

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VARIVAX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Szczepionka przeciw ospie wietrznej, żywa

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Wirus ospy wietrznej\* szczep Oka/Merck (żywy, atenuowany)  $\geq 1350$  PFU\*\*

\* Namnażany w hodowli ludzkich komórek diploidalnych (MRC-5)

\*\* PFU (ang. plaque-forming units, jednostki powodujące powstanie łysinek) = jednostki określające miano wirusa

Szczepionka może zawierać śladową ilość neomycyny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego oraz przezroczysty, bezbarwny płynny rozpuszczalnik.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Szczepionka VARIVAX jest wskazana do stosowania w ramach szczepień ochronnych przeciwko ospie wietrznej u osób od ukończenia 12. miesiąca życia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

VARIVAX można podawać niemowlętom od ukończenia 9. miesiąca życia w szczególnych okolicznościach, na przykład w celu dostosowania się do obowiązującego w kraju kalendarza szczepień lub w przypadku wybuchu epidemii (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.1).

VARIVAX można także podawać osobom podatnym na zachorowanie, które miały kontakt z ospą wietrzną. Szczepienie w ciągu 3 dni po kontakcie może zapobiec wystąpieniu klinicznie jawnego zakażenia lub zmodyfikować przebieg zakażenia. Ponadto istnieje ograniczona liczba danych wskazujących na to, że zaszczepienie w terminie do 5 dni po kontakcie może zmodyfikować przebieg zakażenia (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### *Dawkowanie*

Szczepionkę VARIVAX należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

#### Osoby w wieku poniżej 9 miesięcy

Nie należy podawać szczepionki VARIVAX osobom w wieku poniżej 9 miesięcy.

#### Osoby w wieku od 9 miesięcy

Osobom należy podać dwie dawki szczepionki VARIVAX, aby zapewnić optymalną ochronę przeciwko ospie wietrznej (patrz punkt 5.1).

- Osoby w wieku od 9 do 12 miesięcy  
W sytuacji, gdy szczepienie rozpoczyna się w wieku pomiędzy 9 do 12 miesięcy, konieczne jest podanie drugiej dawki po przerwie wynoszącej co najmniej 3 miesiące (patrz punkt 5.1).
- Osoby w wieku od 12 miesięcy do 12 lat  
W przypadku osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat między terminami podania pierwszej i drugiej dawki szczepionki musi upłynąć co najmniej jeden miesiąc (patrz punkt 5.1).

*Uwaga: obowiązujące oficjalne zalecenia mogą różnić się pod względem liczby wymaganych dawek szczepionki (jedna lub dwie) i odstępów pomiędzy dawkami szczepionek zawierających wirus ospy wietrznej.*

Osoby w wieku od 12 miesięcy do 12 lat z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV [klasa 1 wg CDC] i właściwym dla wieku odsetkiem limfocytów T CD4<sup>+</sup> wynoszącym  $\geq 25\%$  powinny otrzymać dwie dawki szczepionki w odstępie 12 tygodni.

- Osoby w wieku od 13 lat i starsze  
Osoby w wieku od 13 lat i starsze powinny otrzymać dwie dawki w odstępie 4–8 tygodni. Jeśli odstęp pomiędzy dawkami przekracza 8 tygodni, drugą dawkę należy podać możliwie jak najszybciej (patrz punkt 5.1).

Dostępne są dane dotyczące skuteczności ochrony do 9 lat po szczepieniu (patrz punkt 5.1). Jednak nie określono jeszcze konieczności podawania dawek przypominających.

Jeśli szczepionka VARIVAX ma być podana osobom seronegatywnym przed okresem zaplanowanej lub możliwej w przyszłości immunosupresji (takim jak osoby oczekujące na przeszczep narządu i osoby, u których nastąpiła remisja choroby nowotworowej), ustalając termin szczepień należy uwzględnić odstęp po podaniu drugiej dawki, zanim będzie można spodziewać się maksymalnej ochrony (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Brak danych dotyczących skuteczności ochrony lub odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę VARIVAX u osób seronegatywnych w wieku powyżej 65 lat.

### *Sposób podawania*

Szczepionkę podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) lub podskórnym (sc.).

Preferowane miejsca wstrzyknięć to przednio-boczna część uda u młodszych dzieci i mięsień naramienny u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych.

Szczepionkę należy podawać podskórnie u pacjentów z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia krwi.

## **NIE NALEŻY WSTRZYKIWAĆ DONACZYNIOWO.**

Środki ostrożności, które należy podjąć przed bezpośrednim kontaktem ze szczepionką lub jej podaniem: Patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na neomycynę (która może występować w śladowych ilościach, patrz punkty 2 oraz 4.4).
- Dyskrazja, białaczka, każdy rodzaj chłoniaka lub inne nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego i chłonnego
- Osoby leczone immunosupresyjnie (w tym dużymi dawkami kortykosteroidów) (patrz punkt 4.8).
- Ciężki humoralny lub komórkowy (pierwotny lub nabyty) niedobór odporności, np. ciężki, złożony niedobór odporności, agammaglobulinemia lub AIDS, lub objawowe zakażenie wirusem HIV, lub właściwy dla wieku odsetek limfocytów T CD4<sup>+</sup> u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy: z CD4<sup>+</sup> < 25%; w wieku między 12 a 35 miesięcy: z CD4<sup>+</sup> < 20%; w wieku między 36 a 59 miesięcy: z CD4<sup>+</sup> < 15% (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Osoby o znanym z wywiadu rodzinnego wrodzonym lub dziedzicznym zaburzeniem odporności, o ile nie stwierdzono u nich, przed ewentualnym szczepieniem, prawidłowego układu immunologicznego.
- Nieleczona czynna gruźlica.
- Osoby z jakąkolwiek chorobą, przebiegającą z gorączką > 38,5°C; aczkolwiek, samo niewielkie podwyższenie temperatury nie stanowi przeciwwskazania do zaszczepienia.
- Ciąża. Ponadto należy unikać zajścia w ciążę przez 1 miesiąc po zaszczepieniu (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć należy zawsze zapewnić nadzór nad pacjentem oraz szybki dostęp do właściwego leczenia w rzadkich przypadkach wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Tak jak w przypadku innych szczepionek istnieje możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, nie tylko na substancję czynną, ale także na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na neomycynę (która może występować w śladowych ilościach, patrz punkty 2 oraz 4.3).

Podobnie jak inne szczepionki VARIVAX nie zapewnia wszystkim osobom całkowitej ochrony przed ospą wietrzną nabytą w sposób naturalny. W badaniach klinicznych oceniano jedynie skuteczność, począwszy od 6. tygodnia po podaniu jednej dawki u zdrowych osób w wieku do 12 lat lub od 6. tygodnia po podaniu drugiej dawki u osób starszych (patrz punkt 5.1).

Można rozważyć szczepienie u pacjentów z wybranymi rodzajami niedoborów odporności w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko (pacjenci z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV, niedobór

podklas IgG, wrodzona neutropenia, przewlekła choroba ziarniniakowa oraz choroby przebiegające z niedoborem dopełniacza).

Pacjenci z obniżoną odpornością, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do szczepienia (patrz punkt 4.3), mogą zareagować słabiej niż pacjenci z prawidłową czynnością układu immunologicznego; dlatego w przypadku kontaktu z patogenami niektóre z tych osób mogą zachorować na ospę wietrzną, pomimo prawidłowego podania szczepionki. Tych pacjentów należy starannie monitorować pod kątem występowania objawów ospy wietrznej.

Osoby zaszczepione powinny unikać stosowania salicylanów w ciągu 6 tygodni po szczepieniu (patrz punkt 4.5).

#### Przenoszenie wirusa szczepionkowego

W rzadkich przypadkach może dojść do przeniesienia szczepionkowego wirusa ospy wietrznej (szczep Oka/Merck) i w wyniku tego do zakażenia wirusem ospy wietrznej, włącznie z uogólnioną postacią choroby z osób zaszczepionych (u których wystąpiła lub nie wystąpiła wysypka ospopodobna) na osoby podatne na zachorowanie na ospę wietrzną, które miały z nimi kontakt, w tym osoby zdrowe, a także osoby należące do grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.8).

Z tego względu, gdy jest to możliwe, osoby zaszczepione powinny unikać bliskich kontaktów z podatnymi osobami należącymi do grupy wysokiego ryzyka w okresie do 6 tygodni po szczepieniu.

W przypadkach, gdy nie można uniknąć kontaktu z osobami należącymi do grupy wysokiego ryzyka, przed zaszczepieniem, należy ocenić możliwe ryzyko przeniesienia szczepionkowego wirusa oraz ryzyko nabycia i przeniesienia dzikiego wirusa ospy wietrznej (patrz punkt 4.8).

Do podatnych osób należących do grupy wysokiego ryzyka należą:

- osoby z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3);
- kobiety w ciąży bez udokumentowanej przebytej w przeszłości ospy wietrznej lub wyników badań laboratoryjnych wskazujących na wcześniejsze zakażenie;
- noworodki urodzone przez matki bez udokumentowanej przebytej w przeszłości ospy wietrznej lub wyników badań laboratoryjnych wskazujących na wcześniejsze zakażenie.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### Potas

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Szczepionki VARIVAX nie wolno mieszać w tej samej strzykawce z jakąkolwiek inną szczepionką ani innym produktem leczniczym. Inne szczepionki podawane we wstrzyknięciach lub inne produkty lecznicze muszą być podawane w oddzielnych wstrzyknięciach i w różnych częściach ciała.

#### *Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami*

Szczepionkę VARIVAX podawano małym dzieciom w tym samym czasie, ale w innym miejscu wstrzyknięcia co szczepionkę skojarzoną przeciwko odrze, śwince i różyczce, szczepionkę skoniugowaną

przeciwno *Haemophilus influenzae* typu b, szczepionkę przeciwno wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionkę przeciwno błonicy, tężcowi i krztuścowi z pełnokomórkowym komponentem krztuśca, a także szczepionkę doustną przeciwno wirusowi polio. Nie było dowodów wskazujących na istnienie znaczących klinicznie różnic odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów w przypadku jednoczesnego podania ze szczepionką VARIVAX. Jeśli szczepionka przeciwno ospie wietrznej (żywa) (szczep Oka/Merck) nie jest podawana jednocześnie ze szczepionką przeciwno odrze, śwince i różyczce zawierającą żywe drobnoustroje, należy zachować miesięczny odstęp pomiędzy podaniem tych 2 żywych szczepionek.

Nie oceniono przypadków podania szczepionki VARIVAX jednocześnie ze szczepionkami czterowalentnymi, pięciowalentnymi lub sześciowalentnymi (zawierającymi antygeny błonicy, tężca i bezkomórkowy komponent krztuśca [DTaP]).

Należy odłożyć szczepienie co najmniej na 5 miesięcy po przetoczeniu krwi lub osocza albo podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej lub immunoglobuliny przeciwno wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (ang. varicella zoster immune globulin, VZIG).

Podanie produktów krwiopochodnych zawierających przeciwciała przeciwno wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, w tym także VZIG lub innych immunoglobulin, w ciągu 1 miesiąca po podaniu szczepionki VARIVAX może zmniejszyć odpowiedź immunologiczną na szczepionkę, a zatem zmniejszyć skuteczność zapewnianej przez nią ochrony. Z tego względu należy unikać podawania któregośkolwiek z tych produktów w okresie 1 miesiąca po podaniu dawki szczepionki VARIVAX, chyba że będzie to uznane za niezbędne.

Osoby zaszczepione powinny unikać stosowania salicylanów przez 6 tygodni po zaszczepieniu szczepionką VARIVAX, ponieważ zgłaszano przypadki występowania zespołu Reye'a po podaniu salicylanów w trakcie zakażenia wirusem ospy wietrznej typu dzikiego (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Płodność*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu szczepionki VARIVAX na rozrodczość u zwierząt. Nie badano szczepionki VARIVAX pod względem potencjalnego niekorzystnego wpływu na płodność.

##### *Ciąża*

Nie należy szczepić kobiet w okresie ciąży szczepionką VARIVAX.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania szczepionki VARIVAX u kobiet w okresie ciąży. Jednak nie udokumentowano przypadków uszkodzenia płodu po podaniu szczepionki przeciwno ospie wietrznej kobietom w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy szczepionka VARIVAX podana kobiecie w okresie ciąży może spowodować uszkodzenie płodu lub wpłynąć na zdolność rozrodczą.

Należy unikać zajścia w ciążę przez 1 miesiąc po zaszczepieniu. Kobiety, które planują ciążę powinny zostać poinformowane o konieczności opóźnienia tej decyzji.

##### *Karmienie piersią*

Ze względu na teoretyczne ryzyko przeniesienia szczepu wirusa zawartego w szczepionce z matki na niemowlę zasadniczo nie zaleca się podawania szczepionki VARIVAX kobietom karmiącym piersią (patrz także punkt 4.4). Możliwość zaszczepienia kobiety, która nie chorowała wcześniej na ospę wietrzną albo która jest seronegatywna wobec wirusa ospy wietrznej, a która miała kontakt z wirusem, należy oceniać w każdym przypadku indywidualnie.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych zamrożone i zachowujące stabilność podczas przechowywania w lodówce szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) podano około 17 000 zdrowym osobom w wieku  $\geq 12$  miesięcy, które obserwowano maksymalnie przez 42 dni po podaniu każdej dawki. Wydaje się, że stosowanie szczepionki VARIVAX u osób seropozytywnych nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Profil bezpieczeństwa szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) zachowującej stabilność podczas przechowywania w lodówce był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa wcześniejszych postaci farmaceutycznych tej szczepionki.

W badaniu z grupą kontrolną placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 956 zdrowych osób w wieku od 12 miesięcy do 14 lat, spośród których u 914 stwierdzono podatność na ospę wietrzną potwierdzoną na podstawie badań serologicznych, jedynymi działaniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej u osób zaszczepionych niż u osób otrzymujących placebo były: ból (26,7% w porównaniu z 18,1%) i zaczerwienienie (5,7% w porównaniu z 2,4%) w miejscu wstrzyknięcia oraz wysypka ostopodobna poza miejscem wstrzyknięcia (2,2% w porównaniu z 0,2%).

W badaniu klinicznym szczepionkę VARIVAX podano domięśniowo lub podskórnio 752 dzieciom. Ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny w przypadku podania którąkolwiek z tych dróg, chociaż reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały rzadziej w grupie, w której wykonywano wstrzyknięcia domięśniowe (20,9%), niż w grupie otrzymującej szczepionkę podskórnio (34,3%).

W badaniu szczepionki przeciwko ospie wietrznej (żywej) (szczep Oka/Merck) przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu w celu oceny krótkoterminowego bezpieczeństwa stosowania (obserwacja kontrolna przez 30 lub 60 dni) u około 86 000 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 12 lat oraz 3600 osób w wieku 13 i starszych nie zgłoszono żadnych związanych ze szczepionką poważnych działań niepożądanych.

##### b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

###### Badania kliniczne

W badaniach klinicznych, w których oceniono związek przyczynowo-skutkowy (5185 uczestników), zgłoszono wymienione niżej działania niepożądane związane czasowo ze szczepieniem:

Zdarzenia niepożądane zaklasyfikowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

*bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *rzadko* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

*Osoby zdrowe w wieku od 12 miesięcy do 12 lat (1 dawka)*

| <b>Działania niepożądane</b>   | <b>Częstość występowania</b> |
|--|------------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>  |                              |
| Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie węzłów chłonnych, trombocytopenia  | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>   |                              |
| Ból głowy, senność   | Niezbyt często               |
| Apatia, pobudzenie, nadmierna senność, zaburzenia chodu, drgawki gorączkowe, drżenie   | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia oka</i>  |                              |
| Zapalenie spojówek   | Niezbyt często               |
| Ostre zapalenie spojówek, łzawienie, obrzęk powiek, podrażnienie   | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>  |                              |
| Ból ucha   | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>  |                              |
| Kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, przekrwienie błony śluzowej dróg oddechowych, wodnista wydzielina z nosa                                   | Niezbyt często               |
| Zapalenie zatok, kichanie, przekrwienie płuc, katar, świszczący oddech, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie płuc               | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>   |                              |
| Anoreksja  | Niezbyt często               |
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>  |                              |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych   | Często                       |
| Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha, zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła, ospa wietrzna, wysypka wirusowa, zakażenie wirusowe          | Niezbyt często               |
| Zakażenie, choroba grypopodobna  | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>  |                              |
| Biegunka, wymioty  | Niezbyt często               |
| Ból brzucha, nudności, obecność krwi w kale, owrzodzenie jamy ustnej   | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>  |                              |
| Wysypka, wysypka grudkowo - plamkowa, wysypka ospopodobna (uogólniona mediana 5 zmian)   | Często                       |
| Kontaktowe zapalenie skóry, rumień, świąd, pokrzywka   | Niezbyt często               |
| Zaczerwienienie twarzy, pęcherzyk, atopowe zapalenie skóry, wysypka pokrzywkopodobna, stłuczenie, zapalenie skóry, wysypka polekowa, zakażenie skóry | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>   |                              |
| Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, sztywność  | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>   |                              |
| Wynaczynienie  | Rzadko                       |



| <b>Działania niepożądane</b>  | <b>Częstość występowania</b> |
|---|------------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>  |                              |
| Gorączka  | Bardzo często                |
| Rumień w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, ból/tkliwość/podrażnienie, obrzęk oraz wysypka ospopodobna (mediana 2 zmian w miejscu wstrzyknięcia)                                       | Często                       |
| Oslabienie/zmęczenie, wylew krwawy w miejscu wstrzyknięcia, krwiak, stwardnienie, wysypka, złe samopoczucie   | Niezbyt często               |
| Wyprysk w miejscu wstrzyknięcia, guzek, uczucie ciepła, wysypka pokrzywkopodobna, przebarwienie, stan zapalny, sztywność, obrzęk/opuchlizna, uczucie ciepła, ciepło przy dotknięciu | Rzadko                       |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>  |                              |
| Drażliwość  | Często                       |
| Płaczliwość, bezsenność, zaburzenia snu   | Niezbyt często               |

*Zdrowe osoby w wieku od 12 miesięcy do 12 lat (2 dawki podane w odstępie  $\geq 3$  miesięcy)*

U osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat, którym podano szczepionkę przeciwko ospie wietrznej (żywą) (szczep Oka/Merck), zgłoszono następujące ciężkie działania niepożądane związane czasowo ze szczepieniem: biegunka, drgawki gorączkowe, gorączka, poinfekcyjne zapalenie stawów, wymioty.

Częstość występowania układowych klinicznych działań niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki VARIVAX zasadniczo była podobna lub mniejsza od obserwowanej po podaniu dawki pierwszej. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (głównie rumień i obrzęk) występowały z większą częstością po podaniu drugiej dawki (patrz opis badania w punkcie 5.1).

*Zdrowe osoby w wieku 13 lat i starsze (większości podano 2 dawki w odstępie 4–8 tygodni)*

U osób w wieku 13 lat i starszych nie oceniano związku przyczynowo-skutkowego, z wyjątkiem ciężkich działań niepożądanych.

Jednak w badaniach klinicznych (1648 uczestników) wymienione niżej działania niepożądane były związane czasowo ze szczepieniem:

| <b>Działania niepożądane</b>  | <b>Częstość występowania</b> |
|---|------------------------------|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>   |                              |
| Wysypka ospopodobna (uogólniona mediana 5 zmian)  | Często                       |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>  |                              |
| Gorączka $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (mierzona w jamie ustnej), rumień w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie i obrzęk | Bardzo często                |
| Wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd i wysypka ospopodobna (mediana 2 zmian w miejscu wstrzyknięcia)                | Często                       |
| Wylew krwawy w miejscu wstrzyknięcia, krwiak, stwardnienie, zdrętwienie i uczucie ciepła                              | Niezbyt często               |

| <b>Działania niepożądane</b> | <b>Częstość występowania</b> |
|------------------------------|------------------------------|
| Hiperpigmentacja, sztywność  | Rzadko                       |

#### Obserwacja po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu na całym świecie spontanicznie zgłoszono następujące działania niepożądane związane czasowo z podaniem szczepionki Varivax:

| <b>Działania niepożądane<sup>+</sup></b>   |
|--|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>  |
| Niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia (w tym idiopatyczna plamica małopłytkowa (ang. ITP., idiopathic thrombocytopenic purpura), uogólnione powiększenie węzłów chłonnych  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>   |
| Udar naczyniowo-mózgowy, drgawki gorączkowe i występujące bez gorączki, zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, samoistne porażenie nerwu twarzonego, ataksja*, zawroty głowy/zaburzenia równowagi, parestezje |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>  |
| Zapalenie płuc   |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>  |
| Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, plamica Henocha-Schönleina, wtórne zakażenia bakteryjne skóry i tkanek miękkich, w tym zapalenie tkanki łącznej  |
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>  |
| Zapalenie mózgu* <sup>‡</sup> , zapalenie gardła, zapalenie płuc*, ospa wietrzna (szczep zawarty w szczepionce), półpasiec* <sup>‡</sup> , aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>‡</sup>                                    |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>   |
| Drażliwość   |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>  |
| Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) i podobne objawy, takie jak obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy oraz obrzęk obwodowy, reakcja anafilaktyczna u osób, u których w przeszłości stwierdzono uczulenie lub nie       |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>  |
| Nudności, wymioty  |

<sup>+</sup> Ponieważ były to działania zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić związek przyczynowy z podaniem szczepionki. Z tego względu częstość występowania tych zdarzeń została określona jako „nieznana”.

\* Te wybrane działania niepożądane zgłoszone po podaniu szczepionki przeciwko ospie wietrznej (żywej) (szczep Oka/Merck) stanowią także następstwo zakażenia wirusem ospy wietrznej typu dzikiego. Na podstawie danych z badań dotyczących aktywnego nadzoru w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu i zgłoszeń zarejestrowanych w okresie biernego nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu ustalono, że nic nie wskazuje na zwiększenie ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych po zaszczepieniu w porównaniu z chorobą wywołaną przez wirus typu dzikiego (patrz punkt 5.1).

<sup>‡</sup> Patrz punkt c.

Wysypki poszczepienne, w których wyizolowano szczep Oka/Merck, miały na ogół przebieg łagodny (patrz punkt 5.1).

### **c. Opis wybranych działań niepożądanych**

#### Przypadki półpaśca w badaniach klinicznych

W badaniach klinicznych zgłoszono 12 przypadków półpaśca wśród 9543 zaszczepionych osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat w okresie 84 414 osobo-lat obserwacji kontrolnej. Na tej podstawie wyliczono częstość występowania, która wynosiła co najmniej 14 przypadków na 100 000 osobo-lat, w porównaniu z 77 przypadkami na 100 000 osobo-lat po zakażeniu wirusem ospy wietrznej typu dzikiego. Wśród 1652 zaszczepionych osób w wieku 13 lat i starszych zgłoszono 2 przypadki półpaśca. We wszystkich 14 przypadkach choroba miała przebieg łagodny i nie zgłoszono żadnych następstw.

W innym badaniu klinicznym z udziałem osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat zgłoszono 2 przypadki półpaśca w grupie, w której podano jedną dawkę szczepionki, a w grupie zaszczepionej dwoma dawkami nie zgłoszono żadnego przypadku choroby. Po zaszczepieniu prowadzono obserwację przez okres 10 lat.

Dane z okresu aktywnej obserwacji dotyczące dzieci zaszczepionych szczepionką przeciwko ospie wietrznej (żywą) (szczep Oka/Merck) i obserwowanych przez 14 lat po szczepieniu nie wskazują na wzrost częstości występowania półpaśca w porównaniu z dziećmi po przebytych zakażeniu wirusem ospy wietrznej typu dzikiego przed zarejestrowaniem szczepionki. Obecnie jednak nie jest znany długoterminowy wpływ szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) na częstość występowania półpaśca (patrz punkt 5.1).

#### Powikłania po ospie wietrznej

U osób z obniżoną odpornością lub z prawidłową czynnością układu immunologicznego zgłaszano występowanie powikłań po ospie wietrznej będącej wynikiem zakażenia szczepem wirusa zawartym w szczepionce, w tym wystąpienie półpaśca i choroby uogólnionej, takiej jak aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu.

#### Przeniesienie wirusa

Na podstawie pojedynczych przypadków, zgłaszanych w ramach monitorowania bezpieczeństwa w okresie po wprowadzeniu do obrotu w rzadkich przypadkach może dojść do przeniesienia wirusa zawartego w szczepionce z osób zaszczepionych, u których wystąpiła lub nie wystąpiła wysypka ospopodobna, na osoby, które miały z nimi kontakt (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) z innymi szczepionkami przeznaczonymi dla dzieci

Po jednoczesnym podaniu szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) ze szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce (M-M-R II) osobom w wieku od 12 do 23 miesięcy zgłaszano występowanie gorączki ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ; odpowiednik temperatury zmierzonej w jamie ustnej, 0–42 dni po szczepieniu) z częstością wynoszącą 26–40% (patrz także punkt 4.5).

### **d. Inne szczególne populacje pacjentów**

#### Osoby z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3)

U osób z obniżoną odpornością zgłaszano przypadki występowania martwiczego zapalenia siatkówki w okresie po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie danych z badań klinicznych nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i u osób młodszych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano przypadki przypadkowego podania szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) w dawce większej niż zalecana (wstrzyknięto dawkę większą niż zalecana, podano więcej niż jedno wstrzyknięcie lub odstęp między wstrzyknięciami był krótszy niż zalecany). W tych przypadkach wystąpiły następujące działania niepożądane: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie, zapalenie; drażliwość; dolegliwości żołądkowo-jelitowe (tj. krwawe wymioty, wymioty treścią kałową, zapalenie żołądka i jelit z wymiotami i biegunką); kaszel oraz infekcja wirusowa. W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono długotrwałych następstw.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciwwirusowe – wirusy ospy wietrznej

Kod ATC: J07BK01

#### *Ocena skuteczności klinicznej*

##### *Skuteczność u osób w wieku poniżej 12 miesięcy*

Nie oceniono skuteczności klinicznej w przypadku rozpoczęcia szczepień w wieku poniżej 12 miesięcy.

##### *Jednodawkowy schemat szczepienia zdrowych osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat*

W połączonych badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem wcześniejszych postaci farmaceutycznych szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) podawanych w dawkach od około 1000 do 17 000 PFU u większości osób, które otrzymały szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, żywą (szczep Oka/Merck) i miały kontakt z wirusem typu dzikiego, uzyskano pełną ochronę przed ospą wietrzną lub złagodzenie przebiegu choroby.

W szczególności oceniano skuteczność ochrony zapewnianej przez szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, żywą (szczep Oka/Merck), począwszy od 42. dnia po zaszczepieniu, trzema różnymi metodami:

- 1) w badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo prowadzonym przez 2 lata (N=956; skuteczność 95 do 100%; postać farmaceutyczna zawierająca 17 430 PFU);
- 2) na podstawie oceny stopnia ochrony przed chorobą po narażeniu w warunkach domowych w okresie 7–9 lat obserwacji (N=259; skuteczność 81 do 88%; postać farmaceutyczna zawierająca 1000-9000 PFU); oraz

- 3) na podstawie porównania odsetka zachorowań na ospę wietrzną w okresie 7–9 lat u osób zaszczepionych i historycznych danych dotyczących populacji kontrolnej z lat 1972–1978 (N=5404; skuteczność 83 do 94%; postać farmaceutyczna zawierająca 1000-9000 PFU).

W grupie 9202 osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat, którym podano dawkę szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck), stwierdzono 1149 przypadków zakażenia (występującego po ponad 6 tygodniach od daty zaszczepienia) w okresie obserwacji kontrolnej wynoszącym maksymalnie 13 lat. 20 (1,7%) spośród tych 1149 przypadków sklasyfikowano jako postać ciężką (liczba zmian  $\geq 300$ , temperatura ciała mierzona w jamie ustnej  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ). Wspomniane wyżej dane w porównaniu z odsetkiem ciężkich przypadków odnotowanych po zakażeniu wirusem typu dzikiego wynoszącym 36% w historycznej grupie kontrolnej osób nieszczepionych odpowiadają 95-procentowemu względnemu zmniejszeniu odsetka przypadków ciężkich odnotowanych u osób zaszczepionych, u których po zaszczepieniu rozwinęło się zakażenie.

Możliwość zapobiegania ospie wietrznej poprzez zaszczepienie maksymalnie 3 dni po narażeniu na kontakt z wirusem oceniano w dwóch niewielkich badaniach z grupą kontrolną. W pierwszym badaniu wykazano, że na ospę wietrzną nie zachorowało żadne z 17 dzieci po narażeniu w warunkach domowych w porównaniu z 19 spośród 19 osób nieszczepionych, które miały kontakt z wirusem. W drugim badaniu z grupą kontrolną placebo dotyczącym profilaktyki po narażeniu na kontakt z wirusem, na ospę wietrzną zachorowało jedno spośród 10 dzieci w grupie zaszczepionej i 12 spośród 13 dzieci w grupie, w której podano placebo. W badaniu bez grupy kontrolnej prowadzonym w warunkach szpitalnych 148 pacjentom, w tym 35 z osłabioną odpornością, podano dawkę szczepionki przeciwko ospie wietrznej 1 do 3 dni po narażeniu na kontakt z wirusem i żaden z nich nie zachorował na ospę wietrzną.

Ilość opublikowanych danych dotyczących profilaktyki ospy wietrznej 4 do 5 dni po narażeniu na kontakt z wirusem jest ograniczona. W badaniu z podwójnie ślepą próbą 26 podatnego na zakażenie rodzeństwa dzieci z czynną ospą wietrzną randomizowano do grupy placebo lub do grupy zaszczepionej szczepionką przeciwko ospie wietrznej. W grupie zaszczepionej szczepionką przeciwko ospie wietrznej na ospę wietrzną zachorowało 4 spośród 13 dzieci (30,8%), przy czym 3 z tych dzieci zaszczepiono 4–5 dni po narażeniu. Jednak choroba miała łagodny przebieg (1, 2 i 50 zmian). Natomiast w grupie placebo na typową ospę wietrzną (60 do 600 zmian) zachorowało 12 spośród 13 dzieci (92,3%). Zatem zaszczepienie 4 do 5 dni po narażeniu na kontakt z wirusem ospy wietrznej może zmodyfikować przebieg ospy wietrznej w każdym przypadku wtórnego zakażenia.

#### *Dwadawkowy schemat szczepienia zdrowych osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat*

W badaniu, w którym porównano podanie 1 dawki (N = 1114) i 2. dawek (N = 1102) w odstępie trzech miesięcy, szacowana skuteczność przeciwko ospie wietrznej o każdym nasileniu w ciągu 10 lat obserwacji wyniosła 94% po podaniu jednej dawki i 98% po podaniu 2. dawek ( $p < 0,001$ ). Skumulowany odsetek przypadków ospy wietrznej w okresie 10-letniej obserwacji wyniósł 7,5% po podaniu 1 dawki i 2,2% po podaniu 2 dawek. W większości przypadków ospy wietrznej zgłoszonych przez osoby zaszczepione 1 lub 2 dawkami choroba przebiegała łagodnie.

#### *Dwadawkowy schemat szczepienia zdrowych osób w wieku 13 lat i starszych*

Skuteczność ochrony po podaniu dwóch dawek w odstępach 4 lub 8 tygodni u osób w wieku 13 lat lub starszych oceniano na podstawie narażenia w warunkach domowych w okresie 6–7 lat po zaszczepieniu. Skuteczność kliniczna wahała się w zakresie od 80 do 100%.

### Immunogenność szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck)

#### Jednodawkowy schemat szczepienia osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat

W badaniach klinicznych ustalono, że immunogenność postaci farmaceutycznej zachowującej stabilność podczas przechowywania w lodówce jest podobna do immunogenności wcześniejszych postaci farmaceutycznych, które oceniano pod względem skuteczności.

Wykazano, że miano wynoszące  $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml (gpELISA to bardzo czuły test analityczny, który nie jest dostępny w obrocie) 6 tygodni po zaszczepieniu stanowi w przybliżeniu odpowiednik ochrony klinicznej. Nie wiadomo jednak, czy miano  $\geq 0,6$  jednostek gpELISA/ml koreluje z ochroną długoterminową.

#### Humoralna odpowiedź immunologiczna u osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat

Serokonwersję (na podstawie wartości odcięcia testu, która na ogół odpowiada mianu wynoszącemu  $\geq 0,6$  jednostki gpELISA/ml) wykazano u 98% spośród 9610 podatnych osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat, którym podano dawki wahające się w zakresie od 1000 do 50 000 PFU. Miano przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej wynoszące  $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml uzyskano u około 83% tych osób.

W przypadku osób w wieku od 12 do 23 miesięcy, 6 tygodni po podaniu szczepionki VARIVAX przechowywanej w lodówce (8000 PFU na dawkę lub 25 000 PFU na dawkę) u 93% zaszczepionych uzyskano miano przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej wynoszące  $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml.

#### Humoralna odpowiedź immunologiczna u osób w wieku 13 lat i starszych

U 934 osób w wieku 13 lat i starszych w kilku badaniach klinicznych z zastosowaniem szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck) podawanej w dawkach wahających się w zakresie od około 900 do 17 000 PFU wykazano odsetek serokonwersji (miano przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej  $\geq 0,6$  jednostki gpELISA/ml) wynoszący od 73 do 100% po 1 dawce szczepionki. Odsetek osób, u których miano przeciwciał wynosiło  $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml, wahał się w zakresie od 22 do 80%.

Po podaniu 601 osobom 2 dawek szczepionki zawierającej od około 900 do 9000 PFU odsetek serokonwersji wyniósł od 97 do 100%, a odsetek osób z mianem przeciwciał wynoszącym  $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml wahał się w zakresie od 76 do 98%.

Brak jest danych dotyczących odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę VARIVAX u osób seronegatywnych wobec wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV) w wieku  $\geq 65$  lat.

#### Odporność humoralna w zależności od drogi podania

W badaniu porównawczym prowadzonym z udziałem 752 osób, którym podano szczepionkę VARIVAX drogą domięśniową lub podskórną, wykazano podobny profil immunogenności w przypadku obydwu dróg podania.

*Dwudawkowy schemat szczepienia zdrowych osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat*

W wieloośrodkowym badaniu zdrowym dzieciom w wieku od 12 miesięcy do 12 lat podano 1 dawkę albo 2 dawki szczepionki VARIVAX w odstępie 3 miesięcy. Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono w tabeli poniżej.

|  | VARIVAX<br>Schemat 1-dawkowy<br>(N = 1114) | VARIVAX<br>Schemat 2-dawkowy<br>(N = 1102) |                          |
|--|--|--|--------------------------|
|  | 6 tygodni po<br>zaszczepieniu              | 6 tygodni po<br>podaniu 1. dawki           | 6 tygodni po<br>2. dawce |
| Odsetek serokonwersji  | 98,9% (882/892)                            | 99,5% (847/851)                            | 99,9% (768/769)          |
| Odsetek osób z mianem przeciwciał anti-VZV $\geq 5$ jednostek gpELISA/ml (odsetek seroprotekcji) | 84,9% (757/892)                            | 87,3% (743/851)                            | 99,5% (765/769)          |
| Średnie geometryczne miana (jednostki gpELISA/ml)  | 12,0                                       | 12,8                                       | 141,5                    |

Wyniki tego badania i innych badań, w których druga dawka szczepionki była podana 3 do 6 lat po pierwszej dawce, wskazują na istotne wzmocnienie odpowiedzi przeciwciał anti-VZV po podaniu drugiej dawki. Poziom przeciwciał anti-VZV po podaniu 2 dawek w odstępie 3 do 6 lat jest porównywalny do poziomu uzyskanego po podaniu 2 dawek szczepionki w odstępie 3 miesięcy. Odsetki serokonwersji wyniosły około 100% po pierwszej dawce i 100% po drugiej dawce. Odsetki seroprotekcji ( $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml) wyniosły odpowiednio 85% po pierwszej dawce i 100% po drugiej dawce szczepionki, a średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał wzrosła średnio około 10-krotnie po podaniu drugiej dawki (wyniki oceny bezpieczeństwa, patrz punkt 4.8).

*Dwudawkowy schemat szczepienia zdrowych osób będących w wieku od 9 do 12 miesięcy w momencie podania pierwszej dawki*

Przeprowadzono badanie kliniczne z zastosowaniem skojarzonej szczepionki przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (Oka/Merck) (MMRV) podawanej w 2-dawkowym schemacie. Dawki szczepionki podano w odstępie wynoszącym 3 miesiące 1620 zdrowym osobom będącym w wieku od 9 do 12 miesięcy w chwili podania pierwszej dawki.

Profil bezpieczeństwa po podaniu 1. i 2. dawki był na ogół porównywalny we wszystkich kohortach wiekowych.

W populacji pacjentów uwzględnionych w analizie statystycznej (osoby zaszczepione niezależnie od miana przeciwciał w punkcie wyjścia) stwierdzono odsetek seroprotekcji wynoszący 100% po podaniu 2. dawki, niezależnie od wieku osoby zaszczepionej w chwili podania pierwszej dawki.

Odsetek seroprotekcji i średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT) przeciwko wirusowi ospy wietrznej w populacji pacjentów uwzględnionych w analizie statystycznej podano w tabeli poniżej.

|  | Szczepionka MMRV<br>Dawka 1. w wieku<br>9 miesięcy /<br>Dawka 2. w wieku<br>12 miesięcy<br>(N = 527) |                                     | Szczepionka MMRV<br>Dawka 1. w wieku<br>11 miesięcy /<br>Dawka 2. w wieku<br>14 miesięcy<br>(N = 480) |  | Szczepionka MMRV<br>Dawka 1. w wieku<br>12 miesięcy /<br>Dawka 2. w wieku<br>15 miesięcy<br>(N = 466) |  |
|--|--|-------------------------------------|---|--|---|--|
|  | 6 tygodni<br>po podaniu<br>1. dawki  | 6 tygodni po<br>podaniu<br>2. dawki | 6 tygodni<br>po podaniu<br>1. dawki   | 6 tygodni<br>po<br>podaniu<br>2. dawki | 6 tygodni<br>po podaniu<br>1. dawki   | 6 tygodni<br>po<br>podaniu<br>2. dawki |
| Odsetek seroprotekcji-wobec ospy wietrznej (95% przedział ufności) (miano $\geq$ 5 jednostek gpELISA/ml) | 93,1%<br>[90,6; 95,1]  | 100%<br>[99,3; 100]                 | 97,0%<br>[95,1; 98,4]   | 100%<br>[99,2; 100]                    | 96,5%<br>[94,4; 98,0]   | 100%<br>[99,2; 100]                    |
| Średnia geometryczna miana przeciwciał [95% przedział ufności] (jednostki gpELISA/ml)                    | 12<br>[12; 13]   | 321<br>[293; 352]                   | 15<br>[14; 15]  | 411<br>[376; 450]                      | 15<br>[14; 15]  | 481<br>[441; 526]                      |

#### *Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej*

##### *Jednodawkowy schemat szczepienia osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat*

W badaniach klinicznych, w których wzięły udział zdrowe osoby w wieku od 12 miesięcy do 12 lat obserwowane przez długi czas po zaszczepieniu jedną dawką, wykrywalne miano przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej ( $\geq 0,6$  jednostek gpELISA/ml) stwierdzono u 99,1% uczestników (3092/3120) po upływie 1 roku, u 99,4% uczestników (1382/1391) po upływie 2 lat, u 98,7% uczestników (1032/1046) po upływie 3 lat, u 99,3% uczestników (997/1004) po upływie 4 lat, u 99,2% uczestników (727/733) po upływie 5 lat i u 100% uczestników (432/432) po upływie 6 lat od daty zaszczepienia.

##### *Dwadawkowy schemat szczepienia osób w wieku od 12 miesięcy do 12 lat*

W okresie 9-letniej obserwacji kontrolnej GMT i odsetek uczestników z mianem przeciwciał anti-VZV wynoszącym  $\geq 5$  jednostek gpELISA/ml były wyższe w pierwszym roku obserwacji u osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki, niż u osób, które otrzymały 1 dawkę i porównywalne w całym okresie obserwacji. Skumulowany odsetek trwałości przeciwciał anti-VZV dla obu schematów szczepienia pozostał bardzo wysoki po 9 latach (99,0% w grupie, w której podano 1 dawkę, i 98,8% w grupie, w której podano 2 dawki).

#### Osoby w wieku 13 lat i starsze

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem osób w wieku 13 lat i starszych, którym podano 2 dawki szczepionki, wykrywalne miano przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej ( $\geq 0,6$  jednostki gpELISA/ml) było obecne u 97,9% (568/580) uczestników po upływie 1 roku, u 97,1% (34/35) uczestników po upływie 2 lat, u 100% (144/144) uczestników po upływie 3 lat, u 97,0% (98/101)



uczestników po upływie 4 lat, u 97,5% (78/80) uczestników po upływie 5 lat i u 100% (45/45) uczestników po upływie 6 lat od daty zaszczepienia.

U osób zaszczepionych obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po narażeniu na kontakt z wirusem ospy wietrznej typu dzikiego, co może tłumaczyć widoczne w tych badaniach długotrwałe utrzymywanie się miana przeciwciał po szczepieniu. Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki przeciwko ospie wietrznej (żywej) (szczep Oka/Merck) bez wzmocnienia odporności w wyniku kontaktu z wirusem typu dzikiego jest nieznany (patrz punkt 4.2).

Pamięć immunologiczną wykazano podając dawkę przypominającą szczepionki przeciwko ospie wietrznej (żywej) (szczep Oka/Merck) 4 do 6 lat po pierwszym szczepieniu u 419 osób będących w wieku od 1 roku do 17 lat w chwili otrzymania pierwszego wstrzyknięcia. Średnia geometryczna miana przeciwciał przed podaniem dawki przypominającej wynosiła 25,7 jednostek gpELISA/ml i zwiększyła się do 143,6 jednostek gpELISA/ml około 7–10 dni po podaniu dawki przypominającej.

### **Skuteczność szczepionki przeciwko ospie wietrznej, żywej (szczep Oka/Merck)**

#### **Badania obserwacyjne dotyczące długoterminowej skuteczności szczepionki VARIVAX**

Dane z okresu nadzoru zebrane w dwóch prowadzonych w Stanach Zjednoczonych obserwacyjnych badaniach skuteczności potwierdziły, że powszechne szczepienia przeciwko ospie wietrznej przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka zachorowania na ospę wietrzną o około 90%. Ponadto zmniejszenie ryzyka zachorowania na ospę wietrzną utrzymywało się na poziomie populacyjnym co najmniej przez 15 lat zarówno u osób zaszczepionych, jak i nieszczepionych. Dane te wskazują również na to, że szczepienia przeciwko ospie wietrznej mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia półpaśca u osób zaszczepionych.

W pierwszym badaniu, czyli długoterminowym prospektywnym badaniu kohortowym, około 7600 dzieci zaszczepionych w roku 1995 szczepionką przeciwko ospie wietrznej w drugim roku życia obserwowano w sposób aktywny przez 14 lat, aby ustalić częstość występowania ospy wietrznej i półpaśca. Do czasu zakończenia badania w 2009 roku 38% dzieci uczestniczących w tym badaniu otrzymało drugą dawkę szczepionki przeciwko ospie wietrznej. Warto zauważyć, że w 2006 roku w Stanach Zjednoczonych zalecano podanie drugiej dawki szczepionki przeciwko ospie wietrznej. W całym okresie obserwacji kontrolnej częstość występowania ospy wietrznej była około 10-krotnie mniejsza u osób zaszczepionych niż u dzieci w tym samym wieku w okresie przed wprowadzeniem powszechnych szczepień (szacunkowa skuteczność szczepionki w okresie badania wynosiła od 73% do 90%). W czasie obserwacji kontrolnej stwierdzono mniej przypadków półpaśca wśród osób zaszczepionych szczepionką przeciwko ospie wietrznej, niż można byłoby się spodziewać na podstawie odsetka dzieci w tym samym wieku zakażonych wcześniej wirusem ospy wietrznej typu dzikiego w okresie przed wprowadzeniem powszechnych szczepień (ryzyko względne = 0,61; 95% przedział ufności 0,43 – 0,89). Przypadki ospy wietrznej i półpaśca występujące pomimo zaszczepienia miały na ogół łagodny przebieg.

W drugim długoterminowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzono pięć przekrojowych sondaży dotyczących częstości występowania ospy wietrznej w okresie 15 lat od roku 1995 (przed szczepieniami) do roku 2009, każdy w losowo dobranej próbie złożonej z około 8000 dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 19 lat. Wyniki wskazują na stopniowe zmniejszenie liczby przypadków ospy wietrznej o 90%–95% (około 10–20-krotne) w okresie od 1995 do 2009 roku we wszystkich grupach wiekowych, zarówno wśród zaszczepionych, jak i nieszczepionych dzieci oraz osób w wieku młodzieńczym. Ponadto we wszystkich grupach wiekowych odnotowano zmniejszenie o około 90% (około 10-krotne) liczby hospitalizacji z powodu ospy wietrznej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana w przypadku szczepionek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono tradycyjnych przedklinicznych badań bezpieczeństwa stosowania, ale żadnych problemów stwierdzonych w fazie przedklinicznej nie uznano za znaczące dla bezpieczeństwa klinicznego, poza danymi uwzględnionymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Proszek:*

Sacharoza

Żelatyna hydrolizowana

Mocznik

Sodu chlorek

Sodu L-glutaminian

Disodu fosforan bezwodny

Potasu diwodorofosforan

Potasu chlorek

Informacje dotyczące substancji występujących w śladowych ilościach, patrz punkty 2, 4.3 oraz 4.4.

*Rozpuszczalnik:*

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tej szczepionki z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

**2 lata**

Po rekonstytucji szczepionkę należy zużyć natychmiast. Jakkolwiek wykazano, że szczepionka zachowuje stabilność przez 30 minut w temperaturze od +20°C do +25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**Nie zamrażać.**

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### *Fiolka*

Proszek w fiolce (ze szkła Typu I) o pojemności 3 ml z korkiem (guma butylowa) i odrywaniem kapslem (aluminium).

### *Ampułko-strzykawka*

Rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce (ze szkła Typu I) o pojemności 1 ml z zatyczką tłoka (guma chlorobutylowa) i nasadką na końcówkę (guma styrenowo-butadienowa), bez igły.

Rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce (ze szkła Typu I) o pojemności 1 ml z zatyczką tłoka (guma chlorobutylowa) i nasadką na końcówkę (guma styrenowo-butadienowa) z 2 oddzielnymi igłami w blistrze.

Opakowanie zawiera jedną dawkę lub dziesięć dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed rekonstytucją fiolka zawiera proszek barwy białej lub zbliżonej do białej, a ampułko-strzykawka zawiera przejrzysty, bezbarwny, płynny rozpuszczalnik. Po rekonstytucji szczepionka ma postać przejrzystego płynu, bezbarwnego do barwy bladożółtej.

Należy unikać styczności ze środkami dezynfekującymi.

Do rekonstytucji szczepionki należy użyć wyłącznie rozpuszczalnika zawartego w ampułko-strzykawce.

Ważne, aby stosować oddzielną, sterylną strzykawkę i igłę dla każdego pacjenta, aby uniknąć przeniesienia czynników zakaźnych z jednej osoby na drugą.

Jednej igły należy użyć do rekonstytucji, a do wstrzyknięcia oddzielnej, nowej igły.

### *Wskazówki dotyczące przygotowania szczepionki*

Aby zamocować igłę, należy ją mocno założyć na końcówkę strzykawki i zamocować poprzez obrócenie o ćwierć obrotu (90°).

Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki do fiolki z proszkiem. Delikatnie wstrząsnąć, aby dokładnie wymieszać roztwór.

Należy obejrzeć rozpuszczoną szczepionkę pod kątem występowania jakichkolwiek cząstek stałych i (lub) nieprawidłowego wyglądu. Nie wolno podawać szczepionki, jeśli po rekonstytucji widoczne są jakiegokolwiek cząstki stałe lub jeśli roztwór nie jest przejrzysty i nie jest bezbarwny do bladożółtego.

**Zaleca się podanie szczepionki natychmiast po rekonstytucji, aby zminimalizować utratę siły działania. Jeśli szczepionka nie została użyta w ciągu 30 minut po rekonstytucji, należy ją wyrzucić.**

**Nie należy zamrażać szczepionki po rekonstytucji.**

Należy pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki, zmienić igłę i wstrzyknąć szczepionkę podskórną lub domięśniowo.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25558

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25/09/2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13/09/2022