

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VARIVAX 0.5 ml (SC Enjeksiyon) Süspansiyon Hazırlamak İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon ve Çözücü İçeren Kullanıma Hazır Enjektör
[Canlı Su Çiçeği Virüs Aşısı]

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Canlı zayıflatılmış varisella virüsünün liyofilize edilmiş aşısıdır.

Etkin madde:

Sulandırıldıktan sonra tek doz (0.5 mL);

≥ 1350 PFU*** Varisella virüsü ** (Oka/Merck Suşu) (canlı, atenüe) **

İnsan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiştir.

*** PFU: Plak oluşturucu birim

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2.3 mg

Potasyum klorür 57 mcg

Bu aşı eser miktarda neomisin içerebilir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4) Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör Beyaz ıla beyazımsı toz ve berrak, renksiz sıvı çözücü

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VARIVAX, 12 aylıktan itibaren bireylerde su çiçeğine karşı aşılama için endikedir.

VARIVAX su çiçeğiyle karşılaşmış duyarlı bireylere de uygulanabilir. Su çiçeğiyle karşılaşmadan sonraki 3 gün içinde, aşılama klinik yönden belirgin enfeksiyonu önleyebilir veya enfeksiyonun seyrini değiştirebilir. Ayrıca, virüs ile karşılaşmadan sonraki 5 gün içerisinde aşılamanın enfeksiyon seyrini değiştirebildiğini gösteren sınırlı veriler vardır (bkz. bölüm 5.1).

VARIVAX yürürlükteki resmi önerilere göre kullanılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

12 aylıktan küçük bireyler:

VARIVAX, 12 aylıktan küçük bireylere uygulanmamalıdır.

12 aylık'tan 12 yaşna kadar olan bireyler:

12 aylıktan itibaren bireyler su çiçeğine karşı optimal korunma için iki VARIVAX dozu almalıdır (bkz. bölüm 5.1). VARIVAX'ın birinci ve ikinci dozu arasında en az bir ay olmalıdır. Klinik çalışmalarda dozlar arasında 1 aydan 6 yıla kadar değişen aralıklar kullanılmıştır (bkz. bölüm 5.1). İkinci dozun zamanlaması ülkenin yürürlükteki resmi tavsiyelerine göre değişiklik gösterebilir.

Not: Bir veya iki aşı dozunun gerekliliği ve su çiçeği içeren aşuların dozları arasındaki süreye dair uygulanabilir resmi tavsiyeler, farklılık gösterebilir.

Yaşa spesifik CD4+ T-lenfosit yüzdesi \geq %25 olan, asemptomatik HIV enfeksiyonlu [CDC Sınıf 1] 12 ay-12 yaş arasındaki bireyler 0.5 mL'lik iki dozu 12 hafta arayla almalıdır.

13 yaş ve üzerindeki bireyler:

13 yaş ve üzerindeki bireyler, 0.5 mL'lik iki dozu 4-8 hafta arayla almalıdır. Dozlar arasındaki süre 8 haftayı aşarsa, ikinci doz mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir. Bazı bireyler ikinci doz uygulanmaya kadar korunamayabilir.

Aşılamadan sonraki 9 yıla kadar koruyucu etkinliği gösteren veriler mevcuttur (bkz. bölüm 5.1). Ancak rapel dozlara olan ihtiyaç henüz belirlenmemiştir.

VARIVAX seronegatif deneklere planlanan veya gelecekteki muhtemel immüsupresyon döneminden önce uygulanacaksa (organ transplantasyonu için bekleyen bireyler ve malign hastalığı remisyonda olan bireyler), maksimum koruma beklenmeden önce, aşılama zamanı belirlenirken ikinci dozdan sonraki süre dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Uygulama şekli:

Aşı subkutan (SC) yolla enjekte edilir.

Tercih edilen enjeksiyon bölgeleri küçük çocuklarda uyluğun ön dış tarafı ve daha büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerde deltoid bölgedir.

Trombositopenik veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan hastalara aşı subkutan yolla uygulanmalıdır.

İNTRAVASKÜLER YOLLA ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.

Ürün hazırlanmadan ve uygulanmadan önce alınması gereken önlemler: bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir özel uyarı bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

VARIVAX'ın 12 aylıktan küçük bireylerde güvenlilik veya etkinliğine ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. 12 aylıktan küçük bebeklere uygulanması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki seronegatif kişilerde VARIVAX'ın koruyucu etkinliği veya immün yanıtlarına ilişkin hiçbir veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Herhangi bir su çiçeği aşısına, aşımın herhangi bir bileşenine veya jelatin veya neomisine (hazırlanan aşımın her bir dozu eser miktarda neomisin içerir bkz. bölüm 4.4. ve 6.1) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda.
- Kan diskrazileri, lösemi, lenfomanın herhangi bir tipi veya kemik iliği ya da lenf sistemlerini etkileyen başka malign neoplazmlar.
- İmmüsupresif tedavi alan bireyler (yüksek doz kortikosteroidler dahil).
- Hipogammaglobulinemi ve AIDS veya semptomatik HIV enfeksiyonu veya CD Sınıf 2 veya daha yüksek veya yaşa spesifik CD4 T-lenfosit yüzdeleri < % 25 olan bireyler dahil humoral veya hücrel (önceden var olan veya edinilmiş) immün yetmezliği olan bireyler (bkz. bölüm 4.4).
- Potansiyel aşı uygulanacaklarda immün yeterlilik kanıtlanmadığı müddetçe, aile geçmişinde doğuştan veya kalıtsal immün yetmezlik olan bireylerde.
- Tedavi edilmemiş aktif tüberküloz.
- 38.5°C'nin üzerinde ateşin eşlik ettiği herhangi bir hastalık; ancak düşük dereceli ateş tek başına aşılama için bir kontrendikasyon oluşturmaz.
- Gebelik (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm enjektabl aşılarla olduğu gibi, aşı uygulandıktan sonra ortaya çıkabilecek nadir anaflaktik reaksiyon için uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Diğer aşılarla olduğu gibi, sadece aşımın etkin maddesine değil, aynı zamanda aşımın içerdiği aşağıdaki yardımcı maddelere ve eser miktardaki kalıntılara karşı da aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişme ihtimali vardır: jelatin ve neomisin; MRC-5 hücrelerinin kalıntıları (DNA ve proteinler) ve MRC-5 kültür vasatından kaynaklanan eser miktarda sığır buzağı serumu (bkz. bölüm 2 ve 6.1).

Tüm aşılarla olduğu gibi, VARIVAX tüm bireyleri doğal yolla edinilen su çiçeğine karşı tam olarak korumaz. Klinik çalışmalarda etkinlik sadece, 12 yaşa kadar sağlıklı bireylerde tekli dozdan sonraki 6 haftadan itibaren veya yaşlı deneklerde ikinci dozdan sonraki 6 haftadan itibaren incelenmiştir (bkz. bölüm 5.1).

İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte olduğu bilinen, immün supresyon bulguları olan ve olmayan 12 ay ve üzeri bireylerde aşımın güvenlik ve etkinliğiyle ilgili veriler sınırlıdır. Ancak VARIVAX yaşa spesifik CD4+ T-lenfosit yüzdesi \geq %25 olan, asemptomatik HIV enfeksiyonlu [CDC Sınıf 1] 12 ay-12 yaş arası bireylere uygulanabilir (bkz. bölüm 4.3).

Aşı uygulanan bireyler aşılamadan sonraki 6 haftada salisilat içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Gebelik ve emzirme

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar aşılanmadan önce gebelik engellenmeli ve etkin doğum kontrol yöntemi aşılamadan sonraki 3 ay boyunca kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3. ve 4.6). İlave olarak, VARIVAX emziren anneler için genel olarak önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.6).

Bulaşma

Su çiçeği benzeri döküntü gelişen veya gelişmeyen aşılanmış sağlıklı bireyler ile onların temas ettiği sağlıklı duyarlı kişiler, gebe kadınlar ve bağışıklığı baskılanmış kişilere aşı virüsü nadiren bulaşabilir (bkz. bölüm 4.8).

Bu nedenle, aşılanan kişiler aşılamadan sonraki 6 haftaya kadar yüksek riskli duyarlı bireyler ile yakın temastan mümkün olduğunca kaçınmaya gayret etmelidir.

Yüksek riskli kişiler ile temasın kaçınılmaz olduğu durumlarda, aşılamadan önce aşı virüsünün potansiyel bulaşma riski, vahşi tip su çiçeği virüsüne yakalanma ve virüsü bulaştırma riskine karşı değerlendirilmelidir.

Yüksek riskli duyarlı bireyler aşağıdaki gibidir:

- Bağışıklığı bozulmuş bireyler (bkz. bölüm 4.3);
- Belgelenmiş pozitif su çiçeği öyküsü veya önceki enfeksiyona ait laboratuvar bulguları olmayan gebe kadınlar;
- Belgelenmiş pozitif su çiçeği öyküsü veya önceki enfeksiyona ait laboratuvar bulguları olmayan annelerden doğan yeni doğmuş bebekler.

Yardımcı maddeler:

Sodyum ve potasyum:

VARIVAX 0.5 mL'lik dozunda 2.3 mg sodyum klorür ve 0.057 mg potasyum ihtiva eder. Sodyum ve potasyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VARIVAX aynı enjektör içerisinde başka herhangi bir aşı veya başka bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır. Diğer enjektabl aşılardan veya başka tıbbi ürünlerden farklı vücut bölgelerine, ayrı enjeksiyonlarla uygulanmalıdır.

Diğer aşılardan eş zamanlı uygulama

VARIVAX yürümeye yeni başlamış çocuklara kombine kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı, *Haemophilus influenzae* tip b konjuge aşısı, hepatit B aşısı, difteri/ tetanoz/ tam hücreli boğmaca aşısı ve oral polio virüs aşısıyla aynı zamanda ancak farklı bir enjeksiyon bölgesinden uygulanmıştır. VARIVAX ile eş zamanlı uygulandığında, antijenlerden herhangi birine verilen immün yanıtlarda klinik yönden farka ilişkin hiçbir veri yoktur. Eğer su çiçeği aşısı (canlı)

(Oka/Merck suşu) kızamık, kabakulak ve kızamıkçık canlı virüs aşısıyla eş zamanlı olarak uygulanmazsa, 2 canlı virüs aşısı arasında 1 ay süre bırakılmalıdır.

VARIVAX ile tetravalan, pentavalan veya heksavalan (difteri, tetanoz ve aselüler boğmaca [DTaP]) içeren aşılarda eş zamanlı uygulanması incelenmemiştir.

Kan veya plazma transfüzyonlarından sonra veya normal insan immün globulin veya varisella zoster immün globülini (VZIG) uygulandıktan sonra aşılama en az 5 ay ertelenmelidir.

Varisella zoster virüs antikorları içeren kan ürünleri (VZIG dahil) veya diğer immün globulin preparatlarının VARIVAX'ın bir dozundan sonraki 1 ay içinde uygulanması aşya verilen immün yanıtı azaltabilir ve dolayısıyla onun koruyucu etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle, zorunlu olduğu düşünülmedikçe bu ürünlerden herhangi birinin VARIVAX'ın bir dozundan sonraki 1 ay içinde uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Vahşi tip su çiçeği enfeksiyonu sırasında salisilatların kullanımından sonra Reye sendromu bildirildiğinden, aşılanan kişiler VARIVAX aşılmasından sonra 6 hafta süreyle salisilat içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir özel uyarı bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir özel uyarı bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar aşılanmadan önce gebelik engellenmeli ve etkin doğum kontrol yöntemi aşılamadan sonraki 3 ay süresince kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Aşıyla birlikte yapılan çalışmalar gebe kadınlarda gerçekleştirilmemiştir. Aşı gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara yol açıp açmadığı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ancak vahşi tip su çiçeğinin fetal hasara yol açtığı bilinmektedir ve yeni doğan bebekte şiddetli su çiçeği ile ve hayatının ilk yılında herpes zoster riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. **Bu nedenle VARIVAX gebe kadınlara uygulanmamalıdır** (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Aşı viral süşunun anneden yenidoğan bebeğe teorik bulaşma riski nedeniyle, VARIVAX emziren anneler için genel olarak önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Varisella öyküsü negatif olan hastalığa maruz kalmış kadınlr veya varisella yönünden seronegatif olduğu bilinen kadınlr bireysel bazda değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

VARIVAX ile hayvan üreme çalışmaları gerçekteştirilmemiştir. VARIVAX üreme yeteneğini etkileme potansiyeli yönünden değerlendirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma gerçekteştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck süşü) dondurulmuş ve buzdolabında ki stabil formüstasyonları ≥ 12 aylık yaklaşık 17.000 sağlıklı bireye uygulanmış ve bu bireyler her dozdan sonra 42 güne kadar takip edilmişlerdir. Seropozitif bireylerde VARIVAX kullanımıyla advers olay riskinde artış olmamıştır. Buzdolabındaki stabil su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck süşü) güvenlilik profili, önceki aşı formüstasyonlarının güvenlilik profilleri ile genellikle benzer olmuştur.

Yaşları 12 ay ile 14 yıl arasında değişen, 914'ünün su çiçeğine duyarlı olduğunun serolojik olarak doğrulandığı, 956 sağlıklı bireyde gerçekteştirilen çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada aşılanan kişilerde plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görölen yegane advers olaylar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%26.7'ye karşı %18.1) ve kızarıklık (%5.7'ye karşı %2.4) ve enjeksiyon bölgesi dışında su çiçeği benzeri döküntü (%2.2'ye karşı %0.2).

Klinik bir çalışmada 752 çocuk intramusküler veya subkutan yolla VARIVAX almıştır. Her iki uygulama yolunun genel güvenlilik profili benzerdir ancak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları intramusküler (İM) grubunda (%20.9) subkutan (SC) grubuna göre (%34.3) daha az görölmüştür.

Yaşları 12 ay ila 12 yaş arasında değişen yaklaşık 86.000 çocukta ve 13 yaş ve üzeri 3600 bireyde kısa süreli (30-60 günlük takip süresi) güvenliliğin değerlendirildiği su çiçeği aşısı (canlı) (Oka/Merck süşü) ile gerçekteştirilen bir pazarlama sonrası çalışmada, aşıya bağlı ciddi advers olaylar bildirilmemiştir.

b. Advers reaksiyonların özeti

Klinik çalışmalar

Nedenselliğin değerlendirildiği klinik çalışmalarda (5185 denek) aşadıdaki advers olaylar aşılamayla zamansal olarak ilişkilendirilmemiştir:

Advers olaylar sıklıklarına göre aşağıdaki düzendeki başlıklar altına listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

12 ay-12 yaş arası sağlıklı bireyler (1 doz)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: İnfluenza, gastroenterit, otit, otitis media, farenjit, su çiçeği, viral ekzantem, viral enfeksiyon

Seyrek: Enfeksiyon, kandidiyazis, gribal hastalık, zehirli olmayan ısırık/sokma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lenfadenopati, lenfadenit, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Huzursuzluk

Yaygın olmayan: Ağlama, uykusuzluk, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, uyku hali

Seyrek: Apati, sinirlilik, ajitasyon, aşırı uyuma, rüya anormallikleri, duygusal değişiklikler, yürümede anormallik, ateşli nöbet, titreme

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit

Seyrek: Akut konjunktivit, gözyaşı artışı, göz kapağında ödem, iritasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak ağrısı

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Ekstravazasyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, nazal konjesyon, solunum konjesyonu, rinore

Seyrek: Sinüzit, aksırma, pulmoner konjesyon, burun kanaması, rinit, hırıltılı solunum, bronşit, solunum enfeksiyonu, pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Diyare, kusma

Seyrek: Abdominal ağrı, bulantı, flatülans, kanlı dışkı, ağız ülseri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kızamık/kızamıkçık benzeri döküntü, su çiçeği benzeri döküntü (genelleştirilmiş medyan 5 lezyon)

Yaygın olmayan: Kontakt dermatit, bebek bezi döküntüsü, eritem, miliaria rubra (sıcaklığa bağlı döküntü), prurit, ürtiker

Seyrek: Yüzde ve boyunda kızarıklık, vezikül, atopik dermatit, egzama, akne, herpes simpleks, kurdeşen benzeri döküntü, kontüzyon, dermatit, ilaca bağlı kabartılar, impetigo, deri enfeksiyonu, kızamık, güneş yanığı

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek: Kas-iskelet ağrısı, miyalji, kalça, bacak veya boyunda ağrı, tutukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde eritem, döküntü, ağrı/hassasiyet/acı, şişlik ve su çiçeği benzeri döküntü (enjeksiyon bölgesinde medyan 2 lezyon)

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk; enjeksiyon bölgesinde ekimoz, hematoma, sertleşme, döküntü; kırıklık

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde egzama, nodül, sıcaklık, kurdeşen benzeri döküntü, renk değişikliği, enflamasyon, sertlik, travma, kalınlaşma/kuruluk, ödem/şişlik, ağrı/hassasiyet/acı; sıcaklık hissi; aşırı ısınma; iğne giriş yerinde hemoraji; dudaklarda anormallik.

12 ay - 12 yaş arası sağlıklı bireyler (≥ 3 ay arayla 2 doz alınmıştır)

Su çiçeği aşısı (canlı) (Oka/Merck suşu) uygulanan 12 ay ila 12 yaş arasındaki bireylerde aşılama ile zamansal olarak ilişkilendirilen aşağıdaki ciddi advers olaylar bildirilmiştir: diyare, febril nöbetler, ateş, postenfeksiyöz artrit, kusma.

VARIVAX'ın ikinci dozundan sonra görülen sistemik klinik advers olayların oranı ilk dozdan sonra görülenlerin oranı ile genel olarak benzer veya daha düşüktür. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonların (esas olarak eritem ve şişlik) oranları ikinci dozdan sonra daha yüksektir (çalışma hakkında açıklama için bkz. bölüm 5.1).

13 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler (çoğu 4-8 hafta arayla 2 doz almıştır)

Ciddi advers olaylar haricinde, 13 yaş ve üzeri bireylerde nedensellik incelenmemiştir. Ancak klinik çalışmalarda (1648 denek) aşağıdaki olaylar aşılamayla zamansal olarak ilişkilendirilmiştir:

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Su çiçeği benzeri döküntü (genelleştirilmiş medyan 5 lezyon)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$ oral; enjeksiyon bölgesinde eritem, acı ve şişlik

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde döküntü, prurit ve su çiçeği benzeri döküntü (enjeksiyon bölgesinde medyan 2 lezyon)

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde ekimoz, hematoma, sertleşme, uyuşma ve sıcaklık hissi
Seyrek: Ağırılık hissi, hiperpigmentasyon, tutukluk.

Pazarlama sonrası deneyim

Dünya genelinde pazarlama sonrası kullanımda, VARIVAX aşılmasıyla zamansal olarak ilişkili çok aşağıdaki spontan advers olaylar* bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Ensefalit**, farengit, pnömoni**, varisella (aşı suşu), herpes zoster***+

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Aplastik anemi, trombositopeni (İTP=idyopatik trombositopenik purpura dahil), lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anaflaksi (anaflaktik şok dahil) ve ilişkili fenomenler, anjiyönötik ödem, yüz ödemi ve periferik ödem, alerji öyküsü olan veya olmayan bireylerde anaflaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Serebrovasküler travma, ateşli ve ateşsiz konvulsyonlar, Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit, Bell paralizisi, ataksi**, vertigo/baş dönmesi, parestezi, aseptik menenjit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Pnömonit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, Henoch-Schönlein purpura, deri ve yumuşak dokularda sekonder bakteri enfeksiyonları (impetigo ve selülit dahil).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar İritabilite

* Bu olaylar büyüklüğü belli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını net olarak tahmin etmek her zaman mümkün olmamakta veya aşı maruziyeti ile nedensel ilişkileri belirlenmemektedir. Sonuç olarak, bu advers olayların sıklığı "bilinmiyor" olarak nitelendirilmektedir.

** Su çiçeği aşısıyla (canlı) (Oka/Merck suşu) bildirilen bu seçilmiş advers olaylar vahşi tip su çiçeği enfeksiyonunun da bir sonucudur. Aktif pazarlama sonrası deneyim çalışmalarında veya pasif pazarlama sonrası deneyim bildiriminde aşılamadan sonra bu advers olayların riskinde vahşi tip hastalığa göre artışı gösteren hiçbir bulgu yoktur (bkz. bölüm 5.1 ve Pazarlama sonrası klinik çalışmalar).

+ Bkz. bölüm c

Oka/Merck suşunun izole edildiği aşılama sonrası döküntüleri genellikle hafiftir (bkz. bölüm 5.1).

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Klinik çalışmalarda herpes zoster olguları

Klinik çalışmalarda aşılanan 12 ay-12 yaş arası 9543 kişide 84.414 kişi-izleme yılı süresince 12 herpes zoster olgusu bildirilmiştir. Buna göre hesaplanan insidans 100.000 kişi-yıl için en az 14 olgu olmuş; vahşi tip su çiçeği enfeksiyonundan sonraki insidans ise 77 olgu/ 100.000 kişi-yıl olmuştur. Aşılanan 13 yaş ve üzeri 1652 kişide 2 herpes zoster olgusu bildirilmiştir. 14 olgunun tümü hafif olmuş ve sekel bildirilmemiştir. Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) özellik le vahşi tip su çiçeği ile karşılaşmış aşılanan bireylerde herpes zoster insidansı üzerindeki uzun süreli etkisi şu an için bilinmemektedir.

12 aylık- 12 yaş arası çocukları içeren başka bir klinik çalışmada, aşımın bir dozunu alan grupta 2 herpes zoster olgusu bildirilirken, iki doz alan grupta hiçbir olgu bildirilmemiştir. Denekler aşılamadan sonra 10 yıl takip edilmişlerdir.

Bulaşma

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen izole olgu raporlarına göre, su çiçeği benzeri döküntü gelişen veya gelişmeyen aşılanmış bireylerin temas ettiği bireylere aşı virüsü seyrek olarak bulaşabilir (bkz. bölüm 4.4).

Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) diğer pediyatrik aşular ile eş zamanlı uygulanması

Su çiçeği aşısı (canlı) (Oka/Merck suşu) 12-23 aylık bebeklere kızamık, kabakulak, kızamıkçık (M-M-R II) aşısıyla birlikte uygulandığında, ateş ($\geq 38.9^{\circ}\text{C}$; oral eşdeğeri, aşılamadan sonra 0-42. günlerde) %26-40 oranında bildirilmiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.5).

d. Diğer özel popülasyonlar

Yaşlılar

Klinik çalışma deneyimi yaşlı bireyler (≥ 65 yaşındaki bireyler) ile genç bireyler arasında güvenilirlik profili bakımından farklar saptamamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) önerilen dozdan daha yüksek dozda yanlışlıkla uygulandığı bildirilmiştir (ya önerilenden daha yüksek bir doz enjekte edilmiş, ya birden fazla enjeksiyon yapılmış ya da enjeksiyonların arasındaki süre önerilenden kısa olmuştur). Bu olgularda aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir: enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, acı, enflamasyon; huzursuzluk; gastrointestinal şikayetler (hematemez, fekal emesis, kusma ve diyarenin eşlik ettiği gastroenterit); öksürük ve viral enfeksiyon. Bu olguların hiçbirinde uzun süreli sekel görülmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Su çiçeği aşısı
ATC kodu: JO7BK

Klinik etkinlik değerlendirmesi

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde tek doz rejimi

Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) önceki formülasyonlarının yaklaşık 1000-17.000 PFU dozlarının kullanıldığı kombine klinik çalışmalarda, su çiçeği aşısını (canlı) (Oka/Merck suşu) almış ve vahşi tip virüsle karşılaşmış bireylerin büyük kısmı ya su çiçeğine karşı tam korunmuş ya da hastalığın daha hafif bir formunu geçirmiştir.

Spesifik olarak, su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) koruyucu etkinliği aşılamadan sonraki 42 günden itibaren üç farklı yolla incelenmiştir:

- 1) 2 yıl süren çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma ile (N=956; etkinlik %95-%100; 17.430 PFU içeren formülasyon);
- 2) 7-9 yıllık gözlem süresince aynı evde yaşayan bireylerle temastan sonra korunma incelenerek (N=259; etkinlik %81-%88; 1000-9000 PFU içeren formülasyon);
- 3) Aşılanan bireylerde 7-9 yıldaki su çiçeği oranlarını 1972-1978 yılları arasındaki geçmiş kontrol verileriyle karşılaştırarak (N=5404; etkinlik %83- %94; 1000-9000 PFU içeren formülasyon).

Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) bir dozunu almış 12 ay-12 yaş arası 9202 kişiden oluşan bir grupta, 13 yıllık takip döneminde 1149 enfeksiyon olgusu (aşılardan >6 hafta sonra ortaya çıkmıştır) gözlenmiştir. Bu 1149 olgudan 20'si (%1.7) şiddetli olarak sınıflanmıştır (lezyon sayısı ≥ 300 , oral vücut sıcaklığı $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$). Aşılanmamış tarihsel kontrollerde vahşi tip virüs enfeksiyonundan sonra %36 oranındaki şiddetli olgularla karşılaştırıldığında yukarıdaki veriler aşılamadan sonra enfeksiyona yakalanan aşılanmış bireylerde gözlenen şiddetli olguların oranında %95 relatif azalmaya karşılık gelmektedir.

Virüs ile karşılaşmadan sonraki 3 günde aşılama yoluyla su çiçeği profilaksisi iki küçük kontrollü çalışmada araştırılmıştır. İlk çalışma aynı evde maruz kalımdan sonra 17 çocukta hiçbirinin su çiçeği geliştirmediğini, buna karşılık temas edilen aşılanmamış 19 kişinin tümünde su çiçeği geliştiğini göstermiştir. Virüsle karşılaşma sonrası profilaksiyi inceleyen ikinci plasebo-kontrollü çalışmada, aşı grubundaki 10 çocukta 1'i ve plasebo grubundaki 13 çocukta 12'si su çiçeği geçirmiştir. Hastane ortamında gerçekleştirilen kontrolsüz bir çalışmada bağışıklık sistemi bozulmuş 35 kişi dahil 148 hasta virüsle karşılaştıktan 1-3 gün sonra su çiçeği aşısının bir dozunu almış ve hiçbirisi su çiçeği geliştirmemiştir.

Virüsle karşılaşmadan sonraki 4-5 günde su çiçeğinin önlenmesine ilişkin yayınlanmış veriler sınırlıdır. Çift-kör bir çalışmada aktif su çiçeği olan çocukların duyarlı 26 kardeşi plasebo veya

su çiçeği aşısına randomize edilmiştir. Su çiçeği aşı grubunda, 13 çocuktan 4'ü (%30.8) su çiçeği geliştirmiş; bu çocuklardan 3'ü 4-5.günlerde aşılanmıştır. Ancak hastalık hafif şiddetliydi (1, 2 ve 50 lezyon). Buna karşılık, plasebo grubundaki 13 çocuktan 12'si (%92.3) tipik su çiçeği geliştirmiştir (60-600 lezyon). Dolayısıyla, su çiçeği ile karşılaşmadan 4-5 gün sonra aşılama sekonder su çiçeği olgularının seyrini değiştirebilir.

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde iki doz rejimi

1 dozu (N=1114) üç ay arayla uygulanan 2 doz (N=1102) ile karşılaştıran bir çalışmada, 10 yıllık gözlem döneminde tüm şiddet düzeylerindeki su çiçeği hastalığına karşı hesaplanan etkinlik 1 doz için %94 ve 2 doz için %98'dir (p<0.001). 10 yıllık gözlem döneminde kümülatif su çiçeği oranı 1 dozdan sonra %7.5 ve 2 dozdan sonra %2.2 olmuştur. 1 doz veya 2 doz alan kişilerde bildirilen su çiçeği olgularının çoğu hafifti.

13 yaş ve üzerindeki sağlıklı bireylerde iki doz rejimi

13 yaş ve üzerindeki bireylerde 4-8 hafta arayla verilen iki dozdan sonraki koruyucu etkinlik aşılamadan sonraki 6-7 yılda aynı evde yaşayan kişilerin maruz kalmalarına dayanarak incelenmiştir. Klinik etkinlik oranı yaklaşık %80-100 arasında olmuştur.

Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) immünojenitesi

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde tek doz rejimi

Klinik çalışmalar buzdolabında stabil formülasyonun immünojenitesinin etkinlik yönünden değerlendirilen önceki formülasyonların immünojenitesiyle benzer olduğunu ortaya koymuştur.

Aşılamadan sonraki 6 haftada ≥ 5 gpELISA ünitesi (gpELISA piyasada bulunmayan, yüksek düzeyde duyarlı bir testtir) düzeyindeki titrenin klinik korunma ile yaklaşık olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak ≥ 0.6 gpELISA ünitesi düzeyindeki titrenin uzun süreli koruma ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

12 ay-12 yaş arası bireylerde humoral immün yanıt

Serokonversiyon (genellikle ≥ 0.6 gpELISA ünitesine karşılık gelen test eşik değerine dayanır) 1000 – 50,000 PFU arasında değişen dozları alan 12 ay-12 yaş arası 9610 duyarlı bireyin %98'inde gözlenmiştir. Bu bireylerin yaklaşık %83'ünde ≥ 5 gpELISA ünite düzeyinde su çiçeği antikor titreleri oluşmuştur.

12-23 aylık çocuklarda buzdolabında saklanan VARIVAX (8000 PFU/doz veya 25.000 PFU/doz) uygulaması aşılanan çocukların %93'ünde aşılamadan sonraki 6 haftada ≥ 5 gpELISA ünite düzeyinde su çiçeği antikor titreleri oluşturmuştur.

13 yaş ve üzeri bireylerde humoral immün yanıt

13 yaş ve üzeri 934 kişide, yaklaşık 900-17.000 PFU arasında değişen dozlarda su çiçeği aşısıyla (canlı) (Oka/Merck suşu) yapılan birçok klinik çalışma aşının 1 dozundan sonraki serokonversiyon oranının (su çiçeği antikor titresini ≥ 0.6 gpELISA ünitesi) %73-100 olduğunu göstermiştir. Antikor titreleri ≥ 5 gpELISA ünitesi olan deneklerin oranı %22-80 arasında olmuştur.

Yaklaşık 900-9000 PFU arasında değişen dozlarda verilen 2 aşı (601 denek) dozundan sonra, serokonversiyon oranı %97-100 arasında değişmiş ve antikor titreleri ≥ 5 gpELISA ünitesi olan deneklerin oranı %76-98 olmuştur.

65 yaş ve üzeri varicella zoster virüsü (VZV) seronegatif kişilerde VARIVAX'a verilen immün yanıtlara ilişkin hiçbir veri yoktur.

Uygulama yoluna göre humoral bağışıklık

İntramusküler yolla veya subkutan yolla VARIVAX alan 752 denekteki karşılaştırmalı bir çalışma her iki uygulama yoluyla immünojenitenin benzer olduğunu göstermiştir.

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde iki doz rejimi

Çok-merkezli bir çalışmada, 12 aylık-12 yaş arası sağlıklı çocuklar 1 doz VARIVAX veya 3 ay arayla 2 doz VARIVAX almıştır. Aşağıdaki tabloda immünojenite sonuçları gösterilmektedir.

	VARIVAX 1-Doz Rejimi (N = 1114)	VARIVAX 2-Doz Rejimi (N = 1102)	
	Aşılamadan 6 Hafta Sonra	1. Dozdan 6 Hafta Sonra	2. Dozdan 6 Hafta Sonra
Serokonversiyon Oranı	% 98.9 (882/892)	% 99.5 (847/851)	% 99.9 (768/769)
VZV Antikor Titresi ≥ 5 gpELISA ünitesi/mL olan kişilerin yüzdesi (Seroproteksiyon Oranı)	% 84.9 (757/892)	% 87.3 (743/851)	% 99.5 (765/769)
Geometrik ortalama titreleri (gpELISA ünitesi/mL)	12.0	12.8	141.5

Bu çalışmanın ve aşının ikinci dozunun ilk dozdan 3-6 yıl sonra uygulandığı diğer çalışmaların sonuçları ikinci dozla VZV antikor yanıtında anlamlı güçlenmeyi göstermektedir. 3-6 yıl arayla verilen 2 dozdan sonraki VZV antikor düzeyleri, 3 ay arayla verilen 2 dozdan sonraki düzeylerle benzerdir. Serokonversiyon oranları ilk dozdan sonra yaklaşık %100 ve ikinci dozdan sonra %100'dür. Aşının seroproteksiyon oranları (≥ 5 gpELISA Ünitesi/mL) birinci dozdan sonra yaklaşık %85 ve ikinci dozdan sonra %100 olmuştur ve geometrik ortalama titre (GMT) ikinci dozdan sonra ortalama yaklaşık 10 kat artmıştır (güvenlilik için, bkz. bölüm 4.8).

İmmün yanıt süresi

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde tek doz rejimi

Tekli doz ile aşılandıktan sonra uzun süre takip edilen 12 ay-12 yaş arası sağlıklı bireyleri içeren klinik çalışmalarda, saptanabilir su çiçeği antikorları (gpELISA ≥ 0.6 ünite) aşılamadan sonraki 1.yılda %99.1 (3092/3120), 2.yılda %99.4 (1382/1391), 3.yılda %98.7 (1032/1046), 4.yılda %99.3 (997/1004), 5.yılda %99.2 (727/733) ve 6.yılda %100 (432/432) oranında belirlenmiştir.

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde iki doz rejimi

Dokuz yıllık takip döneminde, 2 doz alan bireylerde VZV antikor titreleri ≥ 5 gpELISA ünitesi/mL olanların yüzdesi ve GMT'ler, takibin 1. yılında 1 doz alanlara göre daha yüksek olmuş ve tüm takip döneminde ise benzer olmuştur. Her iki rejimde VZV antikor sürekliliğinin

kümülatif oranı 9. yılda çok yüksek olmaya devam etmiştir (1 doz grubunda %99.0 ve 2 doz grubunda %98.8).

13 yaş ve üzeri bireyler

Aşının 2 dozunu alan 13 yaş ve üzeri sağlıklı bireyleri içeren klinik çalışmalarda, saptanabilir su çiçeği antikorları (gpELISA \geq 0.6 ünite) aşılama sonrası 1.yılda %97.9 (568/580), 2.yılda %97.1 (34/35), 3.yılda %100 (144/144), 4.yılda %97.0 (98/101), 5.yılda %97.5 (78/80) ve 6.yılda %100 (45/45) oranında belirlenmiştir.

Vahşi tip su çiçeği ile karşılaşmadan sonra, aşılananların antikor düzeylerinde bir artış gözlenmiştir; bu gözlem bu çalışmalarda aşılama sonrası antikor düzeylerinde uzun süreli, belirgin devamlılıktan sorumlu olabilir. Vahşi tip ile güçlenme yokluğunda, su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) uygulanmasından sonraki immün yanıt süresi bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

İmmün bellek ilk enjeksiyon yapıldığında yaşı 1-17 arasında olan 419 bireyde ilk aşılama sonrası 4-6 yıl sonra su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) bir rapel dozu uygulanarak gösterilmiştir. Rapel dozdan önceki GMT (geometrik ortalama titre) 25.7 gpELISA ünitesi/mL olmuş ve rapel dozdan yaklaşık 7-10 gün sonra 143.6 gpELISA ünitesi/mL'ye yükselmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Aşıların farmakokinetik özelliklerinin incelenmesi yapılmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geleneksel prelinik güvenilirlik çalışmaları yapılmamıştır. Ancak KÜB'ün diğer bölümlerindeki klinik güvenilirlik verilerine ek olarak klinik güvenilirlik ile ilişkili olarak değerlendirilebilecek prelinik kaygılar olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sukroz

Hidrolize jelatin

Üre

Sodyum klorür

Monosodyum L-glutamat

Susuz disodyum fosfat

Potasyum dihidrojen fosfat Potasyum klorür.

Eser miktardaki kalıntı bileşenler hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.3 ve 4.4.

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Aşı bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünler kullanılarak hazırlanmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Rekonstitüsyondan önce ışıktan koruyunuz.

Hazırlandıktan sonra aşı hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kullanım döneminde +20°C - +25 °C arasındaki sıcaklıklarda 30 dakika süren stabilite gösterilmiştir.

Rekonstitüsyondan sonra 30 dakika içinde kullanılmazsa aşığı atınız.

Aşığı dondurmamınız.

Donmuş aşığı çözüp kullanmamınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Flakon

Tıpalı (bütül kauçuk) ve tek hareketle açılan kapaklı (alüminyum) 3 mL flakon (Tip I cam).

Kullanıma hazır enjektör

Piston tıpalı (klorobütül kauçuk) ve uç kapaklı (klorobütül kauçuk veya stiren bütadien kauçuk bileşimi-lateks içermeyen) 1 mL kullanıma hazır enjektör ve ambalajda 2 ayrı iğne ucuyla sunulmaktadır.

Tek dozluk ambalajlarda bulunmaktadır.

Bütün ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Aşının hazırlanması için talimatlar

Dezenfektanlar ile temas ettirmeyiniz.

Aşıyı hazırlamak için sadece kullanıma hazır enjektör ile verilen enjeksiyon suyunu kullanınız. Önceden doldurulmuş enjektörün tüm içeriğini, toz içeren flakona enjekte edin. İyiçe karışması için yavaşça çalkalayın. Tüm içeriği aynı, kullanıma hazır enjektöre çekin ve aşığı subkutan yolla uygulayın.

Hazırlanan aşı yabancı partiküllü madde ve/veya fiziksel görünümde değışiklik açısından gözle kontrol edilmelidir. Hazırlanan aşıda partiküllü madde gözlenirse veya aşı berrak renksiz ile açık sarı arasında bir renkte görünmüyorsa, aşı kullanılmama lıdır.

Bulaşıcı ajanların bir kişiden diğerine bulaşmasını önlemek için her hastada ayrı steril enjektör ve iğnenin kullanılması önemlidir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. Esentepe
Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Telefon : (212) 336 10 00
Faks : (212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.05.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

Orijinal Referans: EUSPC – IT/H/0114/001/II/045