

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Varivax pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Vaccin mot vattkoppor (levande)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dos à 0,5 ml av rekonstituerat vaccin innehåller:

Varicellavirus* (stam Oka/Merck) (levande, försvagat) ≥ 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 utbrottssituationer (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 officiella rekommendationer.

Individer yngre än 9 månader

Varivax skall inte administreras till individer yngre än 9 månader.

Individer från 9 månaders ålder

Individerna bör få två doser Varivax för att säkerställa optimalt skydd mot vattkoppor (se avsnitt 5.1).

- Individer från 9 till 12 månaders ålder
I miljöer där 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: tillämpliga officiella rekommendationer 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 ≥ 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 symtomatisk 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 eventuellt skall 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 skall 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 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 skall 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 skall 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, skall 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 skall 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 skall 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 skall uppskjutas i minst 5 månader efter blod- eller plasma transfusion, 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 skall ingen av dessa produkter administreras inom 1 månad efter en dos Varivax, om inte det anses nödvändigt.

Vaccinerade skall undvika användning av salicylater under 6 veckor efter vaccination med Varivax eftersom Reye 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 rådask 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 vuxna och barn 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 av 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)

Biverkningar	Frekvens
<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>Blodet och lymfsystemet</i>	
Lymfadenopati, lymfadenit, trombocytopeni	Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Anorexi	Mindre vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	
Irritabilitet	Vanliga
Gråt, sömnlöshet, sömnstörningar	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Huvudvärk, sömnhet	Mindre vanliga
Apati, agitation, hypersomni, gångrubbningar, 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>Blodkärl</i>	
Extravasation	Sällsynta
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Hosta, nästäppa, andnöd, snuva	Mindre vanliga
Sinuit, nysningar, lungstas, rinit, pipande andning, bronkit, luftvägsinfektion, pneumoni	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Diarré, kräkningar	Mindre vanliga
Buksmärta, 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, näselliknande hudutslag, hematom, dermatit, läkemedelsexantem, hudinfektion,	Sällsynta
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Muskuloskeletal smärta, myalgi, stelhet	Sällsynta
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Feber	Mycket vanliga
Erytem på injektionsstället, hudutslag, smärta/ömhet/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, nässelliknande hudutslag, missfärgning, inflammation, stelhet, ödem/svullnad, känsla av värme; värmekänsla vid beröring	Sällsynta
--	-----------

Friska individer i åldern 12 månader till 12 år (2 doser givna med ≥ 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⁺
<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
<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‡

Biverkningar⁺
<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 1652 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 eller patienter som är immunokompetenta.

Överföring

Vaccinviruset kan i sällsynta fall överföras till personer som kommer i kontakt med vaccinerade vilka utvecklade vattkopps-liknande 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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: JO7BK01

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 ≥ 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 placebogruppen. 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 varicella vaccin-gruppen 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 placebogruppen 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 ≥ 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 immunsvaret 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 ≥ 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 ≥ 5 gpELISA enheter/ml av varicella antikroppstitrar 6 veckor efter vaccinationen.

Humoralt immunsvaret 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 ≥ 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 ≥ 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 och äldre.

Humoralt immunsvaret beroende på administreringsätt

En jämförande studie av 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 antikroppstitrar ≥ 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-antikroppssvaret med en andra dos. VZV-antikroppsnivåerna 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. Serokonversions-frekvensen var ca 100 % efter den första dosen och 100 % efter den andra dosen. Vaccinets skyddseffekt, med avseende på antikroppsnivån (≥ 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 månader till 12 år 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 antikroppsnivåer på 100 % mot vattkoppor efter dos 2, oberoende av åldern hos den vaccinerade vid första dosen.

De skyddande antikroppsnivåerna och de geometriska medeltitrarna (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 efter dos 1	6 veckor efter dos 2	6 veckor efter dos 1	6 veckor efter dos 2	6 veckor efter dos 1	6 veckor efter dos 2
Skyddande antikroppsnivå mot varicella [95 % KI] (titer ≥ 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 antal procent patienter med VZV-antikroppstiter ≥ 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 långtidsuppföljande studier av 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 nivå, 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 boosterdos 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 tvärsnittsundersökningar 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

Natrium-L-glutamat

Vattenfri dinatriumfosfat

Kaliumdivätefosfat

Kaliumklorid

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

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Vaccinet skall inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning skall 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). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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.

Förpackningar på 1 eller 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 skall 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 skall 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

19462

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2004-07-09/2006-12-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-20