратна доза при здрави лица на възраст 13 и повече години

Защитната ефикасност след две дози, поставени с интервал от 4 или 8 седмици при лица на възраст 13 и повече години е оценена въз основа на контакта в домашни условия в продължение на 6 до 7 години след поставяне на ваксината. Степента на клинична ефикасност варира от приблизително 80 до 100 %.

Имуногенност на живата ваксина срещу варицела (Ока/Merck щам)

Еднократна доза при лица на възраст от 12 месеца до 12 години

Клинични проучвания установяват, че имуногенността на стабилната в хладилни условия лекарствена форма е подобна на имуногенността на по-стари лекарствени форми, оценени за ефикасност.

Доказано е, че титър ≥ 5 gpELISA единици/ml (gpELISA е високо чувствителен тест, който не е наличен в търговската мрежа) на 6-та седмица след ваксиниране, приблизително корелира с клиничната защита. Обаче не е известно дали титър $\pm 0,6$ gpELISA единици/ml корелира с дългосрочна защита.

Хуморален имунен отговор при лица на възраст от 12 месеца до 12 години

Сероконверсия (базирана на анализ тест с гранични стойности, която обикновено съответства на $0,6$ gpELISA единици/ml) е наблюдавана при 98 % от 9 610 податливи лица на възраст от 12 месеца



до 12 години, които са получили дози от 1 000 до 50 000 PFU. Титър на антитела на варицела ≥ 5 gpELISA единици/ml се появява при приблизително 83 % от тези лица.

При лица на възраст от 12 до 23 месеца, прилагането на охладена ВАРИВАКС (8 000 PFU/доза или 25 000 PFU/доза) индуцира титри на антитела на варицела ≥ 5 gpELISA единици/ml 6 седмици след имунизация, при 93 % от ваксинираните лица.

Хуморален имуен отговор при лица на възраст 13 и повече години

Няколко клинични проучвания с жива ваксина срещу варицела (Ока/Merck шам) в дози, вариращи от приблизително 900 до 17 000 PFU, проведени сред 934 участници на 13 и повече години, показват процент на сероконверсия (титър на антитела на варицела $\geq 0,6$ gpELISA единици/ml) след 1 доза ваксина, варираща от 73 до 100 %. Процентът на лицата с титри на антитяло ≥ 5 gpELISA единици/ml варира от 22 до 80 %.

След 2 приложения на ваксина (601 лица) в дози, вариращи от приблизително 900 до 9000 PFU, процентът на сероконверсия варира от 97 до 100 %, а процентът на лицата с титри на антитяло ≥ 5 gpELISA единици/ml варира от 76 до 98 %.

Няма данни за имунни реакции към ВАРИВАКС при вирус на варицела-зостер (VZV) — серонегативни лица на възраст ≥ 65 години.

Хуморален имунитет според начина на приложение

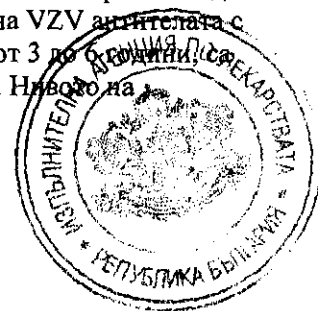
Сравнително проучване при 752 участници, на които е поставена ВАРИВАКС, било интрамускулно или подкожно, показва сходен профил на имуногенност и при двата начина на приложение.

Двукратна доза при здрави лица на възраст от 12 месеца до 12 години

В многоцентрово проучване здрави деца на възраст от 12 месеца до 12 години са получили 1 доза ВАРИВАКС или 2 дози, приложени с интервал от 3 месеца. Резултатите от имуногенността са показани в следващата таблица.

	ВАРИВАКС	ВАРИВАКС	
	Еднократна доза (N = 1 114)	Двукратна доза (N = 1 102)	
	6 седмици след имунизация	6 седмици след доза 1	6 седмици след доза 2
Ниво на сероконверсия	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Процент с титър на VZV антитела ≥ 5 gpELISA единици/ml (ниво на серопротекция)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Средно геометрични титри (gpELISA единици/ml)	12,0	12,8	141,5

Резултатите от това проучване и други проучвания, в които втора доза ваксина се прилага 3 до 6 години след първата доза, показват значително повишаване на отговора на VZV антителата с втората доза. Нивата на VZV антитела след 2 дози, приложени в интервал от 3 до 6 години, са сравними с тези, получени при прилагане на 2 дози в интервал от 3 месеца. Нивото на



сероконверсия е приблизително 100 % след първата доза и 100 % след втората доза. Нивото на серопротекция на ваксината (≥ 5 gpELISA единици/ml) е приблизително 85 % след първата и 100 % след втората доза, а средният геометричен титър (GMT) се повишава средно приблизително 10 пъти след втората доза (за безопасността вж. точка 4.8).

Двукратна доза при здрави лица на възраст от 9 до 12 месеца по време на първоначалната доза

Проведено е клинично проучване с комбинирана ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела (Oka/Merck) (MMRV), приложена по схема с 2 дози, като дозите са дадени през три месеца при 1 620 здрави лица, които са на възраст от 9 до 12 месеца по време на първоначалната доза.

Профилът на безопасност след прилагане на доза 1 и 2 обикновено е сравним за всички възрастови групи.

Пълният анализ (ваксинирани лица, независимо от техния изходен титър на антитела) показва, че нивата на серопротекция се повишават до 100 % след прилагане на доза 2, независимо от възрастта на ваксинирания при първата доза.

Нивата на серопротекция и средно геометричните титри (GMTs) на варицела при пълен анализ са дадени в следващата таблица.

	MMRV ваксина Доза 1 на 9 месеца/ Доза 2 на 12 месеца (N = 527)		MMRV ваксина Доза 1 на 11 месеца/ Доза 2 на 14 месеца (N = 480)		MMRV ваксина Доза 1 на 12 месеца / Доза 2 на 15 месеца (N = 466)	
	6 седмици след доза 1	6 седмици след доза 2	6 седмици след доза 1	6 седмици след доза 2	6 седмици след доза 1	6 седмици след доза 2
Ниво на серопротекция към варицела [95 % CI] (титър ≥ 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]
Средно геометрични титри [95 % CI] (gpELISA единици/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Устойчивост на имунния отговор

Еднократна доза при лица на възраст от 12 месеца до 12 години

В тези клинични проучвания, включващи здрави участници на възраст от 12 месеца до 12 години, проследявани дълго време след имунизация с еднократна доза, откриваемите антитела от варицела (gpELISA $\geq 0,6$ единици/ml) са налични в 99,1 % (3 092/3 120) на 1-вата година, 99,4 % (1 382/1 391) на 2-рата година, 98,7 % (1 032/1 046) на 3-та година, 99,3 % (997/1 004) на 4-та година, 99,2 % (727/733) на 5-та година и 100 % (432/432) на 6-та година след имунизация.

Двукратна доза при лица на възраст от 12 месеца до 12 години

В продължение на 9 годишно проследяване, GMTs и процентът на лицата с титри на антитела ≥ 5 gpELISA единици/ml при получените 2 дози са по-високи от тези при получената първа доза през първата година от периода на проследяването и са сравними по време на целия период на



проследяване. Кумулативната честота на персистиране на VZV антитела и при двете схеми остава много висока на 9-та година (99,0 % за групата с 1 доза и 98,8 % за групата с 2 дози).

Лица на възраст 13 години и по-големи

В клинични проучвания, включващи здрави участници на възраст 13 години и по-големи, които са получили 2 дози ваксина, откриваемите антитела от варицела (gpELISA \geq 0,6 единици/ml) са налични в 97,9 % (568/580) на 1-вата година, 97,1 % (34/35) на 2-рата година, 100 % (144/144) на 3-та година, 97,0 % (98/101) на 4-та година, 97,5 % (78/80) на 5-та година и 100 % (45/45) на 6-та година след имунизация.

Наблюдава се повишаване на нивата на антителата при ваксинираните след излагане на варицела от див тип, което би могло да обясни очевидното дълготрайно запазване на нивата на антителата след ваксинирането в тези проучвания. Устойчивостта на имунния отговор след прилагане на жива ваксина срещу варицела (Ока/Мерк щам) при отсъствие на усилващ действието щам от див тип е неизвестна (вж. точка 4.2).

Имунната памет е демонстрирана чрез прилагане на бустер доза от жива ваксина срещу варицела (Ока/Мерк щам) 4 до 6 години след първото ваксиниране при 419 лица на възраст от 1 до 17 години по време на първата инжекция. GMT преди бустер дозата е 25,7 gpELISA единици/ml и се увеличава до 143,6 gpELISA единици/ml приблизително 7–10 дни след бустер дозата.

Ефективност на живата ваксина срещу варицела (Ока/Мерк щам)

Неинтервенционални проучвания за дългосрочната ефективност на ВАРИВАКС

Данните от две неинтервенционални проучвания на ефективността, проведени в САЩ, потвърждават, че широкомащабното приложение на ваксината срещу варицела намалява риска от варицела с приблизително 90 %. Освен това, тази защита продължава най-малко 15 години както при ваксинирани, така и при неваксинирани лица. Данните също така предполагат, че ваксинирането срещу варицела може да намали риска от херпес зостер при ваксинираните лица.

В първото проучване, дългосрочно проспективно кохортно проучване, около 7 600 деца, ваксинирани през 1995 г. с ваксина срещу варицела през втората година от живота им, са проследени активно в продължение на 14 години, за да се оцени наличието на варицела и херпес зостер. До края на проучването през 2009 г. е известно, че 38 % от проучваните деца са получили втора доза ваксина срещу варицела. Трябва да се отбележи, че през 2006 г. в САЩ се препоръчва втора доза ваксина срещу варицела. През целия период на проследяване заболяемостта от варицела е приблизително 10 пъти по-ниска сред ваксинираните, отколкото при деца на същата възраст в периода преди имунизацията (оценената ефективност на ваксината през периода на проучването е между 73 % и 90 %). По отношение на херпес зостер са налице по-малко случаи на херпес зостер сред ваксинираните срещу варицела по време на периода на проследяване, отколкото се очаква въз основа на честотата при деца на същата възраст с прекарана варицела от див тип по време на периода преди създаване на ваксината (относителен риск = 0,61, 95 % CI 0,43–0,89). Случаите на пробив на варицела и зостер обикновено са леки.

Във второ дългосрочно неинтервенционално проучване са проведени пет кръстосани проучвания за честотата на варицела, всяко едно при случайна извадка от приблизително 8 000 деца и юноши на възраст от 5 до 19 години, в продължение на 15 години, от 1995 г. (преди създаване на ваксината) до 2009 г. Резултатите показват постепенно намаляване на честотата на варицела с общо 90 % до 95 % (приблизително 10–20 пъти) от 1995 г. до 2009 г. във всички възрастови групи както при ваксинираните, така и при неваксинираните деца и юноши. Освен това, при всички възрастови групи се наблюдава намаление на случаите на хоспитализация поради варицела с около 90 % (приблизително 10 пъти).



5.2 Фармакокинетични свойства

За ваксините не се изисква оценка на фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани традиционни предклинични проучвания за безопасност, но няма предклинични съображения, считани за релевантни за клиничната безопасност извън данните, включени в други раздели на КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Захароза

Хидролизиран желатин

Урея

Натриев хлорид

Мононатриев L-глутамат

Безводен динатриев фосфат

Калиев дихидроген фосфат

Калиев хлорид

За информация относно остатъчните вещества вижте точки 2, 4.3 и 4.4.

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ваксината не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

След реконституиране ваксината трябва да се използва незабавно. Все пак, стабилността е демонстрирана за 30 минути между +20°C и +25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон

Прах в 3 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума) и отчупваща се капачка (алуминий).

Предварително напълнена спринцовка

Разтворител в 1 ml предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бутало (хлоробутилова гума) и капачка (стирен-бутадиенов каучук), без игла.

Разтворител в 1 ml предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бутало (хлоробутилова гума) и капачка (стирен-бутадиенов каучук), с 2 отделни игли в блистера.

Опаковка от една и десет дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди реконституиране флаконът съдържа бял до почти бял прах, а предварително напълнената спринцовка съдържа бистър, безцветен течен разтворител. Реконституираната ваксина представлява бистра, безцветна до бледожълта течност.

Избягвайте контакт с дезинфектанти.

За да реконституирате ваксината, използвайте само разтворителя, предоставен в предварително напълнената спринцовка.

Важно е да се използват отделни стерилни спринцовка и игла за всеки пациент, за да се предотврати предаването на инфекциозни агенти от един човек на друг.

Една игла трябва да се използва за реконституиране, а отделна, нова игла - за инжектиране.

Указания за приготвяне на ваксината

За да прикрепите иглата, тя трябва да се постави здраво на върха на спринцовката и да се обезопаси чрез завъртане на четвърт оборот (90°).

Инжектирайте цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха. Внимателно разклатете, за да се смеси добре.

Реконституираната ваксина трябва да се провери визуално за наличие на чужди частици и/или за отклонения във външния вид. Ваксината не трябва да се използва, ако се забелязват частици или ако, след реконституирането, външният вид не е бистра, безцветна до бледо жълта течност.

Препоръчително е ваксината да се приложи незабавно след реконституирането, за да се намали до минимум загубата на нейната активност. Изхвърлете реконституираната ваксина, ако не се приложи в рамките на 30 минути.

Не замразявайте реконституираната ваксина.

Изтеглете цялото съдържание от флакона в спринцовка, сменете иглата и инжектирайте ваксината подкожно или интрамускулно.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20190187

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 август 2019 г.

Дата на последно подновяване: {ДД месец ППГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

