

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Varivax prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti planým neštovicím (varicella) (živá)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci obsahuje jedna dávka (0,5 ml):

Živý oslabený virus planých neštovic* (kmen Oka/Merck) $\geq 1\,350$ PFU**

* Produkovaný v lidských diploidních (MRC-5) buňkách

** PFU = plaque-forming units

Tato vakcína může obsahovat stopová množství neomycinu (viz body 4.3 a 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi.

Bílý až bělavý prášek a čiré, bezbarvé tekuté rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Varivax je indikován k vakcinaci proti planým neštovicím u jedinců ve věku od 12 měsíců (viz body 4.2 a 5.1).

Varivax lze za určitých okolností, jako je dosažení souladu s národním očkovacím kalendářem nebo při propuknutí onemocnění, podávat kojencům ve věku od 9 měsíců (viz body 4.2, 4.5 a 5.1).

Varivax lze rovněž podávat citlivým jedincům vystaveným planým neštovicím. Vakcinace do 3 dnů od expozice může zabránit klinicky zjevné infekci nebo může průběh infekce modifikovat. Navíc existují omezené údaje ukazující, že vakcinace až 5 dní od expozice může modifikovat průběh infekce (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití vakcíny Varivax musí být založeno na oficiálních doporučeních.

Jedinci mladší než 9 měsíců

Varivax se nemá podávat jedincům mladším než 9 měsíců.

Jedinci ve věku od 9 měsíců

K zajištění optimální ochrany před planými neštovicemi mají jedinci dostat dvě dávky vakcíny Varivax (viz bod 5.1).

- Jedinci ve věku od 9 do 12 měsíců
Pokud se s vakcinací začne mezi 9. a 12. měsícem věku, je potřebná druhá dávka, která se podává po nejméně 3 měsících (viz bod 5.1).
- Jedinci ve věku od 12 měsíců do 12 let
U jedinců ve věku od 12 měsíců do 12 let musí mezi první a druhou dávkou uplynout nejméně jeden měsíc (viz bod 5.1).

Poznámka: příslušná oficiální doporučení se mohou ohledně potřeby jedné nebo dvou dávek a intervalu mezi dávkami vakcín proti planým neštovicím lišit.

Jedinci ve věku od 12 měsíců do 12 let s asymptomatickou infekcí HIV (CDC kategorie 1) s věkově specifickým procentem CD4+ T-lymfocytů $\geq 25\%$ mají dostat dvě dávky podané s odstupem 12 týdnů.

- Jedinci ve věku od 13 let a starší
Jedinci ve věku od 13 let a starší mají dostat dvě dávky podané s odstupem 4 až 8 týdnů. Pokud interval mezi dávkami přesáhne 8 týdnů, má se druhá dávka podat co nejdříve (viz bod 5.1).

K dispozici jsou údaje o účinnosti ochrany po dobu až 9 let po vakcinaci (viz bod 5.1). Potřeba posilovacích dávek však dosud nebyla stanovena.

Pokud se Varivax má podávat séronegativním subjektům před obdobím plánované nebo možné budoucí imunosuprese (jako jsou subjekty čekající na transplantaci orgánu a jedinci v remisi maligní choroby), musí se předtím, než se dá očekávat maximální ochrana, při načasování vakcinace vzít v potaz interval po druhé dávce (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinné ochraně ani o imunitních odpovědích na vakcínu Varivax u séronegativních osob starších než 65 let.

Způsob podání

Vakcína se podává intramuskulárně (i.m.) nebo subkutánně (s.c.).

Preferovanými místy k podání injekce jsou u malých dětí anterolaterální oblast stehna a u větších dětí, dospívajících a dospělých deltoidní oblast.

U pacientů s trombocytopenií nebo poruchou srážlivosti krve se má vakcína podávat subkutánně.

NEPODÁVEJTE INJEKCI INTRAVASKULÁRNĚ.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s vakcínou nebo před jejím podáním: viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na jakoukoli vakcínu proti planým neštovicím, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na neomycin (který může být přítomen ve stopových zbytkových množstvích, viz body 2 a 4.4).
- Krevní dyskrázie, leukémie, lymfomy jakéhokoli typu nebo jiné maligní novotvary postihující krevní a lymfatický systém.

- Jedinci na imunosupresivní terapii (včetně vysokých dávek kortikosteroidů) (viz bod 4.8).
- Těžká humorální nebo celulární (primární nebo získaná) imunodeficience, např. těžká kombinovaná imunodeficience, agammaglobulinemie a AIDS nebo symptomatická infekce virem HIV nebo věkově specifické procento CD4+ T-lymfocytů - děti mladší než 12 měsíců: CD4+ < 25 %; děti mezi 12 a 35 měsíci: CD4+ < 20 %; děti mezi 36 a 59 měsíci: CD4+ < 15 % (viz body 4.4 a 4.8).
- Jedinci s vrozenou nebo dědičnou imunodeficiencí v rodinné anamnéze, pokud není prokázána u potenciálního příjemce vakcíny imunitní kompetence.
- Aktivní neléčená tuberkulóza.
- Jakékoli onemocnění s horečkou > 38,5 °C; nižší teplota sama o sobě však není kontraindikací vakcinace.
- Těhotenství. Dále je nutno se otěhotnění vyhnout 1 měsíc po vakcinaci (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Podobně jako u jiných injekčních vakcín, má být pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny vždy k dispozici odpovídající léčba a lékařský dohled.

Podobně jako u jiných vakcín, existuje možnost hypersenzitivních reakcí nejen na účinnou látku, ale také na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1 nebo na neomycin (který může být přítomen ve stopovém zbytkovém množství, viz body 2 a 4.3).

Podobně jako u jiných vakcín, Varivax nechrání před přirozeně získanými planými neštovicemi zcela všechny jedince. Klinické studie hodnotily pouze účinnost od 6 týdnů po jedné dávce u zdravých jedinců ve věku do 12 let nebo od 6 týdnů po druhé dávce u starších subjektů (viz bod 5.1).

Vakcinaci lze zvážit u pacientů s vybranými deficity imunity, kde přínosy převažují nad riziky (např. asymptomatické subjekty s infekcí HIV, deficity podtřídy IgG, vrozená neutropenie, chronická granulomatózní choroba a choroby s deficitem komplementu).

Imunokompromitovaní pacienti, kteří k této vakcinaci nejsou kontraindikováni (viz bod 4.3), nemusí odpovídat tak dobře, jako imunokompetentní pacienti; proto mohou někteří z těchto pacientů při kontaktu s planými neštovicemi navzdory správnému podání vakcíny onemocnět. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky planých neštovic.

Příjemci vakcíny se mají 6 týdnů po vakcinaci vyhnout užívání salicylátů (viz bod 4.5).

Přenos

K přenosu viru vakcíny proti planým neštovicím (kmen Oka/Merck), který má za následek infekci planými neštovicemi, včetně diseminovaného onemocnění, může zřídka dojít mezi příjemci vakcíny (u nichž dojde nebo nedojde k rozvoji vyrážky podobné planým neštovicím) a kontakty vnímavými vůči planým neštovicím, včetně zdravých i vysoce rizikových jedinců (viz bod 4.8).

Proto musí příjemci vakcíny usilovat o to, aby se, kdykoli je to možné, po dobu až 6 týdnů od vakcinace vyhnuli blízkému kontaktu s citlivými vysoce ohroženými jedinci.

Za okolností, kdy je kontakt s vysoce ohroženými jedinci nevyhnutelný, je nutno před vakcinací zvážit potenciální riziko přenosu viru obsaženého ve vakcíně proti riziku získání a přenosu divokého typu viru planých neštovic (viz bod 4.8).

Vnímaví vysoce ohrožení jedinci jsou:

- jedinci s oslabenou imunitou (viz bod 4.3);
- těhotné ženy bez doložené pozitivní anamnézy planých neštovic nebo laboratorního průkazu prodělané infekce;
- novorozenci matek bez doložené pozitivní anamnézy planých neštovic nebo laboratorního průkazu prodělané infekce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Varivax se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s žádnými jinými vakcínami ani jinými léčivými přípravky. Další injekční vakcíny nebo jiné léčivé přípravky se musí podávat v samostatných injekcích a do různých míst na těle.

Současné podávání s jinými vakcínami

Varivax byl podáván batolatům současně, ale do jiných míst podání, s kombinovanou vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, konjugovanou vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, vakcínou proti hepatitidě B, vakcínou proti záškrtu/tetanu/černému kašli (celulární) a perorální vakcínou proti dětské obrně. Nebyly nalezeny žádné důkazy klinicky relevantních rozdílů v imunitních odpovědích na žádné z agens, pokud se podávalo s vakcínou Varivax. Pokud se vakcína proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) nepodává současně s živou virovou vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, je nutno mezi 2 živými virovými vakcínami dodržet 1měsíční odstup.

Současné podávání vakcíny Varivax a tetravalentních, pentavalentních nebo hexavalentních vakcín (obsahujících záškrť, tetanus a acelulární černý kašel [DTaP]) nebylo hodnoceno.

Po transfuzi krve nebo plasmy nebo podávání normálního lidského imunoglobulinu nebo imunoglobulinu proti varicella zoster (VZIG) musí být vakcinace odložena o nejméně 5 měsíců.

Podání krevních přípravků obsahujících protilátky proti viru varicella zoster, včetně VZIG nebo jiných imunoglobulinových přípravků, v průběhu 1 měsíce po dávce vakcíny Varivax může snižovat imunitní odpověď na vakcínu, a tedy snižovat účinnost ochrany. Proto je nutno se podání těchto přípravků v průběhu 1 měsíce po dávce vakcíny Varivax vyhnout, pokud to není považováno za nezbytné.

Příjemci vakcíny se 6 týdnů po očkování vakcínou Varivax musí vyhýbat užívání salicylátů, protože po užívání salicylátů během infekce divokým typem viru planých neštovic byl hlášen Reyeův syndrom (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech s vakcínou Varivax nebyly provedeny. Varivax nebyl hodnocen s ohledem na možné zhoršení fertility.

Těhotenství

Těhotné ženy nesmějí být vakcínou Varivax očkovány.

Studie u těhotných žen nebyly s vakcínou Varivax provedeny. Nicméně pokud se vakcíny proti planým neštovicím podaly těhotným ženám, nebylo zaznamenáno poškození plodu. Není známo, zda může Varivax způsobit poškození plodu, pokud se podá těhotné ženě, nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnosti.

Otěhotnění je nutno se vyhnout po dobu 1 měsíce po vakcinaci. Ženám, které plánují otěhotnět, je třeba doporučit, aby s otěhotněním vyčkaly.

Kojení

Kvůli teoretickému riziku přenosu virového kmenu obsaženého ve vakcíně z matky na dítě se Varivax kojícím matkám obecně nedoporučuje (viz také bod 4.4). Vakcinace exponovaných žen s negativní anamnézou planých neštovic nebo žen, o nichž je známo, že jsou na plané neštovice séronegativní, musí být vyhodnoceny individuálně.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických hodnoceních byly podány zmrazené a v chladu stabilní formulace vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) přibližně 17 000 zdravým jedincům ve věku ≥ 12 měsíců, kteří byli po každé dávce sledováni po dobu až 42 dní. Riziko nežádoucích účinků se při použití vakcíny Varivax u séropozitivních jedinců nezdálo být zvýšeno. Bezpečnostní profil v chladu stabilní vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu předchozích formulací této vakcíny.

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 956 zdravých jedinců ve věku 12 měsíců až 14 let, z nichž u 914 bylo sérologicky potvrzeno, že jsou citliví na plané neštovice, byly jedinými nežádoucími účinky, které se vyskytly ve významně větší míře u příjemců vakcíny než u příjemců placeba, bolest (26,7 % *versus* 18,1 %), zarudnutí (5,7 % *versus* 2,4 %) v místě injekce a vyrážka podobná planým neštovicím mimo místo injekce (2,2 % *versus* 0,2 %).

V klinickém hodnocení dostávalo 752 dětí vakcínu Varivax, buď intramuskulárně, nebo subkutánně. Obecný bezpečnostní profil obou cest podání byl srovnatelný, i když reakce v místě aplikace byly ve skupině s intramuskulárním podáním méně časté (20,9 %) v porovnání se skupinou se subkutánním podáním (34,3 %).

V poregistrační studii vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck), provedené k vyhodnocení krátkodobé bezpečnosti (sledování po 30 nebo 60 dní) u přibližně 86 000 dětí ve věku 12 měsíců až 12 let, a u 3 600 jedinců ve věku 13 let a starších, nebyly hlášeny žádné s vakcínou související závažné nežádoucí účinky.

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Klinické studie

V klinických studiích, v nichž se hodnotila příčinná souvislost (5 185 subjektů), byly v časové souvislosti s vakcínou hlášeny následující nežádoucí účinky:

Nežádoucí příhody jsou seřazeny pod nadpisy frekvencí pomocí následující zvyklosti:
velmi časté ($\geq 1/10$), *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), *méně časté* ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), *vzácné* ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Zdraví jedinci ve věku 12 měsíců až 12 let (1 dávka)

Nežádoucí účinky	Frekvence
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Lymfadenopatie, lymfadenitida, trombocytopenie	vzácné
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Bolest hlavy, somnolence	méně časté
Apatie, agitovanost, hypersomnie, abnormální chůze, febrilní křeče, tremor	vzácné
<i>Poruchy oka</i>	
Konjunktivitida	méně časté
Akutní konjunktivitida, slzení, otok víček, podráždění	vzácné
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Bolest ucha	vzácné
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Kašel, ucpaný nos, respirační kongesce, rinorea	méně časté
Sinusitida, kýchání, plicní kongesce, rinitida, sípání, bronchitida, respirační infekce, pneumonie	vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Anorexie	méně časté
<i>Infekce a infestace</i>	
Infekce horních cest dýchacích	časté
Gastroenteritida, otitida, otitis media, faryngitida, varicella, virový exantém, virová infekce	méně časté
Infekce, onemocnění podobné chřipce	vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Průjem, zvracení	méně časté
Bolest břicha, nauzea, hematochezie, vřed v ústech	vzácné
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Vyrážka, makulopapulózní vyrážka, vyrážka připomínající plané neštovice (obvykle medián 5 lézí)	časté
Kontaktní dermatitida, erytém, svědění, kopřivka	méně časté
Zarudnutí, puchýřky, atopická dermatitida, kopřivkovitá vyrážka, zhmožděniny, dermatitida, léková erupce, kožní infekce	vzácné
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Muskuloskeletální bolest, myalgie, ztuhlost	vzácné
<i>Cévní poruchy</i>	
Extravazace	vzácné
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Horečka	velmi časté
Zarudnutí, vyrážka, bolest/napětí/bolestivost, otok a vyrážka podobná planým neštovicím v místě injekce (medián lézí v místě injekce 2)	časté
Astenie/únava, ekchymóza v místě injekce, hematoma, indurace, vyrážka, celkový pocit nemoci	méně časté
Ekzém v místě injekce, bulka, teplo, kopřivkovitá vyrážka, změna barvy, zánět, ztuhlost, edém/zduření, pocit tepla, teplo na dotek	vzácné

Nežádoucí účinky	Frekvence
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Podrážděnost	časté
Pláč, nespavost, poruchy spánku	méně časté

Zdraví jedinci ve věku 12 měsíců až 12 let (2 dávky s odstupem \geq 3 měsíce)

Následující nežádoucí účinky časově související s touto vakcínou byly hlášeny u jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let, jimž byla podána vakcína proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck): průjem, febrilní křeče, horečka, poinfekční artritida, zvracení.

Výskyt systémových klinických nežádoucích účinků po druhé dávce vakcíny Varivax byl obecně podobný výskytu pozorovanému po první dávce, nebo byl nižší. Výskyt reakcí v místě injekce (primárně erytém a otok) byl po druhé dávce vyšší (ohledně popisu studie viz bod 5.1).

Zdraví jedinci ve věku 13 let a starší (většina dostala 2 dávky s odstupem 4 až 8 týdnů)

S výjimkou závažných nežádoucích účinků nebyla u jedinců ve věku 13 let a starších kauzalita hodnocena.

Nicméně v klinických studiích (1 648 subjektů) s vakcinací časově souvisely následující účinky:

Nežádoucí účinky	Frekvence
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Vyrážka podobná planým neštovicím (generalizovaný medián 5 lézí)	časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Horečka $\geq 37,7$ °C – měřeno v ústech, erytém, bolestivost a otok v místě injekce	velmi časté
Vyrážka v místě injekce, svědění a vyrážka podobná planým neštovicím (medián lézí v místě injekce 2)	časté
Ekchymóza v místě injekce, hematoma, indurace, necitlivost a teplo v místě injekce	méně časté
Hyperpigmentace, ztuhlost	vzácné

Poregistrační sledování

V časové souvislosti s vakcínou Varivax byly během celosvětového poregistračního používání hlášeny následující nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinky⁺
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>
Aplastická anemie, trombocytopenie (včetně idiopatické trombocytopenické purpury (ITP)), lymfadenopatie
<i>Poruchy nervového systému</i>
Cerebrovaskulární příhoda, febrilní a nefebrilní křeče, Guillainův-Barrého syndrom, transversní myelitida, Bellova obrna, ataxie*, vertigo/závrať, parestezie, synkopa
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>
Pneumonitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>
Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, Henochova-Schönleinova purpura, sekundární bakteriální infekce kůže a měkkých tkání, včetně celulitidy

Nežádoucí účinky⁺
<i>Infekce a infestace</i>
Encefalitida* [‡] , faryngitida, pneumonie*, varicella (vakcínový kmen), herpes zoster* [‡] , aseptická meningitida [‡]
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>
Podrážděnost
<i>Poruchy imunitního systému</i>
Anafylaxe (včetně anafylaktického šoku) a příbuzné jevy, jako je angioneurotický edém, edém obličeje a periferní edém, anafylaxe u jedinců s alergií v anamnéze nebo bez ní
<i>Gastrointestinální poruchy</i>
Nauzea, zvracení

⁺ Jelikož jsou tyto příhody hlášeny dobrovolně z populace o neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci ani stanovit příčinnou souvislost s expozicí vakcíně. Proto je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

*Tyto vybrané nežádoucí účinky hlášené u vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) jsou rovněž důsledkem infekce divokým typem planých neštovic. Nic z aktivních poregistračních observačních studií ani z pasivního poregistračního hlášení neukazuje na to, že by riziko těchto nežádoucích účinků po vakcinaci v porovnání s onemocněním vyvolaným divokým typem viru bylo vyšší (viz bod 5.1).

[‡]Viz bod c.

Postvakcinační vyrážky, z kterých byl izolován kmen Oka/Merck, byly obecně mírné (viz bod 5.1).

c. Popis vybraných nežádoucích příhod

Případy herpes zoster v klinických studiích

V klinických studiích bylo u 9 543 vakcinovaných jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let během 84 414 osobo-roků sledování hlášeno 12 případů herpes zoster. To vedlo k vypočtené incidenci nejméně 14 případů na 100 000 osobo-roků, v porovnání se 77 případy na 100 000 osobo-roků po infekci divokým typem viru planých neštovic. U 1 652 vakcinovaných jedinců ve věku 13 let a starších byly hlášeny 2 případy herpes zoster. Všechny 14 případů bylo mírných a nebyly hlášeny žádné následky.

V jiné klinické studii u jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let byly hlášeny 2 případy herpes zoster ve skupině léčené 1 dávkou vakcíny a žádný případ ve skupině se dvěma dávkami. Subjekty byly po vakcinaci sledovány 10 let.

Údaje z aktivního sledování dětí očkovaných vakcínou proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) a po vakcinaci sledovaných 14 let nevykázaly žádné zvýšení frekvence onemocnění virem herpes zoster v porovnání s dětmi, které v době před vakcinací prodělaly plané neštovice kmenem divokého typu. Nicméně dlouhodobé účinky vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) na incidenci onemocnění virem herpes zoster nejsou v současnosti známy (viz bod 5.1).

Komplikace související s planými neštovicemi

U imunokompromitovaných a imunokompetentních jedinců byly hlášeny komplikace související s planými neštovicemi z kmene z vakcíny, včetně herpes zoster a diseminovaných infekcí, jako je aseptická meningitida a encefalitida.

Přenos

Na základě hlášení ojedinělých případů z poregistračního sledování se virus obsažený ve vakcíně může vzácně přenést na kontakty vakcinovaných osob, u kterých se vyvinula nebo nevyvinula vyrážka podobná planým neštovicím (viz bod 4.4).

Současné použití vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) s dalšími pediatrickými vakcínami

Pokud se vakcína proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) podávala současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (M-M-R II) jedincům ve věku 12 až 23 měsíců, byla s četností 26 % až 40 % hlášena horečka ($\geq 38,9$ °C; měřeno v ústech, 0. až 42. den po vakcinaci (viz také bod 4.5).

d. Další zvláštní populace

Imunokompromitovaní jedinci (viz bod 4.3)

Po registraci byla u imunokompromitovaných jedinců hlášena nekrotizující retinitida.

Starší osoby

Zkušenosti z klinických hodnocení neidentifikovaly rozdíly v bezpečnostním profilu mezi staršími osobami (jedinci ve věku ≥ 65 let) a mladšími subjekty.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno náhodné podání vyšší než doporučené dávky vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) (buď byla injikována větší dávka než doporučená, bylo podáno více injekcí nebo byl interval mezi injekcemi kratší než doporučený). Z těchto případů byly hlášeny následující nežádoucí účinky: zarudnutí v místě injekce, bolestivost, zánět, podrážděnost; gastrointestinální obtíže (tj. hematemeze, fekální emeze, gastroenteritida se zvracením a průjmem); kašel a virová infekce. Žádný z těchto případů nezanechal dlouhodobé následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virové vakcíny – plané neštovice, živý atenuovaný virus

ATC kód: J07BK01

Vyhodnocení klinické účinnosti

Účinnost u jedinců mladších než 12 měsíců

Pokud byla vakcinace zahájena ve věku nižším než 12 měsíců, nebyla klinická účinnost hodnocena.

Jednodávkový režim u zdravých jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

V kombinovaných klinických hodnoceních využívajících předchozí formulace vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) v dávkách od přibližně 1 000 do 17 000 PFU, byla většina subjektů, které dostaly vakcínu proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) a byly vystaveny viru divokého typu, před planými neštovicemi buď zcela chráněna, nebo se u nich vyvinula mírnější forma onemocnění.

Zvláště byla třemi různými způsoby hodnocena účinnost ochrany vakcínou proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) počínaje 42. dnem po vakcinaci:

- 1) dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou klinickou studií trvající více než 2 roky (n=956; účinnost 95 % až 100 %; formulace obsahující 17 430 PFU);
- 2) vyhodnocením ochrany před onemocněním po domácí expozici za 7 až 9 let sledování (n=259; účinnost 81 % až 88 %; formulace obsahující 1 000 až 9 000 PFU); a
- 3) porovnáním míry výskytu planých neštovic za 7 až 9 let u vakcinovaných v porovnání s historickými kontrolními údaji od roku 1972 do roku 1978 (n=5 404; účinnost 83 % až 94 %; formulace obsahující 1 000 až 9 000 PFU).

Ve skupině 9 202 jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let, kteří dostali dávku vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) bylo za dobu sledování až 13 let pozorováno 1 149 případů infekce (vyskytnuvších se více než 6 týdnů po vakcinaci). Z těchto 1 149 případů bylo 20 (1,7 %) klasifikováno jako těžké (počet lézí ≥ 300 , tělesná teplota měřená v ústech $\geq 37,8$ °C). Výše uvedené údaje, v porovnání s 36% podílem těžkých případů po infekci virem divokého typu u nevakcinovaných historických kontrol, odpovídají 95% relativnímu poklesu podílu těžkých případů pozorovaných u vakcinovaných osob, které po vakcinaci dostaly infekci.

Ve dvou malých kontrolovaných studiích byla hodnocena profylaxe planých neštovic vakcinací až 3 dny po expozici. První studie prokázala, že u žádného ze 17 dětí se po domácí expozici nevyvinuly plané neštovice v porovnání s 19 z 19 nevakcinovaných kontaktů. Ve druhé, placebem kontrolované studii postexpoziční profylaxe se plané neštovice vyvinuly u jednoho z 10 dětí ve vakcinované skupině v porovnání s 12 ze 13 dětí ve skupině s placebem. V nekontrolované studii v nemocničním prostředí dostalo dávku vakcíny proti planým neštovicím 1 až 3 dny po expozici 148 pacientů, z nichž 35 bylo imunokompromitovaných, přičemž u žádného se plané neštovice nevyvinuly.

Publikované údaje o prevenci planých neštovic 4 až 5 dní po expozici jsou omezené. Ve dvojitě zaslepené studii bylo randomizováno 26 vnímavých sourozenců dětí s aktivními planými neštovicemi do skupiny léčené placebem nebo vakcínou proti planým neštovicím. Ve skupině s vakcínou proti planým neštovicím se plané neštovice vyvinuly u 4 ze 13 dětí (30,8 %), z nichž 3 děti byly vakcinovány 4. až 5. den. Nemoc byla nicméně mírná (1, 2 a 50 lézí). Naproti tomu se u 12 ze 13 dětí (92,3 %) ve skupině s placebem vyvinuly typické plané neštovice (60 až 600 lézí). Vakcinace 4 až 5 dní po expozici planým neštovicím tedy může modifikovat průběh všech sekundárních případů planých neštovic.

Dvoudávkový režim u zdravých jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

Ve studii porovnávající 1 dávku (n=1 114) a 2 dávky (n=1 102) podané s odstupem 3 měsíců byla odhadovaná účinnost proti onemocněním planými neštovicemi všech závažností za 10 let pozorování 94 % u 1 dávky a 98 % u 2 dávek ($p < 0,001$). Kumulativní míra planých neštovic za 10 let pozorování byla 7,5 % po 1 dávce a 2,2 % po 2 dávkách. Většina případů planých neštovic hlášených u příjemců 1 dávky nebo 2 dávek byla mírná.

Dvoudávkový režim u zdravých jedinců ve věku 13 let a starších

Účinnost ochrany po dvou dávkách podaných s odstupem 4 až 8 týdnů u jedinců ve věku 13 let nebo starších byla hodnocena na základě domácí expozice po dobu 6 až 7 let po vakcinaci. Míry klinické účinnosti se pohybovaly od přibližně 80 % do 100 %.

Imunogenita vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck)

Jednodávkový režim u jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

Klinické studie stanovily, že imunogenita v chladu stabilní formulace je podobná imunogenitě dřívějších formulací, u nichž byla hodnocena účinnost.

Bylo prokázáno, že přibližným korelátem klinické ochrany je titer ≥ 5 gpELISA jednotek/ml (gpELISA je vysoce citlivé stanovení, které není komerčně dostupné) 6 týdnů po vakcinaci. Nicméně není známo, zda titer $\geq 0,6$ gpELISA jednotek/ml koreluje s dlouhodobou ochranou.

Humorální imunitní odpověď u jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

Sérokonverze (založená na cut-off testu, která obecně odpovídá $\geq 0,6$ gpELISA jednotek/ml) byla pozorována u 98 % z 9 610 citlivých jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let, kterým byly podány dávky v rozmezí od 1 000 do 50 000 PFU. Titry protilátek proti planým neštovicím ≥ 5 gpELISA jednotek/ml byly indukovány u přibližně 83 % těchto jedinců.

U jedinců ve věku 12 až 23 měsíců indukovalo podání chlazené vakcíny Varivax (8 000 PFU/dávka nebo 25 000 PFU/dávka) titry protilátek proti planým neštovicím ≥ 5 gpELISA jednotek/ml 6 týdnů po vakcinaci u 93 % vakcinovaných jedinců.

Humorální imunitní odpověď u jedinců ve věku 13 let a starších

U 934 jedinců ve věku 13 let a starších prokázalo několik klinických studií s vakcínou proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) v dávkách v rozmezí od přibližně 900 do 17 000 PFU míru sérokonverze (titer protilátek proti planým neštovicím $\geq 0,6$ gpELISA jednotek/ml) po 1 dávce vakcíny v rozmezí od 73 % do 100 %. Podíl subjektů s titry protilátek ≥ 5 gpELISA jednotek/ml se pohyboval od 22 % do 80 %.

Po 2 dávkách vakcíny (601 subjektů) v dávkách v rozmezí od přibližně 900 do 9 000 PFU se míra sérokonverze pohybovala od 97 % do 100 % a podíl subjektů s titry protilátek ≥ 5 gpELISA jednotek/ml se pohyboval v rozmezí od 76 % do 98 %.

Údaje o imunitních odpovědích na vakcínu Varivax u osob séronegativních na virus varicella zoster (VZV) ve věku ≥ 65 let neexistují.

Humorální imunita podle cesty podání

Komparativní studie u 752 subjektů, kterým byla podána vakcína Varivax buď intramuskulárně, nebo subkutánně prokázala u obou cest podání podobný profil imunogenity.

Dvoudávkový režim u zdravých jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

V multicentrické studii dostávaly zdravé děti ve věku 12 měsíců až 12 let buď 1 dávku vakcíny Varivax nebo 2 dávky s odstupem 3 měsíců. Výsledky imunogenity jsou uvedeny v následující tabulce.

	Varivax Jednodávkový režim (n = 1 114)	Varivax Dvoudávkový režim (n = 1 102)	
	6 týdnů po vakcinaci	6 týdnů po 1. dávce	6 týdnů po 2. dávce
Míra sérokonverze	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Procento s titrem protilátek proti VZV ≥ 5 gpELISA jednotek/ml (míra séroprotektce)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Geometrický průměr titrů protilátek (gpELISA jednotek/ml)	12,0	12,8	141,5

Výsledky této studie a dalších studií, kdy se 3 až 6 let po první dávce podávala druhá dávka vakcíny, prokázaly významné posílení odpovědi protilátek proti VZV po druhé dávce. Hladiny protilátek proti VZV po 2 dávkách podaných s odstupem 3 až 6 let jsou srovnatelné s hladinami získanými, pokud se 2 dávky podávají s odstupem 3 měsíců. Míry sérokonverze byly přibližně 100 % po první dávce a 100 % po druhé dávce. Míry séroprotektce dané vakcínou (≥ 5 gpELISA jednotek/ml) byly přibližně 85 % po první dávce a 100 % po druhé dávce, přičemž geometrický průměr titrů vzrostl po druhé dávce v průměru 10krát (ohledně bezpečnosti viz bod 4.8).

Dvoudávkový režim u zdravých jedinců ve věku 9 až 12 měsíců v době první dávky

U 1 620 zdravých subjektů ve věku 9 až 12 měsíců v době první dávky byla provedena klinická studie s kombinovanou vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (Oka/Merck) (MMRV) podávanou ve dvoudávkovém režimu, přičemž dávky byly podávány s odstupem 3 měsíců.

Bezpečnostní profil po 1. a 2. dávce byl obecně u všech věkových kohort podobný.

V uceleném analyzovaném souboru (vakcinované subjekty bez ohledu na jejich výchozí titry protilátek) byly po 2. dávce vyvolány míry séroprotektce proti planým neštovicím 100 %, bez ohledu na věk vakcinované osoby při první dávce.

Míra séroprotektce a geometrický průměr titrů protilátek proti planým neštovicím v uceleném analyzovaném souboru jsou uvedeny v následující tabulce.

	Vakcína MMRV 1. dávka v 9 měsících/ 2. dávka ve 12 měsících (n = 527)		Vakcína MMRV 1. dávka v 11 měsících/ 2. dávka ve 14 měsících (n = 480)		Vakcína MMRV 1. dávka ve 12 měsících/ 2. dávka v 15 měsících (n = 466)	
	6 týdnů po 1. dávce	6 týdnů po 2. dávce	6 týdnů po 1. dávce	6 týdnů po 2. dávce	6 týdnů po 1. dávce	6 týdnů po 2. dávce
Míra séroprotektce proti planým neštovicím [95% CI] (titr ≥ 5 gpELISA jednotek/ml)	93,1 % [90,6; 95,1]	100 % [99,3; 100]	97,0 % [95,1; 98,4]	100 % [99,2; 100]	96,5 % [94,4; 98,0]	100 % [99,2; 100]
Geometrický průměr titrů protilátek [95% CI] (gpELISA jednotek/ ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Trvání imunitní odpovědi

Jednodávkový režim u jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

V těch klinických studiích, které zahrnovaly zdravé jedince ve věku 12 měsíců až 12 let, kteří byli dlouhodobě sledováni po vakcinaci jednou dávkou, byly detekovatelné protilátky proti planým neštovicím (gpELISA $\geq 0,6$ jednotek/ml) přítomny u 99,1 % (3 092/3 120) po 1 roce, 99,4 % (1 382/1 391) po 2 letech, 98,7 % (1 032/1 046) po 3 letech, 99,3 % (997/1 004) po 4 letech, 99,2 % (727/733) po 5 letech a 100 % (432/432) po 6 letech od vakcinace.

Dvoudávkový režim u jedinců ve věku 12 měsíců až 12 let

Za 9 let sledování byl geometrický průměr titrů protilátek a procento subjektů s titry protilátek proti VZV ≥ 5 gpELISA jednotek/ml u osob, které dostaly 2 dávky, během prvního roku sledování vyšší než u osob, které dostaly 1 dávku, a během celého období sledování byly srovnatelné. Kumulativní míra perzistence protilátek proti VZV u obou režimů zůstala v 9. roce velmi vysoká (99,0 % u skupiny s jednou dávkou a 98,8 % u skupiny se dvěma dávkami).

Jedinci ve věku 13 let a starší

V klinických studiích zahrnujících zdravé jedince ve věku 13 let a starší, kteří dostali 2 dávky vakcíny, byly detekovatelné protilátky proti planým neštovicím (gpELISA $\geq 0,6$ jednotek/ml) přítomny u 97,9 % (568/580) po 1 roce, 97,1 % (34/35) po 2 letech, 100 % (144/144) po 3 letech, 97,0 % (98/101) po 4 letech, 97,5 % (78/80) po 5 letech a 100 % (45/45) po 6 letech od vakcinace.

Zvýšení hladin protilátek bylo pozorováno u vakcinovaných osob po expozici divokému typu planých neštovic, což mohlo připívat ke zjevné dlouhodobé perzistenci hladin protilátek po vakcinaci v těchto studiích. Trvání imunitní odpovědi po podání vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) za nepřítomnosti posílení divokým typem není známo (viz bod 4.2).

Imunitní odpověď byla prokázána podáním posilovací dávky vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck) 4 až 6 let po první vakcinaci u 419 jedinců, kteří v době první injekce byli ve věku 1 rok až 17 let. Geometrický průměr titrů protilátek před posilovací dávkou byl 25,7 gpELISA jednotek/ml a přibližně 7 až 10 dní po posilovací dávce se zvýšil na 143,6 gpELISA jednotek/ml.

Účinnost vakcíny proti planým neštovicím (živá) (kmen Oka/Merck)

Observační studie dlouhodobé účinnosti vakcíny Varivax

Údaje ze sledování v rámci dvou amerických observačních studií účinnosti potvrdily, že rozsáhlá vakcinace proti planým neštovicím snižuje riziko planých neštovic o přibližně 90 %. Snížené riziko planých neštovic bylo navíc na úrovni populace uchováno po dobu nejméně 15 let, a to jak u vakcinovaných, tak nevakcinovaných jedinců. Tyto údaje rovněž naznačují, že vakcinace proti planým neštovicím může u vakcinovaných jedinců snížit riziko herpes zoster.

V první studii, což byla dlouhodobá, prospektivní, kohortová studie, bylo po dobu 14 let aktivně sledováno přibližně 7 600 dětí vakcinovaných v roce 1995 vakcínou proti planým neštovicím ve druhém roce života s cílem odhadnout výskyt planých neštovic a herpes zoster. Ke konci studie v roce 2009 bylo u 38 % hodnocených dětí známo, že dostaly druhou dávku vakcíny proti planým neštovicím. Stojí za pozornost, že druhá dávka vakcíny proti planým neštovicím byla ve Spojených státech doporučena v roce 2006. Za celou dobu sledování byla incidence planých neštovic přibližně desetinásobně nižší u očkovaných dětí než u dětí stejného věku v předvakcinačním období (odhadovaná účinnost vakcíny za období studie byla mezi 73 % a 90 %). Pokud jde o herpes zoster, u osob očkovaných proti planým neštovicím bylo během období sledování méně případů herpes zoster, než se očekávalo z míry výskytu u dětí stejného věku, které v předvakcinačním období prodělaly infekci divokým typem viru planých neštovic (relativní riziko = 0,61; 95% interval spolehlivosti 0,43 - 0,89). Případy průlomových planých neštovic a herpes zoster byly obvykle mírné.

Ve druhé dlouhodobé bezpečnostní studii bylo provedeno pět průřezových sledování incidence planých neštovic, každé z náhodného vzorku přibližně 8 000 dětí a dospívajících ve věku 5 až 19 let, trvajících 15 let, od roku 1995 (před vakcinací) do roku 2009. Výsledky ukázaly postupný pokles míry výskytu planých neštovic o celkově 90 % až 95 % (přibližně 10krát až 20krát) mezi lety 1995 a 2009 ve všech věkových skupinách, jak u vakcinovaných, tak nevakcinovaných dětí a dospívajících. U všech věkových skupin byl navíc pozorován pokles míry hospitalizací kvůli planým neštovicím o přibližně 90 % (přibližně desetinásobný).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U vakcín se hodnocení farmakokinetických vlastností nevyžaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obvyklé preklinické studie nebyly provedeny, nicméně žádné preklinické důvody k obavám z hlediska klinické bezpečnosti mimo údaje uvedené v ostatních bodech SPC neexistují.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Sacharóza

Hydrolyzovaná želatina

Močovina

Chlorid sodný

Natrium-hydrogen-glutamát

Hydrogenfosforečnan sodný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Chlorid draselný

Ohledně informací týkajících se reziduálních složek ve stopových množstvích viz body 2, 4.3 a 4.4.

Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tato vakcína se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci je nutno vakcínu aplikovat okamžitě. Nicméně byla prokázána stabilita pro použití vakcíny do 30 minut od rekonstituce při uchovávání při teplotách mezi 20 °C a 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C - 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička

Prášek ve 3ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) a odtrhovacím víčkem (hliník).

Předplněná injekční stříkačka

Rozpouštědlo v 1ml předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (chlorbutylová pryž) a krytkou špičky (styren-butadienová pryž) bez jehly.

Rozpouštědlo v 1ml předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (chlorbutylová pryž) a krytkou špičky (styren-butadienová pryž) se 2 samostatnými jehlami v blistru.

Balení po jedné a deseti dávkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před rekonstitucí obsahuje injekční lahvička bílý až bělavý prášek a předplněná injekční stříkačka obsahuje čiré, bezbarvé tekuté rozpouštědlo. Rekonstituovaná vakcína je čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

Zamezte styku s desinfekčními prostředky.

K rekonstituci vakcíny používejte pouze rozpouštědlo poskytnuté v předplněné injekční stříkačce.

Aby se zabránilo přenosu infekčních agens z jedné osoby na druhou, je naprosto nezbytné u každého pacienta použít novou sterilní stříkačku a jehlu.

Jedna jehla má být použita k rekonstituci a nová samostatná jehla má být použita pro aplikaci.

Pokyny k přípravě vakcíny

K připevnění jehly umístěte jehlu pevně na špičku stříkačky a zajistěte otočením o čtvrt otáčky (90 °).

Celý objem předplněné injekční stříkačky vstříkněte do injekční lahvičky obsahující prášek. Mírně protřepejte, aby došlo k důkladnému promíchání.

Rekonstituovaná vakcína se má před podáním vizuálně zkontrolovat, aby neobsahovala cizí pevné částice a/nebo se její vzhled nelišil od uváděného popisu. Vakcína se nesmí použít, pokud se po rekonstituci objeví pevné částice nebo pokud nemá vzhled čiré bezbarvé až světle žluté tekutiny.

Aby se minimalizovala ztráta účinnosti, doporučuje se aplikovat vakcínu okamžitě po rekonstituci. Pokud se rekonstituovaná vakcína neaplikuje do 30 minut, je nutno ji zlikvidovat.

Nezmrazujte rekonstituovanou vakcínu.

Celý obsah rekonstituované vakcíny natáhněte z injekční lahvičky do injekční stříkačky, vyměňte jehlu a celý objem vakcíny aplikujte subkutánní nebo intramuskulární cestou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/062/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 11. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 7. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 12. 2023