

V210-VNM-2019-020796

WPC-V210-Ref-042019

000003079-VN / 000026341-VN / 000022450-VN



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

RxVARIVAX® (Refrigerated)

[Vắc xin vi-rút thủy đậu sống (chủng Oka/Merck), Công thức ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh]

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

NHÓM TRỊ LIỆU

VARIVAX® (Refrigerated) là vắc-xin vi-rút sống, giảm độc lực (chế phẩm đông khô của chủng Oka/Merck của vi-rút thủy đậu).

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Hoạt chất chính

VARIVAX (Refrigerated), khi được pha như đã hướng dẫn, là chế phẩm vô khuẩn để dùng tiêm dưới da. Mỗi liều 0,5 ml chứa: tối thiểu 1350 PFU (plaque forming units) vi-rút thủy đậu Oka/Merck khi được pha và bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Tá dược

Mỗi liều 0,5 ml chứa: khoảng 17 mg sucrose, 8,3 mg gelatin thủy phân hóa, 3,5 mg urea, 2,1 mg natri chlorid, 0,33 mg mononatri L-glutamat, 0,30 mg natri dihydrogen phosphat, 53 mcg kali dihydrogen phosphat, 53 mcg kali chlorid. Chế phẩm cũng chứa các thành phần còn lại của tế bào MRC-5, lượng vết của neomycin và huyết thanh bào thai bê từ môi trường nuôi cấy MRC-5. Chế phẩm không chứa chất bảo quản.

DẠNG BẢO CHẾ

Bản quyền ©2024 thuộc về Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, Hoa Kỳ và các chi nhánh của nó. Mọi quyền đều được bảo lưu.

Bột đông khô.

CHỈ ĐỊNH

VARIVAX (Refrigerated) được chỉ định để tiêm phòng bệnh thủy đậu cho đối tượng từ 12 tháng tuổi trở lên.

VARIVAX (Refrigerated) chỉ định để dự phòng cho những người nhạy cảm bị phơi nhiễm bệnh thủy đậu trong vòng 3 ngày, và có thể đến 5 ngày sau khi tiếp xúc.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

DÙNG TIÊM DƯỚI DA.

Không được tiêm tĩnh mạch.

Trẻ em từ 12 tháng đến 12 tuổi nên được sử dụng một liều 0,5 ml tiêm dưới da. Nếu dùng liều thứ hai, khoảng cách tối thiểu giữa các liều là 3 tháng.

Thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên và người lớn nên được dùng một liều 0,5 ml tiêm dưới da vào ngày đã chọn và một liều thứ hai 0,5 ml vào 4 đến 8 tuần sau đó.

Vị trí tiêm ưa dùng là mặt ngoài của cánh tay phần trên (vùng cơ delta).

Cách dùng

Nước hồi chỉnh

Bảo quản nước hồi chỉnh riêng ở nhiệt độ phòng (20-25°C, 68-77°F), hoặc trong tủ lạnh.

Để hoàn nguyên vắc-xin, đầu tiên rút 0,7 ml nước hồi chỉnh vào ống tiêm dùng để pha. Bơm tất cả lượng nước hồi chỉnh trong ống tiêm vào lọ vắc-xin đông khô và lắc nhẹ để trộn đều. Rút toàn bộ chất chứa bên trong vào ống tiêm và tiêm dưới da toàn bộ thể tích (khoảng 0,5 ml) vắc-xin đã pha, tốt nhất là tiêm vào mặt ngoài của cánh tay phần trên (vùng cơ delta) hoặc mặt trước-bên của đùi.

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG VẮC-XIN NGAY SAU KHI PHA ĐỂ GIẢM THIỂU SỰ MẤT HIỆU LỰC. LOẠI BỎ VẮC-XIN ĐÃ PHA NẾU KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG VÒNG 30 PHÚT.

Không làm đông lạnh vắc-xin đã pha.

THẬN TRỌNG: Sử dụng xy-lanh vô khuẩn không chất bảo quản, chất khử trùng và chất tẩy rửa cho mỗi lần tiêm và/hoặc pha VARIVAX (Refrigerated) vì các chất này có thể làm mất hoạt tính của vi-rút trong vắc-xin.

Lưu ý quan trọng: sử dụng xy-lanh và kim vô khuẩn riêng cho mỗi bệnh nhân để ngăn ngừa sự lây truyền các tác nhân lây nhiễm từ người này sang người khác.

Để hoàn nguyên vắc-xin, chỉ sử dụng nước hồi chỉnh được cung cấp kèm theo (nước hồi chỉnh vô khuẩn dùng cho vắc-xin vi-rút sống của Merck Sharp & Dohme), vì nước hồi chỉnh này không có chất bảo quản hoặc các chất chống vi-rút khác mà có thể làm mất hoạt tính của vi-rút trong vắc-xin.

Các thuốc tiêm cần được kiểm tra bằng mắt về tiểu phân lạ và sự đổi màu trước khi dùng, bất cứ khi nào dung dịch và bao bì chứa cho phép. VARIVAX (Refrigerated) sau khi hoàn nguyên là một chất lỏng trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin, kể cả gelatin.
- Tiền sử có phản ứng phản vệ với neomycin (mỗi liều vắc-xin hoàn nguyên có chứa neomycin dạng vết).
- Loạn sản máu, bệnh bạch cầu, bất kỳ loại nào của bệnh u lympho hoặc các khối u ác tính khác ảnh hưởng đến tủy xương hoặc hệ bạch huyết.
- Điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm corticosteroid liều cao); tuy nhiên VARIVAX (Refrigerated) không chống chỉ định sử dụng với corticosteroid dùng tại chỗ hoặc corticosteroid liều thấp như thường được sử dụng để điều trị dự phòng bệnh hen. Những người đang dùng thuốc ức chế miễn dịch nhạy cảm với bệnh lây nhiễm hơn so với những người khỏe mạnh. Tiêm chủng vắc-xin vi-rút thủy đậu sống, giảm độc lực có thể dẫn đến phát ban liên quan tới vắc-xin với mức độ lan rộng hơn hoặc bệnh lý lan tỏa ở những người đang dùng các liều corticosteroid ức chế miễn dịch.
- Các tình trạng suy giảm miễn dịch nguyên phát hoặc mắc phải, bao gồm cả sự ức chế miễn dịch liên quan với hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc các biểu hiện lâm sàng khác của nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người, ngoại trừ trường hợp ức chế miễn dịch ở trẻ em không có triệu chứng với tỷ lệ phần trăm lympho bào CD4 $T \geq 25\%$.
- Tiền sử gia đình mắc suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc di truyền, trừ khi khả năng miễn dịch tiềm tàng của người nhận vắc-xin đã được chứng minh.
- Bệnh lao hoạt động chưa được điều trị.
- Bất kỳ bệnh lý hoạt động nào có sốt $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); tuy nhiên, không chống chỉ định tiêm chủng đối với sốt nhẹ.
- Phụ nữ có thai: chưa rõ ảnh hưởng có thể có của vắc-xin này lên sự phát triển của thai nhi vào thời điểm này. Tuy nhiên, vi-rút thủy đậu thể hoang dại đã được biết đôi khi gây hại cho thai nhi. Nếu thực hiện tiêm chủng cho phụ nữ sau tuổi dậy thì, cần tránh mang thai trong 3 tháng sau khi tiêm chủng (xem **PHỤ NỮ CÓ THAI**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nên có sẵn các loại thuốc dự phòng điều trị đầy đủ bao gồm cả epinephrine dạng tiêm (1:1000), để sử dụng ngay lập tức nếu xảy ra phản ứng phản vệ.

Chưa rõ thời gian bảo vệ khỏi bị nhiễm thủy đậu sau khi tiêm chủng bằng VARIVAX (Refrigerated).

Độ an toàn và hiệu quả của VARIVAX (Refrigerated) chưa được xác định ở trẻ em và người trẻ tuổi đã biết bị nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người có và không có bằng chứng về ức chế miễn dịch (xem thêm **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Sự lây truyền

Kinh nghiệm hậu mãi cho thấy sự lây truyền của vi-rút trong vắc-xin có thể hiếm khi xảy ra giữa những người khỏe mạnh được tiêm chủng có phát ban dạng thủy đậu và những người tiếp xúc khỏe mạnh nhưng có khuynh hướng dễ mắc. Đã có báo cáo về việc lây truyền vi-rút trong vắc-xin từ những người được tiêm chủng không có phát ban dạng thủy đậu.

Vì vậy, những người được tiêm chủng vắc-xin nên cố gắng tránh, bất cứ khi nào có thể, tiếp xúc gần với những người có nguy cơ nhạy cảm cao cho đến 6 tuần. Trong trường hợp không thể tránh được việc tiếp xúc với những người có nguy cơ nhạy cảm cao, cần cân nhắc nguy cơ tiềm tàng về lây truyền vi-rút trong vắc-xin với nguy cơ mắc phải và truyền vi-rút thủy đậu thể hoang dại.

Những người có nguy cơ nhạy cảm cao bao gồm:

- người bị suy giảm miễn dịch
- phụ nữ mang thai không có tiền sử đã được ghi nhận về thủy đậu hoặc bằng chứng xét nghiệm về nhiễm thủy đậu trước đó
- trẻ sơ sinh có người mẹ không ghi nhận có tiền sử về thủy đậu hoặc bằng chứng xét nghiệm về nhiễm thủy đậu trước đó.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Không có nghiên cứu đầy đủ và đối chứng tốt ở phụ nữ mang thai. Chưa rõ có phải VARIVAX (Refrigerated) có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Vì vậy, không được dùng VARIVAX (Refrigerated) cho phụ nữ có thai; hơn nữa, cần tránh mang thai trong 3 tháng sau khi tiêm chủng (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Chưa rõ vi-rút vắc-xin thủy đậu có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì vậy, do một số vi-rút được bài tiết vào sữa mẹ, cần thận trọng nếu VARIVAX (Refrigerated) được dùng cho phụ nữ cho con bú.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Chưa có dữ liệu lâm sàng về an toàn hoặc hiệu quả của VARIVAX (Refrigerated) ở trẻ em dưới 1 tuổi. Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 12 tháng tuổi.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có dữ liệu cho thấy VARIVAX (Refrigerated) ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Việc tiêm chủng cần được trì hoãn ít nhất 5 tháng sau khi truyền máu hoặc truyền huyết tương, hoặc sử dụng globulin miễn dịch hoặc globulin miễn dịch với vi-rút varicella zoster (VZIG).

Sau khi tiêm VARIVAX (Refrigerated), không nên dùng bất kỳ globulin miễn dịch nào kể cả VZIG trong 2 tháng sau đó trừ khi việc sử dụng nó có giá trị hơn lợi ích tiêm chủng.

Người được tiêm vắc-xin nên tránh sử dụng salicylate trong 6 tuần sau khi tiêm chủng bằng VARIVAX (Refrigerated) vì đã có báo cáo hội chứng Reye sau khi sử dụng salicylate trong khi bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại.

Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy VARIVAX (Refrigerated) có thể được dùng đồng thời với M-M-R II (Vắc-xin vi-rút sởi, quai bị và Rubella sống), vắc-xin phối hợp gồm vắc-xin bạch hầu, uốn ván, ho gà hấp phụ và vắc-xin liên hợp *Haemophilus influenzae* týp b, hoặc vắc-xin phối hợp gồm vắc-xin liên hợp *Haemophilus influenzae* týp b (liên hợp protein của não mô cầu) và vắc-xin viêm gan B (tái tổ hợp). Nếu không dùng đồng thời VARIVAX (Refrigerated) với M-M-R II, nên chú ý tiêm 2 loại vắc-xin vi-rút sống này cách nhau 1 tháng.

Dữ liệu còn hạn chế từ một sản phẩm thử nghiệm có chứa vắc-xin thủy đậu cho thấy VARIVAX (Refrigerated) có thể được dùng đồng thời với DTaP (bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào - diphtheria, tetanus, acellular pertussis) và PedvaxHIB [Vắc-xin liên hợp *Haemophilus b* (liên hợp protein của não mô cầu)] bằng cách tiêm ở các vị trí khác nhau với xy-lanh tiêm riêng và có thể dùng cùng với vắc-xin vi-rút bại liệt đường uống (OPV - oral poliovirus vaccine).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các nghiên cứu lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng, vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) [sau đây gọi là vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck)] đã được sử dụng cho hơn 17.000 trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn khỏe mạnh. Vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) thường được dung nạp tốt.

Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược ở 956 trẻ em và thanh thiếu niên khỏe mạnh, 914 người đã được xác định về mặt huyết thanh học là nhạy cảm với thủy đậu, chỉ có các phản ứng phụ xảy ra với một tỷ lệ cao hơn đáng kể ở những người được tiêm vắc-xin so với người dùng giả dược là đau và đỏ ở chỗ tiêm và phát ban dạng thủy đậu.

Trẻ em từ 1-12 tuổi

Phác đồ 1 liều ở trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm khoảng 8.900 trẻ khỏe mạnh được theo dõi cho đến 42 ngày sau một liều đơn vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck), đã có báo cáo về sốt, bất thường ở chỗ tiêm hoặc nổi ban theo thứ tự tần suất giảm dần như sau: bất thường ở chỗ tiêm (đau nhức, sưng và/hoặc ban đỏ, phát ban, ngứa, khối tụ máu, cứng, nốt chai cứng), sốt $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) thân nhiệt đo ở miệng, phát ban dạng thủy đậu (toàn thân, trung bình 5 sang thương), phát ban dạng thủy đậu (tại chỗ tiêm, trung bình 2 sang thương).

Độ an toàn lâm sàng của vắc-xin thủy đậu với công thức ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh (Oka/Merck) ($n = 635$) được so sánh với độ an toàn lâm sàng của công thức vắc-xin thủy đậu đông lạnh được cấp phép (Oka/Merck) ($n = 323$) trong 42 ngày sau tiêm chủng ở trẻ em từ 12-23 tháng tuổi. Các hồ sơ về an toàn tương đương nhau đối với 2 công thức khác nhau. Đau/nhạy cảm đau/nhức và ban đỏ là những phản ứng tại chỗ thường được báo cáo nhất. Các biến cố bất lợi toàn thân thường gặp nhất (được báo cáo bởi $\geq 10\%$ đối tượng, bất kể quan hệ nhân quả) đã được báo cáo theo thứ tự tần suất giảm dần như sau: sốt $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) - thân nhiệt đo ở miệng; nhiễm khuẩn đường hô hấp trên; viêm tai giữa; ho; chảy nước mũi và dễ bị kích thích. Sáu đối tượng báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng.

Phác đồ 2 liều ở trẻ em

Trong một thử nghiệm lâm sàng, 981 trẻ em đã được tiêm 2 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) cách nhau 3 tháng và được theo dõi tích cực trong 42 ngày sau mỗi liều. Phác đồ 2 liều vắc-xin thủy đậu có hồ sơ về an toàn tương đương với phác đồ 1 liều. Tỷ lệ chung của các rối loạn trên lâm sàng tại chỗ tiêm (chủ yếu là ban đỏ và sưng) được quan sát thấy trong 4 ngày đầu tiên sau tiêm chủng là 25,4% sau liều thứ 2 và 21,7% sau liều thứ nhất, trong khi tỷ lệ rối loạn toàn thân trên lâm sàng trong thời gian theo dõi 42 ngày thấp hơn sau liều thứ 2 (66,3%) so với sau liều thứ nhất (85,8%).

Thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên và người lớn

Trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm khoảng 1.600 thanh thiếu niên và người lớn khỏe mạnh, đa số người đã nhận 2 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) và được theo dõi cho đến 42 ngày sau mỗi liều tiêm, đã có báo cáo về sốt, bất thường ở chỗ tiêm hoặc nổi ban theo thứ tự tần suất giảm dần như sau: bất thường ở chỗ tiêm (đau nhức, ban đỏ, sưng, nổi ban, ngứa, sốt, khối tụ máu, nốt chai cứng, tê), sốt $\geq 100^{\circ}\text{F}$ ($37,8^{\circ}\text{C}$) thân nhiệt đo ở miệng, phát ban dạng thủy

đậu (toàn thân, trung bình 5 sang thương), phát ban dạng thủy đậu (tại chỗ tiêm, trung bình 2 sang thương).

Các tác dụng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo bất kể liên quan với vắc-xin hay không kể từ khi vắc-xin được bán trên thị trường:

Toàn thân: Phản vệ (bao gồm cả sốc phản vệ) và các hiện tượng liên quan như phù thần kinh mạch, phù mắt và phù ngoại biên, phản vệ ở những người có hoặc không có tiền sử dị ứng.

Rối loạn mắt: viêm võng mạc hoại tử (được báo cáo chỉ ở những đối tượng suy giảm miễn dịch).

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Hệ máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu (bao gồm cả ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP)), bệnh hạch bạch huyết.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Bệnh thủy đậu (chủng vắc-xin).

Thần kinh/Tâm thần: Viêm não[†], tai biến mạch máu não, viêm tủy cắt ngang, hội chứng Guillain-Barré, liệt Bell, mất điều hòa, co giật có sốt và không có sốt, viêm màng não vô khuẩn, viêm màng não[†], chóng mặt, dị cảm, dễ bị kích thích.

Hô hấp: Viêm họng, viêm phổi; viêm đường hô hấp trên

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, nhiễm khuẩn da và mô mềm thứ phát, bao gồm cả bệnh chốc lở và viêm mô tế bào, herpes zoster[†].

[†] Những trường hợp gây ra bởi mắc thủy đậu hoang dại hay bởi vắc-xin thủy đậu đã được báo cáo ở những người không phát triển được hệ thống miễn dịch thông thường hoặc những người có khả năng hình thành phản ứng miễn dịch.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Nhóm dược lý: Vắc-xin vi rút, vi rút thủy đậu

Mã ATC: J07BK01

Bệnh thủy đậu

Thủy đậu là một bệnh rất lây truyền ở trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn, gây ra bởi vi-rút varicella-zoster. Bệnh thường gồm 300-500 sang thương dát sần và/hoặc mụn nước kèm theo sốt (thân nhiệt đo ở miệng $\geq 100^{\circ}\text{F}$) ở 70% người mắc. Khoảng 3,5 triệu trường hợp bệnh thủy

đậu xảy ra hàng năm từ 1980 đến 1994 ở Mỹ với tỷ lệ mắc cao nhất xảy ra ở trẻ em từ 5-9 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh thủy đậu là 8,3-9,1% mỗi năm ở trẻ em từ 1-9 tuổi. Tỷ lệ nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại sau khi tiếp xúc trong gia đình ở những trẻ khỏe mạnh dễ mắc là 87%. Mặc dù bệnh thường lành tính, tự giới hạn nhưng bệnh thủy đậu có thể liên quan với các biến chứng nghiêm trọng (ví dụ bội nhiễm vi khuẩn, viêm phổi, viêm não, hội chứng Reye), và/hoặc tử vong.

Nghiên cứu lâm sàng

Đánh giá hiệu quả lâm sàng được cung cấp bởi VARIVAX (Refrigerated).

Dữ liệu lâm sàng ở trẻ em

Phác đồ 1 liều ở trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng kết hợp về vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) [sau đây gọi là vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck)] với liều từ 1.000 đến 17.000 PFU, phần lớn các đối tượng đã được tiêm vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) và đã tiếp xúc với vi-rút thủy đậu thể hoang dại được bảo vệ hoàn toàn khỏi bệnh thủy đậu hoặc mắc bệnh ở dạng nhẹ hơn (xem bên dưới về mô tả lâm sàng).

Hiệu quả bảo vệ của vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) đã được đánh giá theo ba cách khác nhau: 1) bằng một thử nghiệm lâm sàng đối chứng với giả dược, mù đôi trong 2 năm (hiệu quả 95-100%); 2) bằng cách so sánh tỷ lệ bệnh thủy đậu trong 7-9 năm ở những người được tiêm chủng so với nhóm đối chứng lịch sử (hiệu quả 83-94%); và 3) bằng cách đánh giá hiệu quả bảo vệ khỏi bệnh sau khi tiếp xúc trong gia đình từ 7-9 năm (hiệu quả 81-88%).

Mặc dù không có thử nghiệm đối chứng với giả dược nào đã được thực hiện với VARIVAX (Refrigerated) bằng cách sử dụng công thức hiện tại của vắc-xin, một thử nghiệm đối chứng với giả dược đã được thực hiện bằng cách sử dụng công thức chứa 17.000 PFU mỗi liều. Trong thử nghiệm này, một liều đơn vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) đã bảo vệ 95-100% trẻ em chống lại bệnh thủy đậu trong khoảng thời gian 2 năm. Nghiên cứu đã thu nhận những trẻ em khỏe mạnh từ 1 đến 14 tuổi (n=491 dùng vắc-xin, n=465 dùng giả dược). Trong năm đầu tiên, 8,5% trẻ dùng giả dược bị mắc bệnh thủy đậu, trong khi không có trẻ nào được tiêm vắc-xin bị mắc bệnh thủy đậu, với tỷ lệ bảo vệ được tính toán là 100% trong mùa bệnh thủy đậu đầu tiên. Trong năm thứ hai, khi chỉ có một phân nhóm những trẻ đồng ý ở lại trong nghiên cứu theo phương pháp mù (n=169 dùng vắc-xin, n=163 dùng giả dược), hiệu quả bảo vệ 95% đã được tính đối với nhóm dùng vắc-xin so với giả dược.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ban đầu, tổng cộng 4.240 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi đã nhận 1.000-1.625 PFU vi-rút giảm độc lực mỗi liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) và đã được theo dõi đến 9 năm sau khi tiêm chủng liều đơn. Trong nhóm này, có sự khác nhau đáng kể về tỷ lệ bệnh thủy đậu giữa các nghiên cứu và địa điểm nghiên cứu, và phần lớn dữ liệu được báo cáo đã được thu thập bằng cách theo dõi thụ động. Người ta đã quan sát thấy rằng 0,3-3,8% trẻ được tiêm chủng mỗi năm đã báo cáo bệnh thủy đậu (được gọi là các trường hợp “breakthrough” -

nhiễm lại thủy đậu khi tiếp xúc với vi-rút thủy đậu thể hoang dại). Điều này thể hiện sự giảm xấp xỉ 83% (khoảng tin cậy [CI] 95%, 82%, 84%) so với tỷ lệ mắc dự kiến được điều chỉnh theo tuổi ở các đối tượng dễ bị nhiễm trong cùng thời kỳ này. Ở những trẻ nhiễm lại thủy đậu sau khi tiêm chủng, phần lớn gặp bệnh nhẹ (trung vị của số lượng tổn thương tối đa < 50). Trong một nghiên cứu, tổng cộng 47% (27/58) các trường hợp nhiễm lại thủy đậu có < 50 tổn thương so với 8% (7/92) ở những trẻ chưa được tiêm chủng và 7% (4/58) trường hợp nhiễm lại thủy đậu có > 300 tổn thương so với 50% (46/92) ở những trẻ chưa được tiêm chủng.

Trong một phân nhóm những trẻ được tiêm chủng và được theo dõi tích cực ở các thử nghiệm ban đầu này đến 9 năm sau tiêm chủng, 179 trẻ đã tiếp xúc trong gia đình với bệnh thủy đậu. Không có báo cáo về nhiễm lại thủy đậu ở 84% (150/179) trẻ đã tiếp xúc, trong khi 16% (29/179) báo cáo một dạng bệnh thủy đậu nhẹ (38% [11/29] trong số các trường hợp với tổng số tối đa < 50 tổn thương; không có trẻ nào có > 300 tổn thương). Điều này thể hiện mức giảm 81% về số trường hợp mắc bệnh thủy đậu dự kiến, sử dụng tỷ lệ nhiễm vi-rút thủy đậu trong lịch sử là 87% sau khi tiếp xúc trong gia đình với bệnh thủy đậu ở những trẻ chưa được tiêm chủng trong tính toán về hiệu quả.

Trong các thử nghiệm lâm sàng sau này, tổng cộng 1.114 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi đã nhận 2.900 đến 9.000 PFU vi-rút giảm độc lực mỗi liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) và đã được theo dõi tích cực trong thời gian đến 10 năm sau khi tiêm chủng liều đơn. Người ta đã quan sát thấy rằng 0,2-2,3% trẻ được tiêm chủng mỗi năm đã báo cáo nhiễm lại thủy đậu trong thời gian đến 10 năm sau khi tiêm chủng liều đơn. Điều này thể hiện hiệu quả ước tính là 94% (khoảng tin cậy 95%, 93%, 96%), so với tỷ lệ mắc dự kiến được điều chỉnh theo tuổi ở các đối tượng dễ bị nhiễm trong cùng thời kỳ này. Ở những trẻ bị nhiễm lại thủy đậu sau khi tiêm chủng, phần lớn gặp bệnh nhẹ với trung vị của số lượng tổn thương tối đa < 50. Mức độ nặng của nhiễm lại thủy đậu được báo cáo, như được đo bằng số lượng tổn thương và thân nhiệt tối đa, dường như không tăng theo thời gian kể từ khi tiêm chủng.

Trong một phân nhóm những trẻ được tiêm chủng và được theo dõi tích cực trong các thử nghiệm sau này trong thời gian đến 10 năm sau khi tiêm chủng, 95 trẻ đã tiếp xúc trong môi trường gia đình với người nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại chưa được tiêm chủng. Không có báo cáo nào về nhiễm lại thủy đậu ở 92% (87/95) trẻ đã tiếp xúc, trong khi 8% (8/95) báo cáo một dạng bệnh thủy đậu nhẹ (tổng số tổn thương tối đa < 50; khoảng quan sát được từ 10-34). Điều này thể hiện hiệu quả ước tính là 90% (khoảng tin cậy 95%, 82%, 96%) dựa trên tỷ lệ nhiễm vi-rút thủy đậu trong lịch sử là 87% sau khi tiếp xúc trong gia đình với bệnh thủy đậu ở những trẻ chưa được tiêm chủng trong tính toán về hiệu quả.

Trong số 9.202 trẻ em ≤ 12 tuổi đã nhận 1 mũi tiêm vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck), có 1.149 trường hợp bị nhiễm lại thủy đậu (xảy ra hơn 6 tuần sau khi tiêm chủng) trong đó 20 trường hợp (1,7%) được phân loại là nặng (≥ 300 tổn thương) và thân nhiệt đo ở miệng $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). So với tỷ lệ các trường hợp nặng (36%) do nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại ở các đối tượng đối chứng

lịch sử chưa được tiêm chủng, điều này thể hiện sự giảm tương đối 95% về tỷ lệ các trường hợp nghiêm trọng ở những trẻ được tiêm vắc-xin thủy đậu đã bị nhiễm lại thủy đậu.

Phác đồ 2 liều ở trẻ em

Trong một thử nghiệm lâm sàng, tổng cộng 2.216 trẻ em từ 12 tháng đến 12 tuổi có tiền sử không bị bệnh thủy đậu đã được chọn ngẫu nhiên để được tiêm 1 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) (n=1.114) hoặc 2 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) (n=1.102) cách nhau 3 tháng. Các đối tượng được theo dõi tích cực đối với bệnh thủy đậu, bất kỳ bệnh nào giống như bệnh thủy đậu, hoặc herpes zoster và bất kỳ sự tiếp xúc nào đối với bệnh thủy đậu hoặc herpes zoster trên cơ sở hàng năm trong 10 năm sau khi tiêm chủng. Sự tồn tại của kháng thể kháng vi-rút varicella-zoster (VZV) được đo hàng năm trong 9 năm. Hầu hết các trường hợp mắc bệnh thủy đậu được báo cáo ở những trẻ được tiêm 1 liều hoặc 2 liều vắc-xin là nhẹ. Hiệu quả của vắc-xin ước tính trong thời gian quan sát 10 năm là 94% đối với 1 liều và 98% đối với 2 liều ($p < 0,001$). Điều này có nghĩa là nguy cơ mắc bệnh thủy đậu thấp hơn 3,4 lần > 42 ngày sau khi tiêm chủng trong thời gian quan sát 10 năm ở những trẻ được tiêm 2 liều so với những trẻ được tiêm 1 liều (2,2% so với 7,5% theo thứ tự tương ứng).

Không đủ số lượng các trường hợp nhiễm lại thủy đậu ở trẻ em được tiêm chủng để đánh giá tỷ lệ bảo vệ của vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) chống lại các biến chứng nghiêm trọng của bệnh thủy đậu (ví dụ viêm não, viêm gan, viêm phổi).

Dữ liệu lâm sàng ở thanh thiếu niên và người lớn

Mặc dù không có thử nghiệm đối chứng với giả dược nào được thực hiện ở thanh thiếu niên và người lớn, nhưng hiệu quả bảo vệ của vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) đã được tính bằng cách đánh giá hiệu quả bảo vệ khi những người được tiêm chủng được tiêm 2 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) cách nhau 4 hoặc 8 tuần và sau đó tiếp xúc với bệnh thủy đậu trong môi trường gia đình từ 6 đến 7 năm. Trong các thử nghiệm lâm sàng trước đó với thời gian theo dõi đến 6 năm, 13 trong số 76 người (17%) đã tiếp xúc trong gia đình với bệnh thủy đậu, bị mắc bệnh thủy đậu. Tất cả các trường hợp bệnh thủy đậu được báo cáo nói chung là nhẹ với trung vị là 37 tổn thương (khoảng 8 đến 75). Trong các thử nghiệm lâm sàng sau này với thời gian theo dõi đến 7 năm, không người nào trong số 19 người (0%) đã tiếp xúc trong gia đình bị mắc bệnh thủy đậu.

Tỷ lệ nhiễm vi-rút thủy đậu của những người lớn chưa được tiêm chủng tiếp xúc trong gia đình với một người có thể truyền bệnh (người tiếp xúc với người bệnh) chưa được nghiên cứu trước đây. Nếu tỷ lệ nhiễm vi-rút thủy đậu 87% sau khi tiếp xúc trong gia đình ở trẻ em dễ bị nhiễm là đúng với thanh thiếu niên và người lớn dễ bị nhiễm thì hiệu quả ước tính của vắc-xin trong phòng ngừa bất kỳ bệnh thủy đậu nào sẽ nằm trong khoảng từ 80 đến 100%.

Không đủ số lượng các trường hợp nhiễm lại thủy đậu ở thanh thiếu niên và người lớn được tiêm chủng để đánh giá tỷ lệ bảo vệ của vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) chống lại các biến chứng nghiêm trọng của bệnh thủy đậu (ví dụ viêm não, viêm gan, viêm phổi) và trong khi mang thai (hội chứng bệnh thủy đậu bẩm sinh).

Tính sinh miễn dịch của vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck)

Các thử nghiệm lâm sàng với một số công thức vắc-xin chứa vi-rút giảm độc lực từ 1.000 đến 50.000 PFU mỗi liều đã chứng minh rằng vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) gây ra đáp ứng miễn dịch dịch thể có thể phát hiện được ở một tỷ lệ cao các cá nhân và thường được dung nạp tốt ở những người khỏe mạnh từ 12 tháng đến 55 tuổi.

Phác đồ 1 liều ở trẻ em

Chuyển đổi huyết thanh như được xác định bằng cách đạt được bất kỳ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu nào có thể phát hiện được (dựa trên giá trị ngưỡng xét nghiệm thường tương ứng với 0,6 đơn vị trong gpELISA, một xét nghiệm có độ nhạy cao không có sẵn trên thị trường), đã được quan sát thấy ở 98% trẻ được tiêm chủng vào khoảng 4 đến 6 tuần sau khi tiêm chủng ở 9.610 trẻ em dễ bị nhiễm từ 12 tháng đến 12 tuổi đã nhận liều từ 1.000 đến 50.000 PFU. Tỷ lệ nhiễm lại bệnh thủy đậu thấp hơn có ý nghĩa ở những trẻ có nồng độ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu ≥ 5 đơn vị gpELISA so với những trẻ có nồng độ < 5 đơn vị gpELISA. Các nồng độ ≥ 5 đơn vị gpELISA được tạo ra ở khoảng 83% trẻ em được tiêm chủng một liều đơn vắc-xin từ 1.000-50.000 PFU mỗi liều. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch với vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) (như được xác định bằng tỷ lệ phần trăm đối tượng có nồng độ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu ≥ 5 đơn vị gpELISA vào lúc 6 tuần sau khi tiêm chủng, tương quan gần đúng về sự bảo vệ) ở các đối tượng tham gia trong các nghiên cứu theo dõi là từ 72 đến 98%.

Tính sinh miễn dịch của vắc-xin thủy đậu ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh (Oka/Merck) (các công thức chứa vi-rút giảm độc lực từ 6.650 đến 28.400 PFU mỗi liều), được so sánh với công thức đông lạnh đã được cấp phép (9.189 PFU mỗi liều) trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, ở trẻ em từ 12 đến 23 tháng tuổi, tất cả đều được dùng M-M-R II đồng thời. Phân tích theo đề cương bao gồm tất cả các đối tượng có nồng độ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu trước khi tiêm chủng $< 1,25$ đơn vị gpELISA; đáp ứng kháng thể tương đương giữa 3 nhóm điều trị, với tỷ lệ đối tượng có nồng độ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu ≥ 5 đơn vị gpELISA lúc 6 tuần sau khi tiêm chủng, từ 93 đến 95%.

Phác đồ 2 liều ở trẻ em

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, 2.216 trẻ em khỏe mạnh từ 12 tháng đến 12 tuổi được tiêm 1 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) hoặc 2 liều cách nhau 3 tháng. Kết quả về tính sinh miễn dịch như sau:

**Tóm tắt đáp ứng kháng thể kháng VZV lúc 6 tuần sau liều thứ nhất và 6 tuần sau liều thứ 2 ở trẻ em từ 12 tháng đến 12 tuổi có huyết thanh âm tính lúc ban đầu
(Tiêm chủng cách nhau 3 tháng)**

	Vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) Phác đồ 1 liều	Vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) Phác đồ 2 liều (cách nhau 3 tháng) (N=1.102)
--	---	---

	(N=1.114)		
	6 tuần sau khi tiêm chủng (n=892)	6 tuần sau liều thứ nhất (n=851)	6 tuần sau liều thứ 2 (n=769)
Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh	98,9%	99,5%	99,9%
Phần trăm có nồng độ kháng thể kháng VZV ≥ 5 đơn vị gpELISA/ml	84,9%	87,3%	99,5%
Nồng độ trung bình hình học tính bằng đơn vị gpELISA/ml (khoảng tin cậy 95%)	12,0 (11,2; 12,8)	12,8 (11,9; 13,7)	141,5 (132,3; 151,3)

N = Số lượng đối tượng được tiêm chủng.

n = Số lượng đối tượng được đưa vào trong phân tích tính sinh miễn dịch.

Kết quả từ nghiên cứu này và các nghiên cứu khác trong đó một liều vắc-xin thủy đậu thứ 2 (Oka/Merck) đã được tiêm lúc 3 đến 6 năm sau liều ban đầu chứng minh việc tăng cường đáng kể về kháng thể kháng VZV với liều thứ 2. Nồng độ kháng thể kháng VZV sau 2 liều được tiêm cách nhau 3 đến 6 năm tương đương với nồng độ kháng thể kháng VZV thu được khi 2 liều được tiêm cách nhau 3 tháng.

Phác đồ 2 liều ở thanh thiếu niên và người lớn

Trong một nghiên cứu đa trung tâm bao gồm thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên và người lớn dễ bị nhiễm, hai liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) được tiêm cách nhau 4 đến 8 tuần đã gây ra tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (gpELISA $\geq 0,6$ đơn vị) khoảng 75% ở 539 người lúc 4 tuần sau liều đầu tiên và 99% ở 479 người lúc 4 tuần sau liều thứ 2. Đáp ứng kháng thể trung bình ở những người được tiêm chủng đã được tiêm liều thứ 2 lúc 8 tuần sau liều đầu tiên cao hơn so với đáp ứng kháng thể trung bình ở những người đã được tiêm liều thứ 2 lúc 4 tuần sau liều đầu tiên. Trong một nghiên cứu đa trung tâm khác bao gồm thanh thiếu niên và người lớn, 2 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) được tiêm cách nhau 8 tuần đã gây ra tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (gpELISA $\geq 0,6$ đơn vị) là 94% ở 142 người lúc 6 tuần sau liều đầu tiên và 99% ở 122 người lúc 6 tuần sau liều thứ 2.

Vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) cũng gây ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào ở người được tiêm chủng. Những đóng góp tương đối của miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào cho việc bảo vệ khỏi bệnh thủy đậu chưa được biết.

Sự tồn tại của đáp ứng miễn dịch

Phác đồ 1 liều ở trẻ em

Trong những nghiên cứu lâm sàng bao gồm các trẻ em khỏe mạnh được theo dõi dài hạn sau khi tiêm chủng liều đơn, kháng thể kháng vi-rút thủy đậu có thể phát hiện được (gpELISA $\geq 0,6$ đơn vị) đã hiện diện ở 99,1% (3.092/3.120) lúc 1 năm, 99,4% (1.382/1.391) lúc 2 năm, 98,7% (1.032/1.046) lúc 3 năm, 99,3% (997/1.004) lúc 4 năm, 99,2% (727/733) lúc 5 năm và 100% (432/432) lúc 6 năm sau khi tiêm chủng.

Phác đồ 2 liều ở trẻ em

Ở những trẻ đã được tiêm 1 liều vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) qua 9 năm theo dõi, nồng độ trung bình hình học (GMT) và phần trăm các đối tượng có nồng độ kháng thể kháng VZV ≥ 5 đơn vị gpELISA/ml thường tăng. GMT và phần trăm các đối tượng có nồng độ kháng thể kháng VZV ≥ 5 đơn vị gpELISA/ml ở những trẻ được tiêm 2 liều cao hơn so với những trẻ được tiêm 1 liều trong năm đầu tiên theo dõi và thường tương đương sau đó. Tỷ lệ tích lũy kháng thể kháng VZV tồn tại với cả hai phác đồ vẫn còn rất cao ở năm thứ 9 (99,0% đối với nhóm được dùng 1 liều và 98,8% đối với nhóm được dùng 2 liều).

Phác đồ 2 liều ở thanh thiếu niên và người lớn

Trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm thanh thiếu niên và người lớn khỏe mạnh đã được tiêm 2 liều vắc-xin, kháng thể kháng vi-rút thủy đậu có thể phát hiện được (gpELISA $\geq 0,6$ đơn vị) đã hiện diện ở 97,9% (568/580) lúc 1 năm, 97,1% (34/35) lúc 2 năm, 100% (144/144) lúc 3 năm, 97,0% (98/101) lúc 4 năm, 97,5% (78/80) lúc 5 năm và 100% (45/45) lúc 6 năm sau khi tiêm chủng.

Sự gia tăng nồng độ kháng thể đã được quan sát thấy ở những người được tiêm chủng sau khi tiếp xúc với vi-rút thủy đậu thể hoang dại có thể giải thích cho sự tồn tại lâu dài của nồng độ kháng thể sau khi tiêm chủng trong các nghiên cứu này. Chưa rõ thời gian bảo vệ khỏi bệnh thủy đậu đạt được bằng cách sử dụng vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) trong trường hợp không có việc tăng cường với virus thủy đậu thể hoang dại. Vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) cũng gây ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào ở những người được tiêm chủng. Những đóng góp tương đối của miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào cho việc bảo vệ khỏi bệnh thủy đậu chưa được biết.

Tiêm chủng bằng VARIVAX (Refrigerated) có thể không đưa đến sự bảo vệ cho tất cả trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn khỏe mạnh nhưng dễ bị nhiễm.

Sự lây truyền

Trong thử nghiệm đối chứng với giả dược, sự lây truyền virus trong vắc-xin đã được đánh giá trong môi trường gia đình (trong thời gian 8 tuần sau khi tiêm chủng) ở 416 người dùng giả dược dễ bị nhiễm là những người tiếp xúc trong gia đình trong số 445 người được tiêm chủng vắc-xin. Trong số 416 người dùng giả dược, 3 người mắc bệnh thủy đậu và có chuyển đổi huyết thanh, 9 người báo cáo phát ban giống thủy đậu và không có chuyển đổi huyết thanh, 6 người không bị phát ban nhưng có chuyển đổi huyết thanh. Nếu sự lây truyền virus trong vắc-xin xảy ra, nó ở tỷ lệ rất thấp và có thể không có bệnh lâm sàng có thể nhận ra ở những người tiếp xúc. Những trường hợp này có thể đại diện cho bệnh thủy đậu do virus thủy đậu thể hoang dại từ những người tiếp xúc trong cộng đồng hoặc tỷ lệ lây truyền vi-rút trong vắc-xin thấp từ những người tiếp xúc đã được tiêm chủng (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, *Sự lây truyền*). Kinh nghiệm hậu mãi cho thấy sự lây truyền vi-rút trong vắc-xin có thể hiếm khi xảy ra giữa những người khỏe mạnh được tiêm chủng bị phát ban giống thủy đậu và những người tiếp xúc khỏe mạnh nhưng dễ bị nhiễm. Sự lây truyền vi-rút trong vắc-xin từ những người được tiêm chủng không bị phát ban giống thủy đậu cũng đã được báo cáo.

Herpes Zoster

Về tổng thể, 9.543 trẻ em khỏe mạnh (12 tháng đến 12 tuổi) và 1.652 thanh thiếu niên (từ 13 tuổi trở lên) và người lớn đã được tiêm chủng vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) trong các thử nghiệm lâm sàng. Mười hai trường hợp herpes zoster đã được báo cáo ở trẻ em trong 84.414 người-năm theo dõi trong các thử nghiệm lâm sàng, dẫn đến tỷ lệ mắc được tính toán ít nhất là 14 trường hợp/100.000 người-năm. Tính đầy đủ của báo cáo này chưa được xác định. Hai trường hợp herpes zoster đã được báo cáo ở nhóm tuổi thanh thiếu niên và người lớn trong 12.372 người-năm theo dõi trong các thử nghiệm lâm sàng dẫn đến tỷ lệ mắc được tính toán là 16 trường hợp/100.000 người-năm.

Tất cả 14 trường hợp herpes zoster đều nhẹ và không có di chứng nào được báo cáo. Hai mẫu nuôi cấy (một ở trẻ em và một ở người lớn) thu được từ các mụn nước dương tính với vi-rút varicella-zoster thể hoang dại như được xác nhận bằng phân tích endonuclease hạn chế. Hiệu quả lâu dài của vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) đối với tỷ lệ mắc herpes zoster, đặc biệt là ở những người được tiêm chủng tiếp xúc với vi-rút thủy đậu thể hoang dại, hiện nay chưa rõ.

Ở trẻ em, tỷ lệ mắc zoster được báo cáo ở những người được tiêm chủng vắc-xin dường như không vượt quá tỷ lệ mắc được xác định trước đây trong một nghiên cứu dựa trên dân số ở những trẻ em khỏe mạnh đã từng bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại. Tỷ lệ mắc zoster ở người lớn bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại cao hơn so với ở trẻ em.

Hội chứng Reye

Hội chứng Reye đã xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên sau khi bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại, phần lớn trong số họ đã được dùng salicylate. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên khỏe mạnh ở Mỹ, các bác sĩ khuyên người được tiêm chủng vắc-xin thủy

đậu không nên sử dụng salicylate trong 6 tuần sau khi tiêm chủng. Không có báo cáo về hội chứng Reye ở những người được tiêm chủng vắc-xin thủy đậu trong những nghiên cứu này.

Nghiên cứu với các vắc-xin khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng kết hợp bao gồm 1.107 trẻ em từ 12 đến 36 tháng tuổi, 680 trẻ đã được tiêm đồng thời vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) và M-M-R II (vắc-xin sởi, quai bị và rubella) tại các vị trí riêng biệt và 427 trẻ đã được tiêm các vắc-xin này cách nhau 6 tuần. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh và nồng độ kháng thể tương đương giữa hai nhóm vào khoảng 6 tuần sau khi tiêm chủng đối với từng thành phần vắc-xin vi-rút. Không có sự khác biệt nào được ghi nhận về các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những trẻ được tiêm vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) đồng thời với M-M-R II tại các vị trí riêng biệt và những trẻ đã được tiêm vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) và M-M-R II ở các thời điểm khác nhau (xem **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**).

Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 316 trẻ em từ 12 tháng đến 42 tháng tuổi, 160 trẻ đã được tiêm một vắc-xin nghiên cứu (công thức kết hợp giữa sởi, quai bị, rubella và thủy đậu trong một ống tiêm) đồng thời với liều tăng cường của DTaP (bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào) và OPV (vắc-xin bại liệt dùng đường uống) trong khi 156 trẻ đã được tiêm M-M-R II đồng thời với liều tăng cường của DTaP và OPV, tiếp theo là vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) 6 tuần sau đó. Vào lúc 6 tuần sau khi tiêm chủng, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với sởi, quai bị, rubella và thủy đậu và tỷ lệ phần trăm trẻ được tiêm chủng có nồng độ được tăng cường đối với bạch hầu, uốn ván, ho gà và bại liệt là tương đương giữa hai nhóm, nhưng nồng độ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu giảm khi vắc-xin nghiên cứu chứa vi-rút thủy đậu được dùng đồng thời với DTaP. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về các phản ứng bất lợi được ghi nhận giữa hai nhóm.

Trong một nghiên cứu lâm sàng khác bao gồm 306 trẻ em từ 12 đến 18 tháng tuổi, 151 trẻ đã được tiêm một vắc-xin nghiên cứu (công thức kết hợp giữa sởi, quai bị, rubella và thủy đậu trong một ống tiêm) đồng thời với một liều tăng cường của PedvaxHIB [vắc-xin liên hợp *Haemophilus b* (liên hợp protein của não mô cầu)] trong khi 155 trẻ được tiêm M-M-R II đồng thời với một liều tăng cường của PedvaxHIB, tiếp theo là vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) 6 tuần sau đó. Vào lúc 6 tuần sau khi tiêm chủng, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với sởi, quai bị, rubella và thủy đậu và nồng độ trung bình hình học đối với PedvaxHIB là tương đương giữa hai nhóm, nhưng nồng độ kháng thể kháng vi-rút thủy đậu giảm khi vắc-xin nghiên cứu chứa vi-rút thủy đậu được dùng đồng thời với PedvaxHIB. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về các phản ứng bất lợi được ghi nhận giữa hai nhóm.

Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 609 trẻ em từ 12 tháng đến 23 tháng tuổi, 305 trẻ đã được tiêm đồng thời vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck), M-M-R II, và vắc-xin phối hợp gồm *Haemophilus influenzae* týp b, bạch hầu, uốn ván và ho gà tại các vị trí riêng biệt và 304 trẻ được tiêm đồng thời M-M-R II và vắc-xin phối hợp gồm *Haemophilus influenzae* týp b, bạch hầu, uốn ván và ho gà, tiếp theo là vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) 6 tuần sau đó. Vào lúc 6 tuần sau

khi tiêm chủng, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với sởi, quai bị, rubella và thủy đậu tương tự nhau giữa hai nhóm. So với nồng độ trung bình hình học (GMT) trước khi tiêm chủng, tăng GMT lúc 6 tuần sau khi tiêm chủng đối với *Haemophilus influenzae* týp b, bạch hầu, uốn ván và ho gà là tương tự nhau giữa hai nhóm. GMT đối với tất cả các kháng nguyên là tương tự nhau ngoại trừ thủy đậu thấp hơn khi vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) được sử dụng đồng thời với M-M-R II và vắc-xin phối hợp gồm *Haemophilus influenzae* týp b, bạch hầu, uốn ván và ho gà nhưng trong khoảng GMT được quan sát thấy trong kinh nghiệm lâm sàng trước đây khi vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) được dùng đơn độc. Vào lúc 1 năm sau khi tiêm chủng, GMT đối với sởi, quai bị, rubella, thủy đậu và *Haemophilus influenzae* týp b là tương tự nhau giữa hai nhóm. Tất cả 3 loại vắc-xin được dung nạp tốt bất kể chúng được tiêm đồng thời tại các vị trí riêng biệt hay cách nhau 6 tuần. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về tỷ lệ các phản ứng khi 3 loại vắc-xin được sử dụng đồng thời so với cách nhau 6 tuần.

Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 822 trẻ em từ 12 đến 15 tháng tuổi, 410 trẻ đã được tiêm đồng thời vắc-xin phối hợp gồm vắc-xin liên hợp *Haemophilus influenzae* týp b (liên hợp protein của não mô cầu) và vắc-xin viêm gan B (tái tổ hợp), M-M-R II, và vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) tại các vị trí riêng biệt, và 412 trẻ đã được tiêm vắc-xin phối hợp gồm vắc-xin liên hợp *Haemophilus influenzae* týp b (liên hợp protein của não mô cầu) và vắc-xin viêm gan B (tái tổ hợp), tiếp theo là M-M-R II và vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) được tiêm đồng thời tại các vị trí riêng biệt, 6 tuần sau đó. Vào lúc 6 tuần sau khi tiêm chủng, đáp ứng miễn dịch đối với các đối tượng đã được tiêm đồng thời vắc-xin phối hợp gồm vắc-xin liên hợp *Haemophilus influenzae* týp b (liên hợp protein của não mô cầu) và vắc-xin viêm gan B (tái tổ hợp), M-M-R II, và vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) tương tự như đáp ứng miễn dịch đối với các đối tượng đã được tiêm vắc-xin phối hợp gồm vắc-xin liên hợp *Haemophilus influenzae* týp b (liên hợp protein của não mô cầu) và vắc-xin viêm gan B (tái tổ hợp), tiếp theo là M-M-R II và vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) 6 tuần sau đó về mặt tất cả các kháng nguyên được dùng. Tất cả 3 loại vắc-xin nói chung được dung nạp tốt bất kể chúng được tiêm đồng thời tại các vị trí riêng biệt hay cách nhau 6 tuần. Không có sự khác biệt quan trọng trên lâm sàng về tỷ lệ các phản ứng khi 3 loại vắc-xin được sử dụng đồng thời so với cách nhau 6 tuần.

VARIVAX (Refrigerated) được khuyến cáo dùng tiêm dưới da. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng, một số trẻ được tiêm vắc-xin thủy đậu (Oka/Merck) bằng đường tiêm bắp dẫn đến tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh tương tự như ở những trẻ được tiêm vắc-xin bằng đường tiêm dưới da. Sự tồn tại của kháng thể và hiệu quả ở những trẻ được tiêm bắp chưa được xác định.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Không yêu cầu đánh giá về các đặc tính dược động học đối với vắc-xin.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

VARIVAX ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh được cung cấp như sau:

- Một hộp carton chứa 1 liều đơn vắc-xin & 1 lọ nước hồi chính

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Độ ổn định

VARIVAX (Refrigerated) có mức độ hiệu lực tối thiểu khoảng 1.350 PFU 30 phút sau khi hoàn nguyên ở nhiệt độ phòng (20-25°C, 68-77°F).

Bảo quản

Hộp kết hợp lọ vắc-xin và nước hồi chỉnh: Đối với các hộp kết hợp lọ vắc-xin và nước hồi chỉnh được đóng gói cùng nhau, bảo quản trong tủ lạnh ở 2-8°C (36-46°F). **KHÔNG BẢO QUẢN HỘP KẾT HỢP TRONG TỦ ĐÔNG.**

Trong quá trình vận chuyển, để đảm bảo không bị mất hiệu lực, phải bảo quản vắc-xin ở nhiệt độ từ -20°C đến 8°C (-4°F-46°F).

Trước khi hoàn nguyên, tránh ánh sáng.

LOẠI BỎ NẾU VẮC-XIN ĐÃ PHA KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG VÒNG 30 PHÚT.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất (ngày sản xuất được tính kể từ ngày đưa vắc-xin đông khô ra khỏi nhiệt độ đông lạnh để đóng gói. Sau khi đóng gói, vắc-xin được bảo quản đến 24 tháng ở 2-8°C).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở

Sản xuất và đóng gói sơ cấp bởi:

Merck Sharp & Dohme LLC

770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 USA (Mỹ)

Sản xuất nước hồi chỉnh bởi:

Jubilant HollisterStier LLC.

3525 North Regal Street, Spokane, 99207, USA (Mỹ)

Đóng gói thứ cấp và xuất xưởng bởi:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands (Hà Lan)

