

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Varivax injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitäytetty ruisku  
Vesirokkorokote (elävä)

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 ml:n annos käyttövalmista rokotetta sisältää:

Varicellaviruksia\*, Oka/Merck-kanta (elävä, heikennetty) vähintään 1350 PFU\*\*

\*Rokote on tuotettu ihmisen diploidisoluiissa (MRC-5)

\*\*PFU = pesäkkeen muodostava yksikkö

Tämä rokote voi sisältää hyvin pieniä määriä neomysiiniä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine ja kirkas väritön liuotin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Varivax on tarkoitettu rokottamiseen vesirokkoa vastaan 12 kuukauden iästä alkaen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Varivax-rokotetta voidaan erityistapauksissa antaa vauvoille 9 kuukauden iästä lähtien esimerkiksi kansallisten rokotusohjelmien mukaisesti tai epidemioiden yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.5, ja 5.1).

Varivax-rokotetta voidaan antaa myös vastustuskyvyttömille henkilöille, jotka ovat altistuneet vesirokolle. Jos rokote annetaan 3 päivän sisällä altistuksesta, rokote saattaa estää kliinisesti havaittavan infektion tai muuttaa infektion kulkua. Lisäksi on rajoitettua tietoa siitä, että 5 päivän sisällä altistuksesta annettu rokotus saattaa muuttaa infektion kulkua (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Varivax-rokotetta pitää käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

##### Alle 9 kuukauden ikäiset

Varivax-rokotetta ei saa antaa alle 9 kuukauden ikäisille.

##### Vähintään 9 kuukauden ikäiset

Vähintään 9 kuukauden ikäisille annetaan kaksi Varivax-annosta, jotta varmistetaan mahdollisimman hyvä suoja vesirokkoa vastaan (ks. kohta 5.1).

- 9–12 kuukauden ikäiset

Jos rokotus aloitetaan 9–12 kuukauden ikäisenä, toinen annos täytyy antaa aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua (ks. kohta 5.1).

- 12 kuukauden – 12 vuoden ikäiset  
12 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä ensimmäisen ja toisen annoksen välissä on oltava vähintään yksi kuukausi (ks. kohta 5.1).

*Huomaa: Paikalliset viranomais-suositukset saattavat vaihdella myös sen suhteen tarvitaanko yksi vai kaksi annosta ja kuinka pitkä aika varicella-virusta sisältävien rokoteannosten välillä on pidettävä.*

Annostus 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisille lapsille, joilla on oireeton HIV-infektio (CDC luokka 1), johon liittyy iälle tyypillinen CD4+ T-lymfosyytti-arvo  $\geq 25$  %, on kaksi annosta, joista jälkimmäinen annos annetaan 12 viikon kuluttua.

#### Vähintään 13-vuotiaat

Annostus vähintään 13-vuotiaille henkilöille on kaksi annosta annettuna 4–8 viikon välein. Mikäli annosten väli ylittää 8 viikkoa, toinen annos pitää antaa mahdollisimman pian (ks. kohta 5.1).

Rokotuksen jälkeisestä, jopa 9 vuoden ajan suojaavasta tehosta, on saatavilla tietoa (ks. kohta 5.1). Tarvetta lisäannoksille ei toistaiseksi ole kuitenkaan määritetty.

Jos Varivax-valmistetta annetaan seronegatiivisille henkilöille ennen suunniteltua tai mahdollista tulevaisuudessa tapahtuvaa immunosuppressiota (kuten elimensiirtoa odottavat ja pahanlaatuisen sairauden remissiovaiheessa olevat henkilöt), rokotusten ajankohdissa pitää ottaa huomioon toisen annoksen jälkeinen aikaväli ennen kuin suurinta mahdollista suojaa voidaan odottaa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varivax-valmisteen suojaavasta tehosta tai sen aikaansaamasta immuunivasteesta seronegatiivisilla, yli 65-vuotiailla henkilöillä, ei ole tietoa.

#### Antotapa

Rokote annetaan lihakseen (i.m.) tai ihon alle (s.c.).

Suosittelava pistoskohta pikkulapsille on reiden etu- ja sivuosa. Vanhemmille lapsille, murrosikäisille ja aikuisille pistos annetaan olkavarteen.

Trombositopeniaa tai veren hyytymishäiriötä sairastaville rokote on annettava ihon alle.

### **EI SAA ANTAA SUONENSISÄISESTI.**

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet: ks. kohta 6.6.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys mille tahansa varicella-rokotteelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai neomysiinille (jonka jäämiä voi olla jäljellä, ks. kohdat 2 ja 4.4).
- Veren dyskrasiat, leukemia, kaikenlaiset lymfoomat tai muut pahanlaatuiset kasvaimet, jotka vaikuttavat verenkierto- ja imunestejärjestelmään.
- Henkilöt, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa (mukaan lukien suuret kortikosteroidiannokset) (ks. kohta 4.8).
- Vaikea humoraalinen tai sellulaarinen (primaarinen tai hankittu) immuunivajavuustila, esim. SCID-oireyhtymä, agammaglobulinemia ja AIDS tai symptomaattinen HIV-tartunta tai ikäspesifinen CD4+ T-lymfosyytti % alle 12-kuukauden ikäisillä lapsilla: CD4+ <25 %; 12–35-kuukauden ikäisillä lapsilla: CD4+ <20 %; 36–59-kuukauden ikäisillä lapsilla: CD4+ <15 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Henkilöt, joiden suvussa on esiintynyt synnynnäinen tai periytyvä immuunivajavuus, ellei rokotettavan henkilön immuunipuolustuksen toimivuutta osoiteta.
- Aktiivinen hoitamaton tuberkuloosi.

- Mikä tahansa sairaus, johon liittyy kuumetta >38,5 °C; alhainen kuume sinällään ei kuitenkaan ole rokotuksen vasta-aihe.
- Raskaus. Lisäksi raskautta on vältettävä 1 kuukausi rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden käytön yhteydessä, rokotuksen jälkeen esiintyvien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta on aina oltava helposti saatavilla asianmukaista lääketieteellistä hoitoa ja valvontaa.

Muiden rokotteiden tavoin yliherkkyysoireiden riski on olemassa, ei pelkästään vaikuttavalle aineelle vaan myös mille tahansa kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle tai neomysiinille (jonka jäämiä voi olla jäljellä, ks. kohdat 2 ja 4.3).

Kuten muutkin rokotteet, Varivax ei täysin suojaa kaikkia henkilöitä luonnollisesti hankitulta vesirokolta. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu tehoa vain alkaen kuuden viikon kuluttua yhden annoksen antamisesta terveille, korkeintaan 12-vuotiaille lapsille, tai kuuden viikon kuluttua toisen annoksen antamisesta vanhemmille henkilöille (ks. kohta 5.1).

Rokotusta voidaan harkita potilailla, joilla on tiettyjä immuunivajavuusoloja, jos hyödyt katsotaan suuremmiksi kuin riskit (esim. oireettomat HIV-kantajat, IgG-alaryhmien puutostilat, synnynnäinen neutropenia, krooninen granulomatoottinen tauti ja komplementinpuutokset).

Immuunivajavaiset potilaat, joilla tämä rokotus (ks. kohta 4.3) ei ole vasta-aiheinen, eivät ehkä reagoi rokotukseen yhtä hyvin kuin immunokompetentit henkilöt. Jotkut näistä potilaista saattavat saada vesirokkotartunnan asianmukaisesta rokotuksesta huolimatta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti vesirokko-oireiden varalta.

Rokotettavien pitää välttää salisylaattien käyttöä kuuden viikon ajan rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

##### Tarttuminen

Rokotteen sisältämä varicellavirus (Oka/Merck-kanta) voi harvinaisissa tapauksissa tarttua rokotetuista henkilöistä (joille on tai joille ei ole kehittynyt vesirokkoa muistuttava ihottuma) sekä terveisiin että riskiryhmään kuuluviin vesirokolle alttiisiin henkilöihin ja aiheuttaa vesirokkoinfektion, laajalle levinnyt virusinfektio mukaan lukien (ks. kohta 4.8).

Tämän vuoksi rokotettujen pitää mahdollisuuksien mukaan välttää läheistä kosketusta tartuntavaarassa olevien riskiryhmään kuuluvien henkilöiden kanssa jopa 6 viikkoa rokotteiden annon jälkeen.

Jos kosketusta riskiryhmään kuuluvien henkilöiden kanssa ei voi välttää, pitää rokotteiden sisältämän viruksen mahdollista tarttumisriskiä ja vesirokkoviruksen villimuodon saamisen ja tarttumisen riskiä punnita ennen rokotteiden ottamista (ks. kohta 4.8).

Tartuntavaarassa olevia riskiryhmän henkilöitä ovat:

- Henkilöt, joiden immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.3);
- Raskaana olevat naiset, jos anamneesi tai laboratoriotulokset eivät varmista, että potilas on sairastanut vesirokon;
- Vastasyntyneet, jos äidin anamneesi tai laboratoriotulokset eivät varmista, että äiti on sairastanut vesirokon.

##### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos, eli sen voidaan

sanoa olevan ”natriumiton”.

### Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varivax-valmistetta ei pidä sekoittaa samassa ruiskussa minkään muun rokotteen tai lääkkeen kanssa. Muut pistettävät rokotteen tai muut lääkkeet tulee antaa erillisinä pistoksina ja eri kohtiin kehoa.

### *Samanaikainen käyttö muiden rokotteen kanssa*

Varivax-valmistetta on annettu leikki-ikäisille lapsille samanaikaisesti, mutta kehon eri kohtiin seuraavien rokotteen kanssa: tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokote, *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattirokote, hepatiitti B -rokote, kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokote ja suun kautta otettava poliovirusrokote. Kliinisesti merkittäviä immuunivasteen eroja ei havaittu millekään antigeenille, kun niitä annettiin samanaikaisesti Varivaxin kanssa. Jos vesirokkorokotetta (elävä) (Oka/Merck-kanta) ei anneta samanaikaisesti tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen (elävä) kanssa, tulee kahden elävää virusta sisältävän rokotteen annon välillä olla 1 kuukauden aikaväli.

Varivax-valmisteen antamista samanaikaisesti tetraivalenttien, pentavalenttien tai heksavalenttien kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, ja asellulaarinen hinkuyskä- eli DTaP-pohjaisten rokotteen kanssa ei ole arvioitu.

Rokottamista pitää lykätä vähintään 5 kuukaudella veren- tai plasmansiirron sekä normaalin ihmisen immunoglobuliinin tai varicella zoster -immunoglobuliinin (VZIG) annon jälkeen.

Varicella zoster virusvasta-aineita sisältävien verivalmisteiden, VZIG ja muut immunoglobuliinivalmisteet mukaan luettuna, antaminen 1 kuukauden sisällä Varivax-annoksesta, saattaa alentaa immuunivastetta rokotteelle ja siten alentaa sen suojaavaa vaikutusta. Tästä syystä kaikkien näiden valmisteiden antoa pitää välttää 1 kuukauden ajan Varivax-annoksen jälkeen, ellei niitä pidetä välttämättöminä.

Rokotettujen pitää välttää salisylaattien käyttöä 6 viikkoa Varivax-rokotteen annon jälkeen, koska Reyen oireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen silloin, kun salisylaatteja on käytetty luonnollisen vesirokkoinfektion aikana (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Hedelmällisyys*

Varivax-valmisteella ei ole tehty lisääntymiseen keskittyviä eläinkokeita. Varivax-valmisteen vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole arvioitu.

### *Raskaus*

Raskaana olevia naisia ei pidä rokottaa Varivaxilla.

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty Varivax-valmistetta koskevia tutkimuksia. Sikiöön kohdistuvia haittoja ei kuitenkaan ole havaittu, kun vesirokkorokotteita on annettu raskaana oleville naisille. Ei tiedetä, voiko rokote vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Raskautta on vältettävä 1 kuukausi rokotuksen jälkeen. Raskautta suunnittelevia naisia tulee neuvota siirtämään raskautta myöhemmäksi.

### *Imetys*

Koska on olemassa teoreettinen riski, että rokotteen viruskantoja siirtyy äidiltä lapselle, Varivax-valmistetta ei yleisesti suositella imettäville äideille (ks. myös kohta 4.4). Altistuneiden naisten, joilla ei aiemmin ole ollut vesirokkoa tai joiden tiedetään olevan seronegatiivisia vesirokolle, rokottamista pitää arvioida yksilöllisesti.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### **a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista**

Kliinisissä tutkimuksissa, pakastettuja ja jääkaapissa säilyviä vesirokkorokotteen (elävä) muotoja (Oka/Merck -kanta) annettiin noin 17 000 terveelle, vähintään 12 kuukauden ikäiselle henkilölle, joita seurattiin 42 päivän ajan jokaisen annoksen jälkeen. Suurentunutta haittavaikutusriskiä seropositiivisille henkilöille ei havaittu Varivax-valmisteen käytön yhteydessä. Jääkaapissa säilyvän vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck-kanta) turvallisuusprofiili oli yleisesti samantyyppinen kuin aiemmilla rokotteen muodoilla.

Kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 956 terveellä 12 kuukauden - 14 vuoden ikäisellä henkilöllä, joista 914:llä oli serologisten tutkimusten mukaan riski sairastua vesirokkoon, ainoat haittavaikutukset, jotka olivat merkitsevästi yleisempiä rokotetuilla kuin plaseboa saaneilla, olivat kipu (26,7 % versus 18,1 %) ja punoitus (5,7 % versus 2,4 %) pistokohdassa sekä muualla kuin pistokohdassa esiintynyt vesirokkoa muistuttava ihottuma (2,2 % versus 0,2 %).

752 lasta sai Varivax-rokotteen kliinisessä tutkimuksessa, joko lihakseen tai ihon alle. Kummankin antoreitin yleiset turvallisuusprofiilit olivat verrannollisia, kuitenkin ryhmällä, jossa rokote annettiin lihakseen todettiin vähemmän (20,9 %) pistokohdan reaktioita verrattuna ryhmään, jossa rokote annettiin ihon alle (34,3 %).

Vesirokkorokotteella (elävä) (Oka/Merck-kanta) tehdyssä markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa arvioitiin lyhyen aikavälin turvallisuutta (seuranta 30 tai 60 päivän ajan) noin 86 000 lapsella, joiden ikä oli 12 kuukaudesta 12 vuoteen, ja 3 600:lla vähintään 13-vuotiaalla henkilöllä. Vakavia rokotteeseen liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu.

### **b. Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista**

#### *Kliiniset tutkimukset*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin kausaalisuutta (5185 henkilöä), raportoitiin seuraavia haattatapahtumia, joilla oli ajallinen yhteys rokottamiseen:

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

*Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

*12 kuukauden–12 vuoden ikäiset terveet lapset (1 annos)*

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	
Lymfadenopatia, lymfadeniitti, trombosytopenia	Harvinainen
<i>Hermosto</i>	
Päänsärky, uneliaisuus	Melko harvinainen
Apatia, agitaatio, liikaunisuus, kävelyvaikeudet,	Harvinainen

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
kuumeikouristukset, vapina	
<i>Silmät</i>	
Konjunktiviitti	Melko harvinainen
Akuutti konjunktiviitti, silmien vuotaminen, silmäluomien turvotus, ärsytys	Harvinainen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Korvasärky	Harvinainen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yskä, nenän tukkoisuus, hengityksen tukkoisuus, rinorrea	Melko harvinainen
Sinuiitti, aivastelu, keuhkostaasi, riniitti, hengityksen vinkuminen, bronkiitti, hengitystieinfektiot, pneumonia	Harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Anoreksia	Melko harvinainen
<i>Infektiot</i>	
Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
Gastroenteriitti, otiitti, otitis media, faryngiitti, varicella, viruseksanteema, virusinfektio	Melko harvinainen
Infektio, influenssankaltainen sairaus	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Ripuli, oksentelu	Melko harvinainen
Vatsakipu, pahoinvointi, veriuloste, suun haavaumat	Harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, vesirokon kaltainen ihottuma (laajalle levinnyt, mediaani 5 leesiota)	Yleinen
Kosketusihottuma, eryteema, pruritus, urtikaria	Melko harvinainen
Punastuminen, vesirakkula, atooppinen dermatiitti, kihelmöivä ihottuma, ruhjeet, dermatiitti, lääkeihottuma, ihoinfektiot	Harvinainen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuki- ja liikuntaelimestön kipu, myalgia, jäykkyys	Harvinainen
<i>Verisuonisto</i>	
Ekstravasaatio	Harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Kuume	Hyvin yleinen
Pistospaikan eryteema, ihottuma, kipu/hellyys/arkuus, turvotus ja vesirokkoa muistuttava ihottuma (pistoskohdassa mediaani 2 leesiota)	Yleinen
Astenia/uupumus, injektiokohdan mustelma, hematooma, kovettuma, ihottuma, huonovointisuus	Melko harvinainen
Injektiokohdan ekseema, kuhmu, lämpö, kihelmöivä ihottuma, värinmuutos, tulehdus, jäykkyys, edeema/turpoama, lämmön tunne, kosketettaessa lämmin	Harvinainen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Ärtynisyys	Yleinen
Itku, unettomuus, unihäiriöt	Melko harvinainen

Terveet 12 kuukauden – 12 vuoden ikäiset (2 annosta annettu  $\geq 3$  kk välein)

Seuraavia vakavia hättätapahtumia, jotka ajallisesti liittyivät rokotukseen, raportoitiin 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä henkilöillä, jotka oli rokotettu vesirokkorokotteella (elävä) (Oka/Merck-kanta): ripuli, kuumekouristukset, kuume, post-infektioosi artriitti, oksentelu.

Toisen Varivax-annoksen jälkeisiä systeemisiä kliinisiä hättätapahtumia esiintyi yleisesti saman verran tai vähemmän kuin ensimmäisen annoksen yhteydessä. Pistoskohtareaktioita (etupäässä eryteema ja turvotus) esiintyi yleisemmin toisen annoksen jälkeen (ks. kohta 5.1, tutkimuksen kuvaus).

Terveet 13-vuotiaat ja sitä vanhemmat (suurin osa sai 2 annosta 4–8 viikon väliajoin)

Vakavia hättätapahtumia lukuun ottamatta kausaalisuutta ei arvioitu vähintään 13-vuotiailla henkilöillä. Kliinisissä tutkimuksissa (1648 henkilöä) seuraavia tapahtumia esiintyi ajallisesti rokotuksen yhteydessä:

<b>Hättävaiikutukset</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Vesirokon kaltainen ihottuma (laajalle levinnyt, mediaani 5 leesiota)	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt</i>	
Kuume $\geq 37,7$ °C suusta mitattuna, injektiokohdan eryteema, arkuus ja turvotus	Hyvin yleinen
Injektiokohdan ihottuma, pruritus ja vesirokkoa muistuttava ihottuma (pistoskohdassa mediaani 2 leesiota)	Yleinen
Injektiokohdan ekkymoosi, hematooma, kovettuma, tunnottomuus ja lämpö	Melko harvinainen
Hyperpigmentaatio, jäykkyys	Harvinainen

Markkinoille tulon jälkeinen hättävaiikutusseuranta

Seuraavia hättävaiikutuksia on raportoitu spontaanisti ajallisesti rokotukseen liittyen Varivax-valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti:

<b>Hättävaiikutukset<sup>+</sup></b>
<i>Veri ja imukudos</i>
Aplastinen anemia, trombositopenia (myös idiopaattinen trombositopeninen purppura (ITP)), lymfadenopatia
<i>Hermosto</i>
Aivohaveri, kuumekouristukset ja muut kouristukset, Guillain–Barré oireyhtymä, transversaalinen myeliitti, Bellin pareesi, ataksia*, vertigo/huimaus, parestesia, pyörtyminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>
Pneumoniitti
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>
Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, Henoch–Schönleinin purppura, ihon ja pehmytkudoksen sekundaariset bakteri-infektiot, mm. selluliitti
<i>Infektiot</i>
Enkefaliitti* <sup>‡</sup> , faryngiitti, pneumonia*, vesirokko (rokotekanta), herpes zoster* <sup>‡</sup> , aseptinen meningiitti <sup>‡</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt</i>
Ärtyneisyys

<i>Immuunijärjestelmä</i>
Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ja vastaavat ilmiöt, kuten angioneuroottinen edeema, kasvojen edeema ja perifeerinen edeema, anafylaksia henkilöillä, joilla joko on tai joilla ei ole ollut aiempia allergisia reaktioita
<i>Ruoansulatuselimistö</i>
Pahoinvointi, oksentelu

+ Koska nämä vaikutukset on raportoitu vapaaehtoisesti eikä populaation koko ole tiedossa, aina ei ole mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintymistiheyttä tai määrittää seuraussuhdetta rokotteelle altistumiseen. Tämän vuoksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheys on "tuntematon".

\* Nämä valikoidut haittatapahtumat, jotka raportoitiin vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck-kanta) yhteydessä, ovat myös seurausta villityypin varicellainfektiosta. Aktiivisten markkinoilletulon jälkeisten haittatapahtumaseurantatutkimuksien ja passiivisen markkinoilletulon jälkeisen haittatapahtumaseurantatutkimuksen perusteella rokotuksen ei ole osoitettu lisäävän näiden haittatapahtumien esiintymisriskiä verrattaessa villityypin aiheuttamaan tautiin (ks. kohta 5.1).

‡ Ks. kohta c.

Rokotuksen jälkeiset ihottumat, joista Oka/Merck-kanta eristettiin, olivat yleensä lieviä (ks. kohta 5.1).

### ***c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus***

#### Herpes zoster -tapaukset kliinisissä tutkimuksissa

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu 12 herpes zoster -tapausta 9543 rokotetulla henkilöllä (ikä 12 kuukautta – 12 vuotta) 84 414 henkilövuoden seurannan aikana. Tämä johti laskennalliseen esiintymistiheyteen: vähintään 14 tapausta/100 000 henkilövuotta, verrattuna siihen, että villityypin aiheuttamista varicellainfektioista seurasi 77 tapausta/100 000 henkilövuotta. 1652 rokotetulla henkilöllä (vähintään 13-vuotiaita), raportoitiin 2 herpes zoster -tapausta. Kaikki 14 tapausta olivat lieviä eikä jälkitiloja raportoitu.

Eräässä toisessa, 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin kaksi herpes zoster -tapausta yhden rokoteannoksen saaneiden ryhmässä ja ei yhtään tapausta kaksi annosta saaneiden ryhmässä. Tutkimushenkilöitä seurattiin 10 vuotta rokotuksen jälkeen.

Aktiivisten seurantatutkimusten tiedot lapsista, jotka saivat vesirokkorokotuksen (elävä) (Oka/Merck-kanta) ja joita seurattiin 14 vuoden ajan rokotuksen jälkeen, eivät osoittaneet vyöruusun esiintymistiheyden nousua verrattuna lapsiin, jotka olivat sairastaneet villityypin vesirokon ajankohtana, jolloin rokotetta ei ollut. Kuitenkin tällä hetkellä vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck-kanta) pitkäaikaisvaikutusta vyöruusun esiintyvyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.1).

#### Vesirokkoon liittyvät komplikaatiot

Rokotteen sisältämän vesirokkoviruskannan aiheuttamia komplikaatioita, mukaan lukien vyöruusu ja laajalle levinneestä virusinfektioista johtuvat sairaudet kuten aseptinen meningiitti ja enkefaliitti, on raportoitu immuunivajavuudesta kärsivillä ja immunokompetenteilla henkilöillä.

#### Tartuminen

Markkinoille tulon jälkeisten yksittäisten haittavaikutusseurantatutkimusten perusteella rokotteen sisältämä virus voi harvinaisissa tapauksissa tarttua muihin ihmisiin rokotetuista henkilöistä, joille kehittyi tai joille ei kehity vesirokkoa muistuttava ihottuma (ks. kohta 4.4).

#### Samanaikainen vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck) käyttö muiden lapsille tarkoitettujen rokotteiden kanssa

Kun vesirokkorokotetta (elävä) (Oka/Merck-kanta) annettiin yhdessä tuhkarokko-, sikotauti-, ja vihurirokko (M-M-R II) -rokotteen kanssa 12–23 kuukauden ikäisille henkilöille, raportoitiin kuumetta ( $\geq 38,9$  °C; suusta mitattua vastaava arvo, 0–42 päivää rokotuksen jälkeen) 26–40 %:lla (ks. myös kohta 4.5).

## d. Muut erityisryhmät

### Immuunipuutoksesta kärsivät henkilöt (ks. kohta 4.3)

Nekrotisoivaa retiniittiä on raportoitu immuunipuutoksesta kärsivillä henkilöillä markkinoille tulon jälkeen.

### Vanhukset

Kliinisten tutkimusten tulosten perusteella ei ole voitu havaita eroa vanhusten ( $\geq 65$ -vuotiaat) ja nuorempien henkilöiden turvallisuusprofiilien välillä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Vahingossa annetun suuremman kuin suositellun vesirokkorokote (elävä) -annoksen (Oka/Merck-kanta) (joko annettiin suositeltua annosta suurempi annos, annettiin enemmän kuin yksi pistos, tai pistosten väli oli lyhyempi kuin mitä suositellaan) tapauksia on raportoitu. Näistä tapauksista raportoitiin seuraavia haittatahtumia: injektiokohdan punoitus, arkuus, tulehdus; ärtyneisyys; mahasuolikanavan vaivat (esim. hematemeesi, ulosteen oksentaminen, gastroenteriitti liittyneenä oksenteluun ja ripuliin); yskä ja virusinfektio. Mihinkään näistä tapauksista ei liittynyt pitkäaikaisia jälkitauteja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virusrokotteet – vesirokkovirukset

ATC-koodi: J07BK01

#### *Kliinisen tehon arviointi*

#### *Teho alle 12 kuukauden ikäisillä*

Rokotteen kliinistä tehoa ei ole arvioitu alle 12 kuukauden ikäisillä.

#### *Yksi annos terveille 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisille lapsille*

Vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck -kanta) annostasolla 1000–17 000 PFU, aiemmilla muodoilla tehdyissä yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, suurin osa vesirokkorokotetta (elävä) (Oka/Merck -kanta) saaneista ja viruksen villimuodolle altistuneista tutkimushenkilöistä sai joko täydellisen suojan vesirokkoa vastaan tai sairasti lievemmän tautimuodon.

Vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck -kanta) antamaa suojatehoa arvioitiin kolmella eri tavalla, alkaen 42 päivää rokotuksen jälkeen:

- 1) kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joka kesti kaksi vuotta (N=956; teho 95–100 %; koostumuksen pitoisuus 17 430 PFU);
- 2) arvioimalla rokotteen antamaa suojaa tautia vastaan kotona tapahtuneen altistuksen jälkeen 7–9 vuoden aikana (N=259; teho 81–88 %; koostumuksen pitoisuus 1000 – 9000 PFU); ja

- 3) vertaamalla vesirokkoon sairastuneiden rokotettujen määrää 7–9 vuoden aikana aikaisempiin kontrollitilastoihin vuosilta 1972–1978 (N=5404; teho 83–94 %; koostumuksen pitoisuus 1000–9000 PFU).

Kun 9202:lle 12 kuukauden – 12-vuoden ikäiselle lapselle annettiin vesirokkorokoteannos (elävä) (Oka/Merck -kanta), havaittiin 1149 tartuntatapausta enintään 13 vuoden mittaisen seurantajakson aikana (tapaukset ilmenivät yli 6 viikkoa rokotuksen jälkeen). Näistä 1149 tapauksesta 20 (1,7 %) luokiteltiin vaikeiksi ( $\geq 300$  rakkulaa, suusta mitattu ruumiinlämpö  $\geq 37,8$  °C). Kun yllämainittua lukua verrataan siihen, että aikaisempien kontrollitilastojen mukaan 36 % viruksen villimuodon rokottamattomille henkilöille aiheuttamista vesirokkotapauksista oli vaikeita, se vastaa 95 %:n suhteellista vähenemistä vaikeiden tapausten määrässä rokotuksen jälkeen tartunnan saaneilla henkilöillä.

Rokotuksesta saatua profylaksia vesirokkoa vastaan, enimmillään 3 päivää altistuksen jälkeen, on tutkittu kahdessa pienessä kontrolloidussa tutkimuksessa. Ensimmäinen tutkimus osoitti, ettei kukaan 17 lapsesta sairastunut vesirokkoon kotona tapahtuneen altistuksen jälkeen, verrattuna 19/19 rokottamattomaan henkilöön. Toisessa plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin altistuksen jälkeistä suojaa, yksi kymmenestä rokoteriymän lapsesta verrattuna 12/13 plaseboryhmän lapseen, sairastui vesirokkoon. Sairaalaympäristössä tehdyssä kontrolloimattomassa tutkimuksessa, 148 potilasta, joista 35:llä oli immuunivajavuus, sai annoksen vesirokkorokotetta 1–3 päivää altistuksen jälkeen ja kukaan heistä ei sairastunut vesirokkoon.

Julkaistua tietoa vesirokon ennaltaehkäisystä 4–5 päivää altistuksen jälkeen on vähän. Kaksoissokkotutkimuksessa aktiivista vesirokkoa sairastavien lasten 26 tartuntavaarassa olevaa sisarusta jaettiin satunnaisesti plasebo- tai vesirokkorokote-ryhmään. Vesirokko-rokoteryhmässä 4 lasta 13:sta (30,8 %) sai vesirokon, heistä 3 lasta oli rokotettu päivinä 4–5. Tauti oli kuitenkin lievä (1, 2, ja 50 rakkulaa). Vastakohtaisesti 12 lasta 13:sta (92,3 %) plasebo-ryhmässä sairastui tyypilliseen vesirokkoon (60–600 rakkulaa). Näin ollen vesirokon toissijaisten tapausten kehittyminen saattaa muuttua rokotettaessa 4–5 päivää varicellalle altistumisen jälkeen.

#### *Kaksi annosta terveille 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisille lapsille*

Tutkimuksessa, jossa verrattiin yhtä annosta (N=1114) ja kolmen kuukauden välein annettua kahta annosta (N=1102), arvioitu teho kaikkia vesirokon vakavuusluokkia vastaan 10 vuoden seurantajaksoilla oli 94 % yhdellä annoksella ja 98 % kahdella annoksella ( $p < 0,001$ ). Vesirokon kumulatiivinen esiintyvyys 10 vuoden seurantajaksoilla oli 7,5 % yhden annoksen jälkeen ja 2,2 % kahden annoksen jälkeen. Useimmat yhden tai kaksi annosta saaneilla ilmoitetut vesirokkotapaukset olivat lieviä.

#### *Kaksi annosta terveille, vähintään 13-vuotiaille*

Rokotuksen suojatehoa vähintään 13-vuoden ikäisillä henkilöillä kahden annoksen jälkeen, jotka annettiin 4 tai 8 viikon välein, arvioitiin kotiolosuhteissa tapahtuneen altistumisen perusteella 6–7 vuoden aikana rokotuksen jälkeen. Kliininen teho vaihteli välillä noin 80–100 %.

#### Vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck -kanta) immunogeenisuus

##### *Yksi annos 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä lapsilla*

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että jääkaapissa säilyvän muodon immunogeenisuus on samanlainen kuin aiemmilla muodoilla, joiden tehoa on arvioitu.

Titteri  $\geq 5$  gpELISA-yksikköä/ml (gpELISA on erittäin herkkä määritystekniikka, joka ei ole kaupallisesti saatavilla) kuusi viikkoa rokotuksen jälkeen on osoittautunut lähes verrannolliseksi kliinisen suojan kanssa. Ei ole kuitenkaan tiedossa, vastaako titteri  $\geq 0,6$  gpELISA-yksikköä/ml pitkäaikaista suojaa.

#### Humoraalinen immuunivaste 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä lapsilla

Serokonversio (perustuu pitoisuusrajaan, joka vastaa yleisesti  $\geq 0,6$  gpELISA-yksikköä/ml) havaittiin 98 %:lla 9610:stä vesirokolle alttiista henkilöstä, iältään 12 kuukautta – 12 vuotta, jotka saivat

annoksia väliltä 1000–50 000 PFU. Noin 83 %:lla näistä lapsista varicellavasta-ainetitteri oli  $\geq 5$  gpELISA-yksikköä/ml.

12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla jääkaapissa säilytettävän Varivax-rokotteen (8000 PFU/annos tai 25 000 PFU/annos) antamisen jälkeen varicella vasta-ainetitterit olivat  $\geq 5$  gpELISA-yksikköä/ml 6 viikkoa rokottamisen jälkeen 93 %:lla rokotetuista lapsista.

#### Humoraalinen immuunivaste 13–vuotiailla ja sitä vanhemmilla

934 henkilöllä, iältään 13-vuotiaita tai vanhempia, useat vesirokkorokotteella (elävä) (Oka/Merck-kanta) tehdyt kliiniset tutkimukset (annosvaihtelu noin 900–17 000 PFU) ovat osoittaneet serokonversion (varicellavasta-ainetitteri  $\geq 0,6$  gpELISA-yksikköä/ml) yhden rokoteannoksen jälkeen, olevan 73–100 %. Henkilöiden osuus, joiden vasta-ainetitteri oli  $\geq 5$  gpELISA-yksikköä/ml, oli 22–80 %.

Kahden rokoteannoksen jälkeen (601 henkilöä) (annosvaihtelu noin 900–9000 PFU) serokonversio vaihteli välillä 97–100 % ja niiden henkilöiden osuus, joiden vasta-ainetitteri oli  $\geq 5$  gpELISA-yksikköä/ml, vaihteli välillä 76–98 %.

Ei ole tietoa siitä, minkälaisen immuunivasteen Varivax saa aikaan vähintään 65-vuotiailla varicella zoster -viruksen (VZV) suhteen seronegatiivisilla henkilöillä.

#### Humoraalinen immuunivaste antoreitin mukaan

Vertailevassa 752 henkilöllä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin samanlainen immunogeenisuusprofiili annosteltaessa Varivax lihakseen tai ihon alle.

#### *Kaksi annosta terveille 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisille lapsille*

Eräässä monikeskustutkimuksessa terveet 12 kuukauden – 12 vuoden ikäiset lapset saivat joko yhden annoksen Varivax-rokotetta tai kaksi annosta kolmen kuukauden välein. Immunogeenisuustulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Varivax 1 annos (N = 1114)	Varivax 2 annosta (N = 1102)	
	6 viikkoa rokotuksen jälkeen	6 viikkoa 1. annoksen jälkeen	6 viikkoa 2. annoksen jälkeen
Serokonversion saavuttaneiden osuus	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
VZV-vasta-ainetitteri $\geq 5$ gpELISA- yksikköä/ml (serosuojaluku)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Geometriset keskiarvotitterit (gpELISA- yksikköä/ml)	12,0	12,8	141,5

Tulokset tästä ja muista tutkimuksista, joissa toinen rokoteannos annettiin 3–6 vuotta ensimmäisen annoksen jälkeen, osoittavat merkittävää VZV-vasta-ainevasteen tehostumista toisen annoksen jälkeen. VZV-vasta-ainepitoisuudet kahden annoksen jälkeen annettuna 3–6 vuoden välein ovat verrattavissa pitoisuuksiin jotka saavutetaan, kun kaksi annosta annetaan 3 kuukauden välein. Serokonversion saavuttaneiden osuus oli noin 100 % ensimmäisen annoksen jälkeen ja 100 % toisen annoksen jälkeen. Rokotteen serosuojaluku ( $\geq 5$  gpELISA-yksikköä/ml) oli noin 85 % ensimmäisen ja 100 % toisen annoksen jälkeen, ja titterin geometrinen keskiarvo (geometric mean titer, GMT) nousi keskimäärin noin kymmenkertaiseksi toisen annoksen jälkeen (ks. turvallisuus, kohta 4.8).

*Kahden annoksen ohjelma 9–12 kuukauden ikäisillä terveillä vauvoilla, kun ensimmäisen annoksen antoajankohta oli 9–12 kuukauden ikäisenä*

Kliininen tutkimus tehtiin tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokko-yhdistelmärokotteella (MPRV) (Oka/Merck), joka annettiin kahtena annoksena 1 620:lle 9–12 kuukauden ikäiselle (ensimmäisen annoksen antoajankohtana) terveille vauvalle. Annosten antoväli oli kolme kuukautta.

Turvallisuusprofiili ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen oli verrattavissa kaikissa ikäkohorteissa havaittuun turvallisuusprofiiliin.

Koko analyysijoukossa (kaikki rokotetut riippumatta lähtötilanteen vasta-ainetitteristä) saatiin 100 %:n serosuojaluvut vesirokkoa vastaan toisen annoksen jälkeen riippumatta rokotteeseen saaneen iästä ensimmäisen annoksen antoajankohtana.

Seuraavassa taulukossa on esitetty serosuojaluvut ja geometriset keskiarvotitterit (GMT) vesirokkoa vastaan koko analyysijoukolle.

	MPRV-rokote 1. annos 9 kk:n ikäisenä 2. annos 12 kk:n ikäisenä (N = 527)		MPRV-rokote 1. annos 11 kk:n ikäisenä 2. annos 14 kk:n ikäisenä (N = 480)		MPRV-rokote 1. annos 12 kk:n ikäisenä 2. annos 15 kk:n ikäisenä (N = 466)	
	6 viikkoa 1. annoksen jälkeen	6 viikkoa 2. annoksen jälkeen	6 viikkoa 1. annoksen jälkeen	6 viikkoa 2. annoksen jälkeen	6 viikkoa 1. annoksen jälkeen	6 viikkoa 2. annoksen jälkeen
Serosuojaluku vesirokkoa vastaan [95 % CI] (titteri ≥ 5 gpELISA- yksikköä/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]
Geometriset keskiarvotitterit [95 % CI] (gpELISA- yksikköä/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

#### *Immuunivasteen kesto*

##### *Yksi annos 12 kuukauden– 12 vuoden ikäisille*

Niissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisiä terveitä lapsia, joita seurattiin pitkäaikaisesti rokotteeseen kerta-annoksen antamisen jälkeen, todettavissa olevia varicellavasta-aineita (≥ 0,6 gpELISA-yksikköä/ml) oli 99,1 %:lla (3092/3120) yhden vuoden kuluttua, 99,4 %:lla (1382/1391) kahden vuoden kuluttua, 98,7 %:lla (1032/1046) kolmen vuoden kuluttua, 99,3 %:lla (997/1004) neljän vuoden kuluttua, 99,2 %:lla (727/733) viiden vuoden kuluttua ja 100 %:lla (432/432) kuuden vuoden kuluttua rrokotuksesta.

##### *Kaksi annosta 12 kuukauden – 12 vuoden ikäisille*

Yhdeksän vuoden pituisessa seurannassa GMT:t ja niiden tutkimushenkilöiden prosentuaalinen määrä, joilla VZV-vasta-ainetitterit olivat ≥ 5 gpELISA-yksikköä/ml, oli kaksi annosta saaneilla korkeampi kuin yhden annoksen saaneilla ensimmäisen seurantavuoden aikana ja verrannollisia koko seurantajakson ajan. VZV-vasta-aineiden kumulatiivinen pysyvyys molemmissa annostusohjelmissa säilyi hyvin korkeana vuonna 9 (99,0 % yhden annoksen ryhmässä ja 98,8 % kahden annoksen ryhmässä).

### *Vähintään 13-vuotiaat*

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä, vähintään 13-vuotiaita henkilöitä, jotka saivat kaksi annosta rokotetta, todettavissa olevia varicellavasta-aineita ( $\geq 0,6$  gpELISA-yksikköä/ml) oli 97,9 %:lla (568/580) yhden vuoden kuluttua, 97,1 %:lla (34/35) kahden vuoden kuluttua, 100 %:lla (144/144) kolmen vuoden kuluttua, 97,0 %:lla (98/101) neljän vuoden kuluttua, 97,5 %:lla (78/80) viiden vuoden kuluttua ja 100 %:lla (45/45) kuuden vuoden kuluttua rokotuksesta.

Rokotettujen henkilöiden vasta-ainetasot ovat kohonneet villityypin varicellavirukselle altistumisen jälkeen, mikä voisi olla syynä siihen, että näissä tutkimuksissa vasta-aineiden pitoisuus rokotuksen jälkeen vaikutti säilyvän pitkään. Immuunivasteen kesto vesirokkorokotteen (elävä) annon jälkeen (Oka/Merck-kanta) ilman villityypin kannan tehostevaikutusta on tuntematon (ks. kohta 4.2).

Immuunimuisti osoitettiin antamalla vesirokkorokotetta (elävä) (Oka/Merck-kanta) tehosteannos 4–6 vuotta ensimmäisen rokotuksen jälkeen 419 henkilölle, jotka olivat ensimmäisen injektion aikaan 1–17-vuotiaita. GMT ennen tehosteannosta oli 25,7 gpELISA-yksikköä/ml ja oli suurentunut 143,6 gpELISA-yksikköön/ml noin 7–10 päivää tehosteannoksen jälkeen.

### **Vesirokkorokotteen (elävä) (Oka/Merck -kanta) teho**

Havainnoivat tutkimukset Varivax-rokotteen pitkäaikaisesta tehosta

Seurantatiedot kahdesta yhdysvaltalaisesta tehoa koskevasta havainnoivasta tutkimuksesta vahvistivat, että laajamittaiset vesirokkorokotukset vähentävät vesirokon riskiä noin 90 prosentilla. Lisäksi vesirokon riski pysyi matalana väestötasolla vähintään 15 vuoden ajan sekä rokotetuilla että rokottamattomilla henkilöillä. Tiedot viittaavat myös siihen, että vesirokkorokotus voi vähentää rokotettujen henkilöiden vyöruusriskiä.

Ensimmäisessä, pitkäaikaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli arvioida vesirokon ja vyöruusun esiintymistiheyttä, seurattiin aktiivisesti 14 vuoden ajan noin 7600 lasta. Lapset saivat toisena elinvuotenaan vesirokkorokotuksen vuonna 1995. Tutkimuksen päätyttyä vuonna 2009 tiedettiin, että 38 % siihen osallistuneista lapsista oli saanut toisen vesirokkorokoteannoksen. On huomattava, että Yhdysvalloissa annettiin suositus toisen vesirokkorokotteen antamisesta vuonna 2006. Koko seurantajakson ajan, vesirokon ilmaantuvuus oli noin 10 kertaa pienempi rokotuksen saaneilla kuin samanikäisillä lapsilla ennen rokotuksen olemassaoloa (arvioitu rokotuksen teho tutkimusjakson aikana oli 73–90 %). Vyöruusu tapauksia oli vesirokkorokotuksen saaneilla seurantajakson aikana vähemmän kuin olisi ollut odotettavissa niiden tapausmäärien perusteella, jotka oli todettu samanikäisillä villityypin viruksen aiheuttaman vesirokon sairastaneilla lapsilla ennen rokotteen olemassaoloa (suhteellinen riski = 0,61; 95 % luottamusväli 0,43–0,89). Rokotuksesta huolimatta ilmenneet vesirokko- ja vyöruusu tapaukset olivat yleensä lieviä.

Toisessa pitkäaikaisseurantatutkimuksessa suoritettiin viisi poikittaistutkimusta vesirokon ilmaantuvuudesta 15 vuoden aikana vuodesta 1995 (ennen rokotteen olemassaoloa) vuoteen 2009. Kussakin tutkimuksessa otantana oli satunnainen noin 8000 5–19-vuotiaan lapsen ja nuoren joukko. Tulokset osoittivat vesirokon esiintyvyyden laskeneen vähitellen kaikkiaan 90–95 prosentilla (noin 10–20-kertaisesti) vuodesta 1995 vuoteen 2009 kaikissa ikäryhmissä, sekä rokotetuilla että rokottamattomilla lapsilla ja nuorilla. Lisäksi kaikissa ikäryhmissä vesirokosta johtuneen sairaalahoidon tarpeen havaittiin vähentyneen noin 90 prosentilla (noin 10-kertaisesti).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Farmakokineettisten ominaisuuksien arviointia ei edellytetä rokotteille.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Perinteisiä prekliinisiä turvallisuustutkimuksia ei ole tehty, mutta valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen tietojen lisäksi ei ole muita kliinisen turvallisuuden kannalta oleellisia prekliinisiä huolenaiheita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Injektiokuiva-aine*

sakkarosi  
hydrolysoitu liivate  
urea  
natriumkloridi  
mononatrium-L-glutamaatti  
vedetön dinatriumfosfaatti  
kaliumdivetyfosfaatti  
kaliumkloridi

Tietoa hyvin pienistä määristä jäämähdisteitä, ks. kohdat 2, 4.3 ja 4.4.

#### *Liuotin*

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

#### **2 vuotta**

Käyttövalmis rokote tulee käyttää välittömästi. Käyttövalmiin rokotteen on osoitettu säilyvän 30 minuuttia 20–25 °C:n lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C). Herkkä valolle. Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa.

#### **Ei saa jäätyä.**

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### *Injektiopullo*

Kuiva-aine 3 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja repäisykorkki (alumiinia).

#### *Esitätetty ruisku*

Liuotin 1 ml:n esitätetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa mäntätulppa (klooributyylikumia) ja kärkisuojuus (styreenibutadieenikumia), ilman neulaa.

Liuotin 1 ml:n esitätetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa mäntätulppa (klooributyylikumia) ja kärkisuojuus (styreenibutadieenikumia), mukana 2 erillistä neulaa läpipainopakkauksessa.

Pakkauskoot: 1 ja 10 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen käyttökuntoon saattamista injektiopullo sisältää valkoista tai luonnonvalkoista kuiva-ainetta ja esitäytetty ruisku sisältää kirkasta, väritöntä liuotinta. Käyttökuntoon saatettu rokote on kirkasta, väritöntä tai kellertävää nestettä.

Kosketusta desinfiointiaineisiin on vältettävä.

Käytä rokotteen käyttökuntoon saattamiseen vain esitäytetyssä ruiskussa toimitettua liuotinta.

On tärkeää käyttää jokaiselle potilaalle erillistä steriiliä ruiskua ja neulaa, jotta estetään tartunnanaiheuttajien leviäminen potilaasta toiseen.

Rokotteen käyttökuntoon saattamiseen on käytettävä yhtä neulaa ja injektion antamiseen toista, uutta neulaa.

### *Ohjeet rokotteen käyttökuntoon saattamiseen*

Neulan kiinnittämiseksi paina se napakasti ruiskun kärkeen ja lukitse neula paikalleen kiertämällä sitä neljänneskiertos (90°).

Ruiskuta esitäytetyn ruiskun koko sisältö injektiopulloon, joka sisältää injektiokuiva-aineen. Ravista varovasti, jotta aineet sekoittuvat kunnolla.

Käyttökuntoon saatettu rokote on tarkastettava silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön varalta. Rokotetta ei pidä käyttää, jos hiukkasia havaitaan tai jos rokote ei ole käyttökuntoon saattamisen jälkeen ulkonäöltään kirkasta, väritöntä tai kellertävää nestettä.

**Rokote on suositeltavaa antaa välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen, jotta sen teho säilyisi. Hävitä rokote, jos sitä ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.**

**Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätyä.**

Vedä injektiopullon koko sisältö ruiskuun, vaihda neula ja anna rokote ihon alle tai lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

18213

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2003/19.12.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.12.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Varivax pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Vaccin mot vattkoppor (levande)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) färdigberett vaccin innehåller:

Varicellavirus\* (stam Oka/Merck) (levande, försvagat)  $\geq$  1350 PFU\*\*

\* Framställt i humana diploida celler (MRC-5)

\*\* PFU = Plackbildande enheter

Vaccinet kan innehålla spår av neomycin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

Vitt till benvitt pulver och klar, färglös vätskelösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Varivax är avsett för vaccinering mot vattkoppor från 12 månaders ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Varivax kan administreras till spädbarn från 9 månaders ålder under särskilda omständigheter, som för att följa nationella vaccinationsprogram eller i utbrottsituationer (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Varivax är också avsett för mottagliga personer vilka har exponerats för vattkoppor. Om vaccinet administreras inom 3 dagar efter exponeringen kan det hindra en kliniskt märkbar infektion eller förändra infektionens förlopp. Dessutom finns begränsade data som indikerar att vaccination upp till 5 dagar efter exponering kan förändra infektionens förlopp (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Användning av Varivax ska baseras på eventuella officiella rekommendationer.

#### Individer yngre än 9 månader

Varivax ska inte administreras till individer yngre än 9 månader.

#### Individer från 9 månaders ålder

Individer från 9 månaders ålder bör få två doser Varivax för att säkerställa optimalt skydd mot vattkoppor (se avsnitt 5.1).

- Individer från 9 till 12 månaders ålder  
Om vaccination påbörjas mellan 9 och 12 månaders ålder behövs en andra dos och den bör ges efter ett intervall på minst 3 månader (se avsnitt 5.1).
- Individer från 12 månaders ålder till 12 års ålder  
För individer från 12 månaders till 12 års ålder måste minst en månad gå mellan den första och den andra dosen (se avsnitt 5.1).

*Observera: Lokala myndighetsrekommendationer kan variera vad beträffar behovet av en eller två doser och intervallet mellan doserna med vaccin mot vattkoppor.*

Individer i åldern 12 månader till 12 år med asymtomatisk hiv-infektion (CDC klass 1) med en åldersspecifik procentandel av CD4+ T-lymfocyter  $\geq 25\%$ , ges två doser med 12 veckors mellanrum.

#### Individer från 13 års ålder

Individer från 13 års ålder bör få två doser med 4–8 veckors mellanrum. Om tidsintervallet mellan doserna överskrider 8 veckor bör den andra dosen ges så snart som möjligt (se avsnitt 5.1).

Data finns avseende skyddseffekt ända upp till 9 år efter vaccinationen (se avsnitt 5.1). Emellertid har behovet av boosterdoserna ännu inte fastställts.

Om Varivax ges till seronegativa personer före planerad eller möjlig framtida immunsuppression (såsom personer som väntar på organtransplantation och personer vars maligna sjukdom är i remission), bör man beakta tidsintervallet efter den andra dosen innan maximalt skydd kan väntas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Det finns inga tillgängliga data angående effektivt skydd eller immunsvaret efter vaccinering med Varivax hos seronegativa personer över 65 år.

#### Administreringssätt

Vaccinet ska injiceras intramuskulärt (i.m.) eller subkutant (s.c.).

Rekommenderade injektionsställen är lårets anterolaterala del hos yngre barn och deltoidregionen hos äldre barn, tonåringar och vuxna.

Vaccinet ska administreras subkutant på patienter med trombocytopeni eller någon koaguleringsjukdom.

### **FÅR INTE INJICERAS INTRAVASKULÄRT.**

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet: se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot något vaccin mot vattkoppor eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller neomycin (vilket kan finnas kvar som en spårrest, se avsnitt 2 och 4.4).
- Bloddyskrasier, leukemi, lymfom av någon typ eller andra maligna tumörer som påverkar blod- och lymfsystemet.
- Individer som får immunsuppressiv terapi (inklusive höga doser av kortikosteroider) (se avsnitt 4.8).
- Allvarlig humoral eller cellulär (primär eller förvärvad) immunbrist, t.ex. svår kombinerad immunbrist, agammaglobulinemi och AIDS eller symptomatisk hiv-infektion eller en åldersspecifik CD4+ T-lymfocytprocent hos barn yngre än 12 månader: CD4+  $<25\%$ ; barn mellan 12–35 månader: CD4+  $<20\%$ ; barn mellan 36–59 månader: CD4+  $<15\%$  (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Kongenital eller ärftlig immundefekt inom familjen, såvida inte immunkompetens har visats hos den som ska vaccineras.
- Aktiv obehandlad tuberkulos.

- Sjukdom med feber >38,5 °C; enbart låg feber utgör dock inte en kontraindikation för vaccinering.
- Graviditet. Dessutom ska graviditet undvikas under 1 månad efter vaccination (se även avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Som för alla injicerbara vaccin ska lämplig beredskap för medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig, i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Som med andra vaccin är överkänslighetsreaktioner möjliga, inte bara mot det aktiva innehållsämnet, utan också mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller neomycin (vilket kan finnas kvar som en spårrest, se avsnitt 2 och 4.3).

Som med andra vaccin skyddar Varivax inte fullständigt alla individer från naturligt förvärvade vattkoppor. Kliniska studier har enbart bedömt den effekt som inträder 6 veckor efter en engångsdos hos friska högst 12 år gamla barn, eller 6 veckor efter den andra dosen hos äldre personer (se avsnitt 5.1).

Vaccination kan övervägas hos patienter med utvalda immunbrister när fördelarna uppväger riskerna (t.ex. asymtomatiska hiv-patienter, IgG-subklassbrister, kongenital neutropeni, kronisk granulomatös sjukdom och komplementbristsjukdomar).

Immunsupprimerade patienter som inte har någon kontraindikation för denna vaccination (se avsnitt 4.3) kanske inte svarar liksom immunkompetenta patienter och därför kan vissa av dessa patienter få vattkoppor vid kontakt, trots korrekt vaccinadministrering. Dessa patienter ska kontrolleras noggrant efter tecken på vattkoppor.

Vaccinerade ska undvika att använda salicylater i 6 veckor efter vaccination (se avsnitt 4.5).

##### Överföring

Överföring av varicellavaccinivirus (stam Oka/Merck), vilket resulterar i varicellainfektion inklusive spridd sjukdom, kan i sällsynta fall inträffa mellan vaccinerade personer (som utvecklar eller inte utvecklar vattkopps-liknande utslag) och personer mottagliga för varicella inklusive friska samt högriskindivider (se avsnitt 4.8).

Därför ska de som får vaccin, om möjligt, försöka undvika nära umgänge med smittkänsliga högriskindivider i upp till 6 veckor efter vaccinering.

Under omständigheter där kontakt med högriskindivider inte går att undvika, ska man före vaccination överväga den potentiella risken för överföring av vaccinviruset mot risken att få och överföra vildtypen av varicellavirus (se avsnitt 4.8).

Smittkänsliga högriskindivider omfattar:

- Individer med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.3);
- Gravida kvinnor utan dokumenterad positiv anamnes av vattkoppor eller laboratorieverifierad tidigare infektion;
- Nyfödda spädbarn till mödrar utan dokumenterad positiv anamnes av vattkoppor eller laboratorieverifierad tidigare infektion.

##### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### Kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Varivax får inte blandas i samma spruta med något annat vaccin eller läkemedel. Andra injicerbara vaccin eller andra läkemedel ska ges som separat injektion och på annat ställe på kroppen.

#### *Samtidig administrering med andra vaccin*

Varivax har administrerats till små barn samtidigt med, men på olika injektionsställen som, kombinerat mässling-, påssjuka- och röda hundvaccin, *Haemophilus influenzae* typ b konjugatvaccin, hepatit B-vaccin, difteri-tetanus-kikhostvaccin och oralt polio-virusvaccin. Kliniskt relevanta skillnader på immunsvaret till någon av antigenerna observerades inte vid samtidig administrering av Varivax. Om levande vaccin mot vattkoppor (stam Oka/Merck) inte ges samtidigt med levande mässling-, påssjuka- och röda hundvirusvaccin ska administrering av de båda levande virusvaccinen ske med minst 1 månads mellanrum.

Samtidig administrering av Varivax och tetravalent, pentavalent eller hexavalent (difteri, stelkramp och acellulär kikhosta [DTaP])-baserade vaccin har inte utvärderats.

Vaccination ska uppskjutas i minst 5 månader efter blod- eller plasmatransfusion, eller administrering av normalt humant immunglobulin eller varicella zoster immunglobulin (VZIG).

Administrering av blodprodukter innehållande varicella zoster virusantikroppar, inklusive VZIG eller andra immunglobulin inom 1 månad efter en Varivax-dos, kan minska immunsvaret till vaccinet och därmed minska dess effektiva skydd. Därför ska ingen av dessa produkter administreras inom 1 månad efter en dos Varivax, om inte det anses nödvändigt.

Vaccinerade ska undvika användning av salicylater under 6 veckor efter vaccination med Varivax eftersom Reyes syndrom har rapporterats efter användning av salicylater under pågående varicella vildtyp infektion (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Fertilitet*

Fertilitetsstudier på djur har inte utförts med Varivax. Varivax har inte utvärderats avseende fertilitetssänkande egenskaper.

#### *Graviditet*

Gravida kvinnor ska inte vaccineras med Varivax.

Studier har inte utförts med Varivax på gravida kvinnor. Fosterskador har dock inte dokumenterats när varicellavaccin har givits till gravida kvinnor. Det är inte känt huruvida Varivax kan orsaka skador på fostret när det ges till gravida eller om det kan påverka reproduktionsförmågan.

Graviditet bör undvikas under 1 månad efter vaccination. Kvinnor som planerar att bli gravida bör rådats att vänta.

#### *Amning*

Eftersom det finns en teoretisk risk för att vaccinets virusstam passerar från modern till barnet rekommenderas Varivax i allmänhet inte till ammande mödrar (se även avsnitt 4.4). Vaccination av exponerade kvinnor som inte har haft vattkoppor tidigare eller som man vet är seronegativa för vattkoppor, bör bedömas individuellt.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar gavs frysta och kylskåpsstabila formuleringar av vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) till cirka 17 000 friska individer från 12 månaders ålder, vilka monitorerades upp till 42 dagar efter varje dos. Ingen ökad risk för biverkningar observerades i samband med administrering av Varivax till seropositiva personer. Säkerhetsprofilen för levande kylskåpsstabil varicellavaccin (stam Oka/Merck) var allmänt sett likadan som hos tidigare formuleringar av vaccinet.

I en dubbelblind placebokontrollerad studie på 956 friska barn och ungdomar i åldern 12 månader till 14 år, av vilka 914 serologiskt konfirmerats vara mottagliga för vattkoppor, var de enda biverkningarna som inträffade med en signifikant högre frekvens hos de vaccinerade jämfört med dem som fått placebo, smärta (26,7 % versus 18,1 %) och rodnad (5,7 % versus 2,4 %) på injektionsstället och vattkopps-liknande utslag (2,2 % versus 0,2 %) på andra ställen än injektionsstället.

I en klinisk studie fick 752 barn Varivax, antingen intramuskulärt eller subkutant. Den generella säkerhetsprofilen för de båda administrationsvägarna var jämförbara, även om lokala reaktioner på injektionsstället var mindre vanliga i IM-gruppen (20,9 %) jämfört med SC-gruppen (34,3 %).

I en studie efter marknadsgodkännande med vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck), som genomfördes för att utvärdera korttidssäkerhet (uppföljning 30 eller 60 dagar) på cirka 86 000 barn i åldern 12 månader till 12 år och på 3 600 ungdomar och vuxna i åldern 13 år och äldre, rapporterades inga allvarliga vaccinrelaterade biverkningar.

### b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

#### *Kliniska prövningar*

I kliniska prövningar där kausalitet bedömdes (5 185 individer) rapporterades följande biverkningar med temporal relation till vaccineringen:

Biverkningarna anges efter frekvens enligt följande konvention:

*Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

*Friska barn i åldern 12 månader till 12 år (1 dos)*

<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Lymfadenopati, lymfadenit, trombocytopeni	Sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Huvudvärk, sömnhet	Mindre vanliga
Apati, agitation, hypersomni, gånggrubbningar, feberkramper, darrning	Sällsynta
<i>Ögon</i>	
Konjunktivit	Mindre vanliga
Akut konjunktivit, tårutsöndring, svullnad av ögonlocken, irritation	Sällsynta
<i>Öron och balansorgan</i>	
Öronvärk	Sällsynta
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	

<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
Hosta, nästäppa, andnöd, snuva	Mindre vanliga
Sinuit, nysningar, lungstas, rinit, pipande andning, bronkit, luftvägsinfektion, pneumoni	Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Anorexi	Mindre vanliga
<i>Infektioner och infestationer</i>	
Infektion i övre luftvägarna	Vanliga
Gastroenterit, otit, otitis media, faryngit, vattkoppor, viröst exantem, virusinfektion	Mindre vanliga
Infektion, influensaliknande sjukdom	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Diarré, kräkningar	Mindre vanliga
Buksmärtor, illamående, blodig avföring, sår i munnen	Sällsynta
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Hudutslag, makulopapulära utslag, vattkoppsliknande utslag (generellt, median 5 lesioner)	Vanliga
Kontaktdermatit, erytem, pruritus, urtikaria	Mindre vanliga
Rodnad, blåsor, atopisk dermatit, näsliknande hudutslag, kontusioner, dermatit, läkemedelsexantem, hudinfektion	Sällsynta
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Muskuloskeletal smärta, myalgi, stelhet	Sällsynta
<i>Blodkärl</i>	
Extravasation	Sällsynta
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Feber	Mycket vanliga
Erytem på injektionsstället, hudutslag, smärta/ömheter/känslighet, svullnad och vattkoppsliknande utslag (på injektionsstället, median 2 lesioner)	Vanliga
Asteni/utmattning; blåmärke på injektionsstället, hematom, förhårdnad, hudutslag; diffus känsla av obehag och trötthet (malaise)	Mindre vanliga
Eksem på injektionsstället, bula, värme, näsliknande hudutslag, missfärgning, inflammation, stelhet, ödem/svullnad, känsla av värme; värmekänsla vid beröring	Sällsynta
<i>Psykiska störningar</i>	
Irritabilitet	Vanliga
Gråt, sömnlöshet, sömnstörningar	Mindre vanliga

Friska individer i åldern 12 månader till 12 år (2 doser givna med  $\geq 3$  månaders mellanrum)

Följande allvarliga biverkningar med temporalt samband till vaccineringen rapporterades hos barn i åldern 12 månader till 12 år som fått vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck): diarré, feberkramper, feber, artrit efter infektion, kräkningar.

Frekvensen för systemiska kliniska biverkningar efter en andra dos Varivax var i allmänhet liknande, eller lägre än, de som observerats vid den första dosen. Frekvensen för reaktioner på injektionsstället (primärt erytem och svullnad) var högre efter en andra dos (se avsnitt 5.1 för beskrivning av studien).

Friska individer från 13 år och äldre (majoriteten fick 2 doser med 4–8 veckors intervall)

Kausaliteten bedömdes inte hos personer från 13 år och äldre, med undantag av allvarliga biverkningar. I kliniska studier (1 648 personer) rapporterades dock följande biverkningar med tidsmässigt samband till vaccineringen:

Biverkningar	Frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vattkopps-liknande utslag (generellt, median 5 lesioner)	Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Feber $\geq 37,7$ °C oral temperatur; erytem vid injektionsstället, ömhet och svullnad	Mycket vanliga
Utslag vid injektionsstället, pruritus och vattkopps-liknande utslag (vid injektionsstället, median 2 lesioner)	Vanliga
Blåmärke vid injektionsstället, hematom, förhårdnad, domning och värme	Mindre vanliga
Hyperpigmentering, stelhet	Sällsynta

#### Övervakning efter marknadsgodkännande

Följande biverkningar med tidsmässigt samband till Varivax har spontanrapporterats globalt vid användning efter marknadsföring.

Biverkningar <sup>+</sup>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>
Aplastisk anemi, trombocytopeni (inklusive idiopatisk trombocytopen purpura (ITP)), lymfadenopati
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>
Stroke, konvulsioner med och utan feber, Guillain-Barrés syndrom, transversal myelit, Bells paralyt, ataxi*; vertigo/yrsel; parestesier, synkope
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>
Pneumonit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>
Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, Henoch-Schönlein purpura, sekundära bakteriella hud- och bindvävnadsinfektioner, inklusive cellulit
<i>Infektioner och infestationer</i>
Encefalit*†, faryngit, pneumoni*, vattkoppor (vaccinstam), herpes zoster*†, aseptisk meningit†
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>
Irritabilitet
<i>Immunsystemet</i>
Anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock) och relaterade fenomen, såsom angioneurotiskt ödem, ansiktsödem och perifert ödem, anafylaxi hos personer med eller utan tidigare allergier
<i>Magtarmkanalen</i>
Illamående, kräkningar

+ Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta frekvens eller att säkerställa ett kausalt samband till exponering av vaccinet. Följaktligen betecknas frekvensen av dessa incidenter som ”ingen känd frekvens”.

\* Dessa utvalda biverkningar rapporterades i samband med vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) är också en följd av varicellainfektion av vildtyp. Inget tyder på en ökad risk av dessa

biverkningar efter vaccination jämfört med uppgifter om sjukdom av vildtyp från aktiva studier efter marknadsföring eller passiv rapportering efter marknadsföring (se avsnitt 5.1).

‡ Se avsnitt c.

Hudutslag efter vaccination, ur vilka stammen Oka/Merck isolerades var i allmänhet milda (se avsnitt 5.1).

### ***c. Beskrivning av utvalda biverkningar***

#### Fall av herpes zoster i kliniska prövningar

I kliniska prövningar har 12 fall av herpes zoster rapporterats bland 9 543 vaccinerade personer i åldern 12 månader till 12 år under 84 414 personår av uppföljning. Detta resulterade i en kalkylerad incidens på minst 14 fall per 100 000 personår, jämfört med 77 fall per 100 000 personår efter varicellainfektion av vildtyp. Hos 1 652 vaccinerade personer, 13 år och äldre, rapporterades 2 fall av herpes zoster. Alla 14 fall var milda och inga följsjukdomar rapporterades.

I en annan klinisk prövning med barn i åldern 12 månader till 12 år rapporterades 2 fall av herpes zoster i den grupp som fick en dos vaccin och inga fall rapporterades i den grupp som fick 2 doser. Patienterna följdes under 10 år efter vaccinationen.

Data på aktiv övervakning av barn som vaccinerats med varicellavaccin (levande) (stammen Oka/Merck) och som följts i 14 år efter vaccination visade inte någon ökad frekvens av herpes zoster jämfört med barn som tidigare hade haft varicella av vildtyp under epoken före vaccinet. Långtidseffekten av varicellavaccin (levande) (stammen Oka/Merck) på förekomsten av herpes zoster är dock för närvarande inte känd (se avsnitt 5.1).

#### Komplikationer associerade med varicella

Komplikationer av varicella från vaccinstammen inklusive herpes zoster samt spridd sjukdom såsom aseptisk meningit och encefalit har rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar och patienter som är immunokompetenta.

#### Överföring

Enligt enskilda rapporter från biverkningsuppföljning efter godkännande för försäljning kan vaccinviruset i sällsynta fall överföras till personer som kommer i kontakt med vaccinerade vilka utvecklat eller inte utvecklat vattkoppsliknande utslag (se avsnitt 4.4).

#### Samtidig användning av vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) och andra pediatrika vacciner

Vid samtidig administrering av vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) och vaccin mot mässling-påssjuka-röda hund (M-M-R II) till barn i åldern 12 till 23 månader, rapporterades feber ( $\geq 38,9$  °C oral temperatur, dagarna 0–42 efter vaccinationen) hos 26–40 % (se också avsnitt 4.5).

### **d. Andra specialpopulationer**

#### Immunförsvagade individer (se avsnitt 4.3)

Nekrotiserande retinit har rapporterats efter införandet på marknaden hos immunförsvagade individer.

#### Äldre

Erfarenhet från kliniska prövningar har inte visat skillnader i säkerhetsprofilen mellan äldre (personer från 65 år och äldre) och yngre personer.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Oavsiktlig administration av vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) i större doser än de rekommenderade har rapporterats (antingen injicerades en större dos än den rekommenderade, mer än en injektion gavs eller så var tidsintervallet mellan injektionerna kortare än det rekommenderade). I samband med dessa fall rapporterades följande biverkningar: rodnad på injektionsstället, ömhet, inflammation; irritation; besvär i mag-tarmkanalen (t ex. hematemes, fekal emesis, gastroenterit med kräkning och diarré); hosta och virusinfektion. Inget av dessa fall var förknippat med någon långvarig följsjukdom.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virusvacciner – varicellavirus  
ATC-kod: J07BK01

*Utvärdering av klinisk effekt*

*Effekt hos individer yngre än 12 månader*

Klinisk effekt har inte utvärderats när vaccination påbörjades före 12 månaders ålder.

*Endoschema för friska individer i åldern 12 månader till 12 år*

I kombinerade kliniska prövningar där tidigare formuleringar av det levande vaccinet mot vattkoppor (stam Oka/Merck) användes med doser varierande från cirka 1 000 till 17 000 PFU var majoriteten av de personer som fick det levande vaccinet mot vattkoppor (stam Oka/Merck) och exponerades för vildtyp virus antingen helt skyddade mot vattkoppor eller utvecklade en mildare form av sjukdomen.

Det effektiva skyddet av det levande vaccinet mot vattkoppor (stam Oka/Merck), har utvärderats på tre olika sätt från och med 42 dagar efter vaccination:

- 1) genom en dubbelblind placebokontrollerad prövning på två år (N=956; effektivitet 95–100 %; formulering innehållande 17 430 PFU);
- 2) genom utvärdering av det effektiva skyddet mot sjukdom efter exponering i hemmet under en 7–9 års observationsperiod (N=259; effektivitet 81–88 %; formulering innehållande 1 000–9 000 PFU); och
- 3) genom att jämföra frekvensen av vattkoppor hos vaccinerade och historiska kontrolldata från 1972 till 1978 under en 7–9 års period (N=5 404; effektivitet 83–94 %; formulering innehållande 1 000–9 000 PFU).

I en grupp på 9 202 individer i åldern 12 månader till 12 år vilka fått en dos vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) observerades infektion i 1 149 fall (uppträdde senare än 6 veckor efter vaccinationen) under en uppföljningsperiod på 13 år. Av dessa 1 149 fall klassificerades 20 (1,7 %) som allvarliga (antal blåsor  $\geq 300$ , oral kroppstemperatur  $\geq 37,8$  °C). Ovan nämnda uppgifter, jämförda med den andel på 36 % av allvarliga fall som observerades efter vildtyp virusinfektionen bland de ovaccinerade historiska kontrollerna, motsvarar en relativ minskning på 95 % av andelen allvarliga fall som observerades bland de vaccinerade som fick en infektion efter vaccinationen.

Varicella-profylax genom vaccination upp till 3 dagar efter exponering har studerats i två små kontrollerade studier. Den första studien visade att ingen av 17 barn insjuknade i vattkoppor efter exponering hemma jämfört med 19 av 19 ovaccinerade personer. I en annan placebokontrollerad profylaxstudie insjuknade efter exponering, 1 barn av 10 i vattkoppor i den vaccinerade gruppen

jämfört med 12 av 13 i placebogrupper. I en okontrollerad studie i sjukhusmiljö fick 148 patienter, av vilka 35 hade försvagat immunsvår, en dos av vaccin mot vattkoppor 1 till 3 dagar efter exponering och ingen av dessa insjuknade i vattkoppor.

Publicerade data angående prevention av vattkoppor 4–5 dagar efter exponering är begränsad. I en dubbelblind studie randomiserades 26 känsliga syskon till barn med aktiv varicella till placebo eller vaccin mot vattkoppor. I varicellavaccineringsgruppen insjuknade 4 barn av 13 (30,8 %) i vattkoppor av vilka 3 barn hade vaccinerats dagarna 4–5. Sjukdomen var dock mild (1, 2 och 50 blåsor). Däremot, insjuknade 12 av 13 barn (92,3 %) i placebogrupper i vattkoppor (60–600 blåsor). Således kan vaccination 4–5 dagar efter exponering av vattkoppor ändra sjukdomsförloppet av sekundära fall av vattkoppor.

#### *Tvådosschema för friska individer i åldern 12 månader till 12 år*

I en studie som jämförde 1 dos (N=1114) och 2 doser (N=1102), givna med 3 månaders mellanrum, var det uppskattade effektiva skyddet mot alla svårighetsgrader av varicellasjukdom under den 10 år långa observationsperioden 94 % för 1 dos och 98 % för 2 doser ( $p < 0,001$ ). Den kumulativa frekvensen av vattkoppor under den 10-åriga observationsperioden var 7,5 % efter 1 dos och 2,2 % efter 2 doser. De flesta fallen av varicella som rapporterades hos personer som vaccinerats med 1 dos eller 2 doser var milda.

#### *Tvådosschema för friska individer från 13 år och äldre*

Det effektiva skyddet efter 2 doser givna med 4 eller 8 veckors intervall hos individer från 13 år och äldre, utvärderades baserat på exponering i hemmet under en 6–7 års period efter vaccination. Graden av klinisk effektivitet varierade från 80 till 100 %.

#### Immunogenicitet hos vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck)

##### *Endosschema för barn i åldern 12 månader till 12 år*

Kliniska prövningar har visat att immunogeniciteten hos den kylskåpsstabila formuleringen kan jämföras med immunogeniciteten hos tidigare formuleringar vars effektivitet har utvärderats.

En titer på  $\geq 5$  gpELISA enheter/ml (gpELISA är en ytterst känslig immunanalys som inte finns kommersiellt tillgänglig) 6 veckor efter vaccination har visat sig korrelera ungefärligt med kliniskt skydd. Emellertid är det okänt om en titer på  $\geq 0,6$  gpELISA enheter/ml korrelerar med långvarigt skydd.

##### Humoralt immunsvår hos individer i åldern 12 månader till 12 år

Serokonversion (baserat på en gräns som i allmänhet motsvarar  $\geq 0,6$  gpELISA enheter/ml) observerades hos 98 % av de 9 610 mottagliga individerna i åldern 12 månader till 12 år vilka vaccinerats med doser från 1 000 till 50 000 PFU. Varicella antikroppstitrar  $\geq 5$  gpELISA enheter/ml uppmättes hos cirka 83 % av dessa individer.

Hos 93 % av de individer i åldern mellan 12 och 23 månader som vaccinerats med kylskåpsförvarat Varivax (8 000 PFU/dos eller 25 000 PFU/dos) uppmättes  $\geq 5$  gpELISA enheter/ml av varicella antikroppstitrar 6 veckor efter vaccinationen.

##### Humoralt immunsvår hos individer från 13 år och äldre

Hos 934 individer från 13 år och äldre har flera kliniska prövningar med vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) med doser från cirka 900 till 17 000 PFU visat varierande frekvens av serokonversion, från 73 % till 100 %, (varicella antikroppstitrar  $\geq 0,6$  gpELISA enheter/ml) efter 1 vaccindos. Andelen personer med antikroppstitrar  $\geq 5$  gpELISA enheter/ml varierade från 22 % till 80 %.

Efter 2 vaccindoser (601 personer) på doser från 900 till 9 000 PFU varierade frekvensen av serokonversion från 97 till 100 % och andelen personer med antikroppstitrar  $\geq 5$  gpELISA enheter/ml varierade från 76–98 %.

Det finns inga data beträffande immunsvaret på Varivax hos personer som är seronegativa för Varicella zoster virus (VZV) i åldern 65 år och äldre.

### Humoralt immunsvaret beroende på administreringsätt

En jämförande studie på 752 personer som fick Varivax antingen intramuskulärt, eller subkutant, visade liknande immunogenicitetsprofil för båda administreringsätten.

#### *Tvådosschema för friska individer i åldern 12 månader till 12 år*

I en multicenterstudie fick friska barn i åldern 12 månader till 12 år antingen 1 dos Varivax eller 2 doser med 3 månaders mellanrum. Immunogenicitetsresultaten visas i följande tabell.

	Varivax 1-dosschema (N = 1114)	Varivax 2-dosschema (N = 1102)	
	6 veckor efter vaccinering	6 veckor efter dos 1	6 veckor efter dos 2
Serokonversionsfrekvens	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Procent med VZV antikroppstiter ≥5 gpELISA enheter/ml (Skyddande antikropps nivå)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
GMT-värden (gpELISA enheter/ml)	12,0	12,8	141,5

Resultaten från denna studie och andra studier i vilka en andra dos vaccin administrerades 3 till 6 år efter den första dosen visar på signifikant ökning av VZV antikropps svaret med en andra dos. VZV antikropps nivåerna efter 2 doser givna med 3 till 6 års mellanrum är jämförbara med de man uppnått när de 2 doserna var givna med 3 månaders mellanrum. Serokonversionsfrekvensen var ca 100 % efter den första dosen och 100 % efter den andra dosen. Vaccinets skyddseffekt, med avseende på antikropps nivå (≥5 gpELISA enheter/ml), var ca 85 % efter den första och 100 % efter den andra dosen och GMT-värdena steg i genomsnitt ca 10 gånger efter den andra dosen (se avsnitt 4.8 för säkerhet).

#### *Tvådosschema för friska individer i åldern 9–12 månader vid tidpunkten för första dosen*

En klinisk studie genomfördes med det kombinerade mässlings-, påssjuka-, röda hund- och vattkoppsvaccinet (MMRV) som administrerades enligt ett 2-dosschema. Doserna gavs med 3 månaders mellanrum till 1 620 friska personer från 9 till 12 månaders ålder vid tidpunkten för första dosen.

Säkerhetsprofilen efter dos 1 och 2 var i allmänhet jämförbar för alla grupper.

I den fullständiga analysserien (vaccinerade personer utan hänsyn till deras antikroppstiter vid studiestart), framkallades skyddande antikropps nivåer på 100 % mot vattkoppor efter dos 2, oberoende av åldern hos den vaccinerade vid första dosen.

De skyddande antikropps nivåerna och de geometriska medeltiterna (GMT) mot varicella för den fullständiga analysserien visas i följande tabell.

	MMRV-vaccin Dos 1 vid 9 månader Dos 2 vid 12 månader (N = 527)		MMRV-vaccin Dos 1 vid 11 månader Dos 2 vid 14 månader (N = 480)		MMRV-vaccin Dos 1 vid 12 månader Dos 2 vid 15 månader (N = 466)	
	6 veckor	6 veckor	6 veckor	6 veckor	6 veckor	6 veckor

	efter dos 1	efter dos 2	efter dos 1	efter dos 2	efter dos 1	efter dos 2
Skyddande antikropps-nivå mot varicella [95 % KI] (titer $\geq 5$ gpELISA-enheter/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]
GMT-värden [95 % KI] (gpELISA enheter/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

#### *Varaktigheten hos immunsvaret*

##### *Endosschema för individer i åldern 12 månader till 12 år*

Varicella antikroppar (gpELISA  $\geq 0,6$  enheter/ml) har, i kliniska långtidsuppföljande studier av friska individer i åldern 12 månader till 12 år efter engångsdos-vaccinering, påvisats hos 99,1 % (3 092/3 120) efter 1 år, 99,4 % (1 382/1 391) efter 2 år, 98,7 % (1 032/1 046) efter 3 år, 99,3 % (997/1 004) efter 4 år, 99,2 % (727/733) efter 5 år och 100 % (432/432) 6 år efter vaccination.

##### *Tvådosschema för individer i åldern 12 månader till 12 år*

Under 9 års uppföljning var GMT-värdena och procentandelen patienter med VZV-antikroppstiter  $\geq 5$  gpELISA enheter/ml bland de som fått 2 doser högre än värdena under det första uppföljningsåret bland de som fått 1 dos. Värdena var jämförbara under hela uppföljningsperioden. Den kumulativa frekvensen för kvarvarande VZV-antikroppar med både 1 och 2 doser förblev väldigt hög år 9 (99,0 % för gruppen med 1 dos och 98,8 % för gruppen med 2 doser).

##### *Individer från 13 år och äldre*

Varicella antikroppar (gpELISA  $\geq 0,6$  enheter/ml) har i kliniska studier på friska individer från 13 år och äldre efter vaccinering med två doser, påvisats hos 97,9 % (568/580) efter 1 år, 97,1 % (34/35) efter 2 år, 100 % (144/144) efter 3 år, 97,0 % (98/101) efter 4 år, 97,5 % (78/80) efter 5 år och 100 % (45/45) 6 år efter vaccination.

En förstärkning av antikropps-nivåerna har observerats hos vaccinerade efter exposition för vildtyp varicella, som skulle kunna bidra till den ihållande antikropps-nivån, som tydligt ses efter vaccination i dessa studier. Varaktigheten av immunsvaret efter administrering av det levande vaccinet mot vattkoppor (stam Oka/Merck) utan förstärkning av vildtyp viruset är okänt (se avsnitt 4.2).

Immunologiskt minne påvisades genom att administrera en booster-dos av vaccin mot vattkoppor, levande (stam Oka/Merck) 4 till 6 år efter den första vaccinationen till 419 personer, vilka var i åldern 1 till 17 år då den första injektionen gavs. GMT före booster-dosen var 25,7 gpELISA enheter/ml och ökade till 143,6 gpELISA enheter/ml cirka 7–10 dagar efter booster-dosen.

### **Effektivitet hos varicellavaccin (levande) (stammen Oka/Merck)**

#### Observationsstudier på långtidseffekten av Varivax

Övervakningsdata från två amerikanska observationsstudier på effektivitet bekräftade att omfattande varicellavaccination minskar risken för varicella med ungefär 90 %. Vidare kvarstod den minskade risken på populationsnivå i minst 15 år hos både vaccinerade och ovaccinerade individer. Data tyder också på att varicellavaccination kan minska risken för herpes zoster hos vaccinerade individer.

I den första studien, som var en prospektiv kohortstudie över lång tid, vaccinerades år 1995 ungefär 7 600 barn med varicellavaccin under sitt andra levnadsår och följdes aktivt under 14 år för att uppskatta förekomsten av varicella och herpes zoster. I slutet av studien år 2009 visste man att 38 % av barnen i studien hade fått en andra dos av varicellavaccin. Notera att år 2006 rekommenderades en

andra dos av varicellavaccin i USA. Under hela uppföljningen var förekomsten av varicella ungefär 10 gånger lägre bland vaccinerade än bland barn i samma ålder under epoken före vaccinet (vaccinets uppskattade effektivitet under studieperioden var mellan 73 % och 90 %). När det gäller herpes zoster, förekom färre fall av herpes zoster hos varicellavaccinerade barn under uppföljningsperioden än förväntat av frekvenser hos barn i samma ålder som tidigare hade haft varicella av vildtyp under epoken före vaccinet (relativ risk = 0,61, 95 % KI 0,43–0,89). Fallen av genombrott av varicella och herpes zoster var vanligtvis lindriga.

I en andra övervakningsstudie över lång tid genomfördes under 15 år fem tvärsnittundersökningar av varicellaförekomst, var och en från ett slumpmässigt urval av ungefär 8 000 barn och ungdomar i åldern 5 till 19 år, från år 1995 (före vaccinet) till och med år 2009. Resultaten visade en gradvis minskning av varicellafrekvenser med totalt 90 % till 95 % (ungefär 10 till 20 gånger) från år 1995 till år 2009 i alla åldersgrupper, hos både vaccinerade och ovaccinerade barn och ungdomar. Dessutom observerades i alla åldersgrupper en minskning med ungefär 90 % (ungefär 10 gånger) av frekvenserna av sjukhusvistelser på grund av varicella.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Utvärdering av farmakokinetiken för vacciner är ej nödvändig.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Traditionella prekliniska säkerhetsstudier har inte utförts, men det finns inga prekliniska uppgifter som anses vara relevanta med tanke på den kliniska säkerheten, utöver de uppgifter som ingår i övriga avsnitt av produktresumén.

# **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Pulver:*

sackaros

hydrolyserad gelatin

urea

natriumklorid

mononatrium-L-glutamat

vattenfri dinatriumfosfat

kaliumdivätefosfat

kaliumklorid

För information om resterade komponenter i spårmängder, se avsnitt 2, 4.3 och 4.4.

*Spädningsvätska:*

Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Vaccinet ska inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

**2 år**

Efter beredning ska vaccinet användas omedelbart. Hållbarheten för det färdigberedda vaccinet är 30 minuter vid +20 °C till +25 °C.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Ljuskänsligt. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

**Får ej frysas.**

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

##### *Injektionsflaska*

Pulver i en injektionsflaska 3 ml (Typ I glas) med propp (butylgummi) och flip-off hölje (aluminium).

##### *Förfylld spruta*

Spädningsvätska i en förfylld spruta 1 ml (Typ I glas) med kolvpropp (klorbutylgummi) och sprutspetslock (styrenbutadiengummi), utan nål.

Spädningsvätska i en förfylld spruta 1 ml (Typ I glas) med kolvpropp (klorbutylgummi) och sprutspetslock (styrenbutadiengummi) med 2 separata nålar i blistret.

Förpackningsstorlekar: 1 och 10 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före beredning innehåller injektionsflaskan ett vitt till benvitt pulver och den förfyllda sprutan innehåller en klar, färglös spädningsvätska. Det färdigberedda vaccinet är en klar och färglös till svagt gul vätska.

Undvik kontakt med desinfektionsmedel.

För att bereda vaccinet, använd endast den spädningsvätska som finns i den medföljande förfyllda sprutan.

Det är viktigt att använda separata sterila sprutor och nålar för varje patient för att förhindra spridning av smittämnen från en person till en annan.

En nål ska användas för beredning och en ny separat nål för injektion.

##### *Anvisningar för vaccinberedning*

För att fästa nålen ska den sättas på änden av sprutan och fästas genom att vrida nålen ett kvarts varv (90°).

Injicera hela innehållet av den förfyllda sprutan i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Skaka försiktigt för att blanda ordentligt.

Färdigberett vaccin ska granskas visuellt för att säkerställa att det inte innehåller främmande partiklar och att synliga förändringar ej förekommer. Vaccinet får inte användas om partiklar observeras eller om vaccinet inte är en klar och färglös till svagt gul vätska efter beredning.

**Det rekommenderas att vaccinet administreras omedelbart efter beredning, för att minimera förlust av potens. Kassera vaccinet om det inte används inom 30 minuter efter beredning.**

**Frys inte det beredda vaccinet.**

Dra upp hela innehållet i injektionsflaskan i en spruta, byt nål och injicera vaccinet subkutant eller intramuskulärt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

18213

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

28 oktober 2003/19 december 2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.12.2023