

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)

** İnsan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiştir.

*** PFU: Plak oluşturu birim

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2.3 mg
Potasyum klorür 57 mikrogram

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz ve çözücü

Beyaz ila beyazımtrak renkte 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 kişilere 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 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 bırakılmıştır (bkz. bölüm 5.1). İkinci dozun zamanlaması ülkenin yürürlükteki resmi tavsiyelerine göre değişiklik gösterebilir.

VARIVAX 12 aylıktan küçük bireylere uygulanmamalıdır.

Not: Su çiçeği içeren aşuların dozları arasındaki süre ve birinci veya ikinci aşı dozlarını uygulama gerekliliği ülkelerin resmi tavsiyelerinde farklılık gösterebilir.

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

13 yaş ve üzeri kişiler 4-8 hafta arayla 0.5 mL'lik iki doz almalıdır. Dozlar arasındaki süre 8 haftayı aşarsa ikinci doz mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir. Bazı kişiler ikinci doz uygulanıncaya kadar korunamayabilir.

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

VARIVAX seronegatif kişilere planlanan veya gelecekteki muhtemel immün supresyon döneminden önce uygulanacaksa (organ transplantasyonu için bekleyen kişiler ve malign hastalığı remisyon fazında olan kişiler) maksimum korumanın beklenebilmesi için, aşılama zamanı belirlenirken ikinci dozdan sonraki süre dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Uygulama yolu:

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.

Hazırlama talimatları için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

VARIVAX'ın bir yaşın altındaki çocuklardaki güvenilirlik veya etkinliğine ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. 12 aylıktan küçük bebeklere uygulanması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Herhangi bir su çiçeği aşısına, aşının herhangi bir bileşenine veya jelatin veya neomisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda (hazırlanan aşının her bir dozu eser miktarda neomisin içerir bkz. bölüm 4.4. ve 6.1).
- Kan diskrazileri, lösemi, lenfomanın herhangi bir tipi veya kemik iliği ya da lenf sistemlerini etkileyen başka malign neoplazmlar.
- İmmün supresif 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 kişiler dahil humoral veya hücrel immün yetmezliği olan bireyler (bkz. bölüm 4.4).
- Potansiyel aşı uygulanacak olan bireyde immün yeterlilik kanıtlanmadığı müddetçe, aile geçmişinde doğuştan veya kalıtsal immün yetmezlik olan bireylerde kontrendikedir.
- Tedavi edilmeyen aktif tüberküloz.
- 38.5°C'nin üzerinde ateşin eşlik ettiği herhangi bir ateşli hastalık; ancak düşük dereceli ateş tek başına aşılama için bir kontrendikasyon oluşturmaz.
- Gebelik (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Diğer aşılar da olduğu gibi, sadece aşının etkin maddesine değil, aynı zamanda aşının 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.

Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar aşılanmadan önce gebelik dışlanmalı ve etkin doğum kontrol yöntemi aşılanmadan sonraki 3 ay boyunca kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3. ve 4.6). Ayrıca, VARIVAX emziren anneler için genel olarak önerilmez (bkz. bölüm 4.6).

Tüm aşılar da olduğu gibi, VARIVAX tüm bireylerde doğal yolla edinilen su çiçeğine karşı tam koruma sağlamaz. Klinik çalışmalarda etkinlik sadece, 12 yaşa kadar sağlıklı kişilerde tekli dozdan sonraki 6 haftadan itibaren veya yaşlı kişilerde 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 kişilerde aşının güvenilirlik ve etkinliğiyle ilgili veriler sınırlıdır. Ancak VARIVAX yaşa spesifik CD4+ T-lenfosit yüzdesi ≥ 25 olan, asemptomatik HIV enfeksiyonlu [CDC Sınıf 1] 12 ay-12 yaş arası kişilere uygulanabilir (bkz. bölüm 4.3).

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

Bulaşma

Su çiçeği benzeri döküntü gelişen, aşılanmış sağlıklı kişilerden onların temas ettiği sağlıklı duyarlı kişiler, gebe kadınlar ve bağışıklığı baskılanmış kişilere aşı virüsü nadiren bulaşabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, aşılanan kişiler aşılanmadan sonraki 6 haftaya kadar duyarlı yüksek riskli kişiler ile yakın temastan mümkün olduğunca kaçınmaya gayret etmelidir.

Yüksek riskli kişiler ile temasın kaçınılmaz olduğu durumlarda, aşılanmadan önce aşı virüsünün potansiyel bulaşma riski ile vahşi tip su çiçeği virüsüne yakalanma ve bulaştırma riski karşılaştırılmalıdır.

Duyarlı yüksek riskli kişiler şunlardır:

- Bağışıklığı bozulmuş kişiler (bkz. bölüm 4.3);
- Belirlenmiş 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.

Damar içine enjekte etmeyiniz.

Yardımcı madde:

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 şekiller

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

Diğer aşılardan eş zamanlı uygulamada 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.

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 tetavalan, pentavalan veya heksavalan (difteri, tetanoz ve aselüler boğmaca [DTaP])'ye dayalı aşılardan eş zamanlı uygulanması incelenmemiştir.

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

Varisella zoster virüs antikoru içeren kan ürünleri (VZIG dahil) veya diğer immün globulin preparatlarının VARIVAX'ın bir dozundan sonraki 1 ay içinde uygulanması aşıya 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.

Aşılanan kişiler VARIVAX aşılamasından sonra 6 hafta süreyle salisilat içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Çünkü vahşi tip su çiçeği enfeksiyonu sırasında salisilatların kullanımından sonra Reye sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (aşılamadan sonraki 3 aya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

VARIVAX'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

VARIVAX'ın gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara yol açıp açmadığı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ancak vahşi tip su çiçeği fetal hasara yol açtığı bilinmektedir ve hayatın ilk yılında herpes zoster riskinde artış ve yeni doğanda şiddetli su çiçeği ile ilişkilidir. **Bu nedenle VARIVAX gebe kadınlarda kullanılmamalıdır** (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Aşının viral süşunun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. VARIVAX emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Varisella öyküsü negatif olan hastalığa maruz kalmış kadınlar veya varisella yönünden seronegatif olduğu bilinen kadınlar bireysel bazda değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

VARIVAX'ın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik Çalışmalar

Su çiçeği aşısının genel güvenilirlik profili (canlı) (Oka/Merck süşu)

Klinik çalışmalarda su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck süşu) dondurulmuş ve buzdolabındaki stabil formülasyonları ≥ 12 aylık yaklaşık 17.000 sağlıklı bireye uygulanmış ve bu kişiler her dozdan sonra 42 güne kadar takip edilmişlerdir. Seropozitif kişilerde VARIVAX kullanımıyla istenmeyen olay riskinde artış olmamıştır.

Yaşları 12 ay ile 14 arasında değişen 956 sağlıklı bireyde gerçekleştirilen çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (914'ünün su çiçeğine duyarlı olduğu serolojik olarak doğrulanmıştır) aşılana kişilerde plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görülen yegane istenmeyen 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 güvenilirlik profili benzerdir ancak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları İM grubunda (%20.9) SC grubuna göre (%34.3) daha az görülmüştür.

Nedenselliğin değerlendirildiği klinik çalışmalarda (5881 olgu) aşağıdaki istenmeyen olaylar aşılama ile zamansal ilişkili olarak bildirilmiştir:

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 $< 1/1000$)

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 bozuklukları

Seyrek: Lenfadenopati, lenfadenit, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Huzursuzluk

Yaygın olmayan: Ağlama, uykusuzluk, uyku bozukluğu

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, uyku hali

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

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Konjunktivit

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak ağrısı

Vasküler bozukluklar

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 bozukluklar

Yaygın olmayan: Diyare, kusma

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

Deri ve subkutan doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kızamık/kızamıkçık benzeri döküntü, su çiçeği benzeri döküntü (yaygın, ortalama 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 yeri rahatsızlıkları

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde eritem, döküntü, ağrı/hassasiyet/acı, şişlik ve su çiçeği benzeri döküntü (enjeksiyon bölgesinde ortalama 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 (çoğu ≥ 3 ay arayla 2 doz almıştır)

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 istenmeyen olaylar haricinde, 13 yaş ve üzeri bireylerde nedensellik incelenmemiştir. Ancak klinik çalışmalarda (1648 olgu) aşağıdaki olaylar aşılama ile zamansal ilişki göstermiştir:

Deri ve subkutan doku hastalıkları

Yaygın: Su çiçeği benzeri döküntü (ortalama 5 lezyon)

Genel bozukluklar ve uygulama yeri rahatsızlıkları

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 ortalama 2 lezyon)

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde ekimoz, hematoma, sertleşme, uyuşma ve sıcaklık hissi

Seyrek: Ağırılık hissi, hiperpigmentasyon, tutukluk.

Yaşlılar

Klinik çalışma deneyimi yaşlı kişiler (≥ 65 yaşındaki bireyler) ile genç bireyler arasında güvenlilik profili bakımından farklar saptanmamıştır.

Klinik çalışmalarda herpes zoster olguları

Klinik çalışmalarda aşılama 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 olguydu; vahşi tip su çiçeği enfeksiyonundan sonraki insidans ise 77 olgu/ 100.000 kişi-yıldı. Aşılama 13 yaş ve üzeri 1652 kişide 2 herpes zoster olgusu bildirilmiştir. 14 olgunun tümü hafifti ve sekel bildirilmemiştir. Su çiçeği aşısının (canlı) (Oka/Merck suşu) özellikle vahşi tip su çiçeği ile karşılaşmış aşılama kişilerde 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 aşılama sonrası 10 yıl takip edilmişlerdir.

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, aşılama sonrası 0-42. günlerde) %26-40 oranında bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası klinik çalışmalar

12 ay-12 yaş arası yaklaşık 86.000 çocukta ve 13 yaş ve üzeri 3600 kişide kısa süreli (takip süresi 30-60 gün) güvenilirliğin değerlendirilmesi için su çiçeği aşısıyla (canlı) (Oka/Merck

suşu) yapılan bir pazarlama sonrası çalışmada aşya bağlı ciddi istenmeyen olaylar bildirilmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama izninden sonra, aşlamayla zamansal ilişkili olarak çok nadiren (<1/10.000) başka istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Ensefalit*; farenjit; pnömoni*; herpes zoster*

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Trombositopeni (İTP=idyopatik trombositopenik purpura dahil), lenfadenopati

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

Sinir sistemi bozuklukları

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

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Farenjit; pnömonit

Deri ve subkutan 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 yeri rahatsızlıkları

İritabilite

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

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

Bulaşma

Su çiçeği benzeri döküntü gelişen aşılannmış kişilerin temas ettiği kişilere aşı virüsü nadiren bulaşabilir (bkz. bölüm 4.4). Spesifik olarak bu tip bulaşma ürünün ilk kez pazara sunulduğu 1995 yılından sonra Mayıs 2003'de 3 kez bildirilmiştir. O tarih itibariyle 40 milyondan fazla dozun dağılımı yapılmıştı. Su çiçeği benzeri döküntüsü olmayan aşılannmış kişilerden aşı virüsünün bulaştığı bildirilmiş ancak doğrulanmamıştır.

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 istenmeyen 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 kişilerin büyük kısmı ya su çiçeğine karşı tam korunmuş ya da hastalığın daha hafif bir formunu geliştirmiştir.

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 kişilerle temastan sonra korunma incelenerek (N=259; etkinlik %81-%88; 1000-9000 PFU içeren formülasyon);
- 3) Aşılanan kişilerde 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 (aşılamadan >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 aşılı kişilerde gözlenen şiddetli olguların oranında %95 relatif azalmaya karşılık gelmektedir.

13 yaş ve üzeri kişilerde 4-8 hafta arayla verilen iki dozdan sonraki koruyucu etkinlik aşılamadan sonraki 6-7 yılda aynı evde yaşayan kişilerin maruz kalımına dayanarak incelenmiştir. Klinik etkinlik oranı yaklaşık %80-100 arasındaydı.

Virüs ile karşılaşmadan sonraki 3 günde aşılama yoluyla su çiçeği profilaksisi iki küçük kontrollü çalışmada araştırılmıştır. İlk çalışma aynı evde maruz kalımdan sonra 17 çocuktan hiçbirinin su çiçeği geliştirmediyi, buna karşılık temas edilen aşılanmamış 19 kişinin tümünde su çiçeği geliştiğini göstermiştir. Virüsle karşılaşma sonrası profilaksiyi inceleyen ikinci plasebo-kontrollü çalışmada, aşı grubundaki 10 çocuktan 1'i ve plasebo grubundaki 13 çocuktan 12'si su çiçeği geliştirmiştir. 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 hiçbiri 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'ydi. 1 doz veya 2 doz alan kişilerde bildirilen su çiçeği olgularının çoğu hafifti.

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 için yaklaşık bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir. Ancak ≥ 0.6 gpELISA ünitesi düzeyindeki titrenin uzun süreli koruma ile korele olup olmadığı bilinmemektedir.

12 ay-12 yaş arası kişilerde 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'ın (8000 PFU/doz veya 25.000 PFU/doz) uygulanması aşılanan çocukların %93'ünde aşılamadan sonraki 6 haftada ≥ 5 gpELISA ünite düzeyinde su çiçeği antikor titreleri oluşturmuştur.

13 yaş ve üzeri kişilerde 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 kişilerin oranı %22-80 arasındaydı.

Yaklaşık 900-9000 PFU arasında değişen dozlarda verilen 2 aşı dozundan sonra, serokonversiyon oranı %97-100 arasında değişti ve antikor titreleri ≥ 5 gpELISA ünitesi olan kişilerin oranı %76-98'di.

65 yaş ve üzeri varicella zoster virüs (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 hastadaki 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 aldılar. 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 titreler (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'dür 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, ölçülebilir su çiçeği antikorları (gpELISA ≥ 0.6 ünite) aşılamadan sonraki 1.yılda %99.1'inde (3092/3120), 2.yılda %99.4'ünde (1382/1391), 3.yılda %98.7'sinde (1032/1046), 4.yılda %99.3'ünde (997/1004), 5.yılda %99.2'sinde (727/733) ve 6.yılda %100'ünde (432/432) saptanmıştır.

12 aylık-12 yaş arası sağlıklı bireylerde iki doz rejimi

Dokuz yıllık takip döneminde, 2 doz alan kişilerde VZV antikor titreleri ≥ 5 gpELISA ünitesi/mL olanların yüzdesi ve GMT'ler takibin 1. yılında 1 doz alanlara göre daha yüksek ve tüm takip döneminde benzerdir. 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 kişiler

Aşının 2 dozunu alan 13 yaş ve üzeri sağlıklı bireyleri içeren klinik çalışmalarda, ölçülebilir su çiçeği antikorları (gpELISA ≥ 0.6 ünite) aşılamadan sonraki 1.yılda %97.9'unda (568/580), 2.yılda %97.1'inde (34/35), 3.yılda %100'ünde (144/144), 4.yılda %97.0'ında (98/101), 5.yılda %97.5'inde (78/80) ve 6.yılda %100'ünde (45/45) saptanmıştır.

Vahşi tip su çiçeği ile karşılaşmadan sonra, aşılananların antikor düzeylerinde bir artış gözlenmiştir; bu gözlem bu çalışmalarda aşılamadan sonra antikor düzeylerinde uzun süreli, belirgin kalıcılıktan 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 aşılardan 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'ydi ve rapel dozdan yaklaşık 7-10 gün sonra 143.6 gpELISA ünitesi/mL'ye yükselmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşıların farmakokinetik özelliklerinin incelemesi yapılmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel prelinik güvenlik çalışmaları yapılmamıştır. Ancak KÜB'ün diğer bölümlerindeki klinik güvenlik verileri, prelinik olarak endişe verici bir durumu düşündürmemektedir.

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 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 dondurmayınız.

Donmuş aşığı çözüp kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Flakon

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

Kullanıma hazır enjektör

Piston tıpalı (klorobütıl kauçuk) ve uç kapaklı (klorobütıl kauçuk veya stiren bütadien kauçuk bileşimi-lateks içermeyen), blister içerisinde 2 ayrı iğne bulunan 1 mL kullanıma hazır enjektörde sunulmaktadır.

Tek dozluk ambalajlarda bulunmaktadır.

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

Dezenfektanlar ile temas ettirmeyiniz.

Aşığı hazırlamak için sadece kullanıma hazır enjektör ile verilen enjeksiyon suyunu kullanınız.

Kullanıma hazır enjektörleri içeren formların ikincil ambalajında 2 ayrı iğne bulunmaktadır. SC uygulama için hastanın ağırlığına ve cüssesine uygun iğneyi seçiniz.

İğne enjektörün ucuna sıkıca takılmalı ve 90° döndürülerek (çeyrek tur) iyice sıkıştırılmalıdır.

Önceden doldurulmuş enjektörün tüm içeriğini, toz içeren flakona enjekte edin. İyice 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 değişiklik açısından gözle kontrol edilmelidir. Hazırlanan aşıda partiküllü madde gözlenirse veya aşı berrak renksiz ile açık sarı arasında bir renkte görünmüyorsa, aşı kullanılmamalıdır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri

No:127 B Blok Kat:8

Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI :

47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.05.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ

-