

1. LEGEMIDLETS NAVN

VAQTA 50 E/1 ml injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot hepatitt A (inaktivert, adsorbert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én dose (1,0 ml) inneholder:

Hepatitt A-virus (stamme CR 326F) (inaktivert)^{1,2} 50 enheter³

¹ Produsert på humane diploide (MRC-5) fibroblastceller.

² Adsorbert til amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat (0,45 mg/ml Al³⁺).

³ Enheter målt i henhold til tilvirkerens interne referanse - Merck Sharp & Dohme Corp.

Denne vaksinen kan inneholde spor av neomycin og formaldehyd som benyttes i fremstillingsprosessen. Se pkt. 4.3 og 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Profylakse mot hepatitt A hos voksne fra 18 år og eldre.

Bruk av VAQTA skal baseres på offisielle anbefalinger.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonen består av en primærdose og en boosterdose som gis etter følgende skjema:

Primærdose:

Én enkel vaksinedose på 1,0 ml (50 E) på en valgt dato.

Boosterdose:

Én boosterdose på 1,0 ml (50 E) 6 til 18 måneder etter første dose.

Antistoffene mot Hepatitt A-virus (HAV) vil vare i minst 6 år etter andre dose (dvs. booster dosen). Basert på matematisk modellering av antistoffenes virkning, antas det at de vil vare i minst 25 år (se også pkt. 5.1).

Boosterdose med VAQTA etter primærvaksinasjon med annen hepatitt A-vaksine

En boosterdose med VAQTA kan gis 6 til 12 måneder etter en primærdose av en annen inaktivert vaksine mot hepatitt A (se pkt. 5.1).

Voksne med HIV

HIV-smittede voksne bør få én enkelt dose à 1,0 ml (50 E) på en valgt dato, etterfulgt av en boosterdose à 1,0 ml (50 E) 6 måneder senere (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

En pediatrisk formulering er tilgjengelig for barn og ungdom. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for VAQTA 25 E/0,5 ml.

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis intramuskulært i deltoidregionen. Vaksinen skal ikke gis intradermalt fordi dette kan føre til en ikke-optimal immunrespons.

Til pasienter med blødningssykdommer med risiko for blødning etter intramuskulær injeksjon (for eksempel blødere) kan vaksinen unntaksvis gis subkutan (se pkt. 5.1).

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3. Kontraindikasjoner

Tidligere overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor neomycin eller formaldehyd (som kan finnes i spormengder, se pkt. 2 og 4.4).

Vaksinasjonen skal utsettes i tilfelle av alvorlig infeksjon med feber.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Pasienter som utvikler symptomer på overfølsomhet etter en injeksjon med VAQTA, bør ikke få ytterligere injeksjoner med vaksinen. Denne vaksinen kan inneholde spor av neomycin og formaldehyd som benyttes i fremstillingsprosessen. (se pkt. 2 og 4.3).

VAQTA må ikke injiseres intravenøst.

Vis forsiktighet ved vaksinasjon av latekssensitive personer siden korken til hetteglasset inneholder naturlig tørket lateksgummi som kan gi allergiske reaksjoner.

Basert på sannsynligheten for tidligere hepatitt A-virusinfeksjon, bør kvalitativ testing for antistoffer mot hepatitt A overveies før eventuell vaksinasjon av personer født i høyendemiske områder, og/eller pasienter som har hatt gulsott.

VAQTA gir ikke øyeblikkelig beskyttelse mot hepatitt A. Det kan gå 2 til 4 uker før antistoffer kan påvises.

VAQTA beskytter ikke mot hepatitt forårsaket av andre patogene agens enn hepatitt A-viruset. På grunn av den lange inkubasjonsperioden (cirka 20-50 dager) for hepatitt A, kan infeksjonen være til stede, men ikke klinisk åpenbar, på vaksinasjonstidspunktet. Hos disse pasientene er beskyttende effekt usikker.

Som ved enhver vaksinasjon, skal nødvendig behandlingsutstyr og medisin som f. eks. epinefrin (adrenalin) være tilgjengelig for øyeblikkelig anvendelse dersom det skulle oppstå en anafylaktisk eller anafylaktoid reaksjon.

VAQTA kan gis subkutan når det er klinisk relevant (f.eks. hos personer med blødningssykdommer med risiko for blødning), selv om kinetikken for serokonversjon er langsommere etter første subkutane dosen av VAQTA sammenlignet med historiske data for intramuskulær administrering (se pkt. 5.1).

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at VAQTA utløser en beskyttende immunrespons hos alle som vaksineres.

Hjelpestoff(er) med ukjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og anses å være natriumfritt.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hvis VAQTA brukes hos individer med maligne sykdommer, personer som gjennomgår immunsuppressiv behandling eller har nedsatt immunforsvar av annen årsak, kan det hende at forventet immunrespons ikke oppnås.

Kjent eller antatt eksponering for HAV/reise til endemiske områder

Samtidig bruk med immunglobulin

VAQTA kan gis samtidig med immunglobulin til personer som har behov for profylakse etter hepatitt A-eksponering, eller til personer som trenger både umiddelbar og langvarig beskyttelse mot hepatitt A (f.eks. personer som med kort varsel skal reise til endemiske områder). Injeksjonene med VAQTA og immunglobulin skal gis på forskjellige injeksjonssteder, og det skal benyttes separate sprøyter. Oppnådd antistofftiter blir i slike tilfeller sannsynligvis lavere enn når vaksinen gis alene. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke fastslått.

Samtidig bruk med andre vaksiner

VAQTA kan gis samtidig med vaksiner mot gulfeber og vaksiner mot tyfoidfeber (polysakkarid) på separate injeksjonssteder (se pkt. 5.1). Selv om det ikke foreligger data for individer fra 18 år og eldre, viser studier hos barn fra 12 til og med 23 måneder at VAQTA kan gis samtidig med vaksiner mot meslinger, kuma, røde hunder, vannkopper, 7-valente konjugerte pneumokokkvaksiner og inaktiverte poliovaksiner. Det foreligger ikke tilstrekkelige immunogenitetsdata for å støtte en samtidig vaksinasjon med VAQTA og DTaP (difteri, tetanus og kikhoste (acellulær)).

Når det er nødvendig å gi flere vaksiner samtidig, må ikke VAQTA blandes med andre vaksiner i samme sprøyte og det må benyttes forskjellige injeksjonssteder for vaksinene.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke kjent om VAQTA kan forårsake fosterskade når den gis til gravide kvinner, eller om vaksinen har innvirkning på reproduksjonsevnen. VAQTA anbefales ikke til gravide med mindre det foreligger høy risiko for hepatitt A-infeksjon, og legen vurderer at mulige fordeler ved vaksinasjon oppveier risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om VAQTA overføres i morsmelk. Det er ikke undersøkt om barn som blir ammet påvirkes når moren er vaksinert med VAQTA. Derfor bør VAQTA brukes med forsiktighet når det gjelder ammende kvinner.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med VAQTA.

Det er ikke utført dyreproduksjonsstudier med VAQTA.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid forventes VAQTA å ha ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kliniske studier som omfattet 1529 friske voksne som fikk en eller flere doser hepatitt A-vaksine, ble pasientene fulgt opp for feber og lokale reaksjoner i en 5-dagers periode etter vaksinasjonen, og systemiske bivirkninger inkludert feber over en 14-dagers periode etter vaksinasjonen. De hyppigst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet, som generelt var milde og forbigående.

Sikkerhetsstudie utført etter markedsføring

I en sikkerhetsstudie som ble gjennomført etter markedsføringen, fikk i alt 29 587 personer i alderen 18 år eller eldre én eller to doser med VAQTA. Det ble ikke identifisert noen alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. Det var ingen ikke-alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger som medførte poliklinisk konsultasjon, med unntak av diaré/gastroenteritt med en hyppighet på 0,5 %.

Tabell over bivirkninger

Tabellen viser rapporterte vaksinerelaterte bivirkninger som er observert i kliniske studier og i en sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse, og bivirkninger som er blitt spontant rapportert etter bruk av en markedsført vaccine.

Bivirkningene er klassifisert etter frekvens i henhold til følgende konvensjon:

[Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)].

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Faryngitt, infeksjon i de øvre luftveiene.
	Sjeldne	Bronkitt, smittsom gastroenteritt.
Sykdommer i blod- og lymfesystemet	Mindre vanlige	Lymfadenopati
	Ikke kjent	Trombocytopeni ²
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Apati, søvnløshet.
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine.
	Mindre vanlige	Svimmelhet, parestesi.
	Sjeldne	Søvnighet, migræne, skjelving.
	Ikke kjent	Guillain-Barré-syndrom ²
Øyesykdommer	Sjeldne	Kløe i øyet, fotofobi, tåredannelse.
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresmerter.
	Sjeldne	Vertigo.
Vaskulære sykdommer	Mindre vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Tetthet i luftveiene, tett nese, hoste.
	Sjeldne	Faryngealt ødem, sinusforstyrrelse.
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme, diaré, gastroenteritt ¹ , flatulens, oppkast.
	Sjeldne	Munntørrhet, munnsår.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Pruritus, urtikaria, erytem.
	Sjeldne	Nattlig svette, utslett,

		hudforstyrrelser.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Armsmerter (hvor injeksjonen er satt).
	Mindre vanlige	Myalgi, stivhet, skuldersmerter, muskelskjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi, smerter i bena, nakkesmerter, muskelsvakhet.
	Sjeldne	Muskelkrampe, albuesmerter, hoftesmerter, kjevesmerter, spasmer.
Sykdommer i bryst og forplantningsorganer	Sjeldne	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ømhet, smerte, varme, hevelse og erytem på injeksjonsstedet.
	Vanlige	Asteni/tretthet, feber ($\geq 38,3$ °C, oralt); ekkymose, smerte/sårhet på injeksjonsstedet.
	Mindre vanlige	Pruritus, stivhet/stramhet på injeksjonsstedet, smerter, hematom på injeksjonsstedet, frysninger, magesmerter, sykdomsfølelse, indurasjon og nummenhet på injeksjonsstedet, kuldefølelse, influensalignende sykdom.
	Sjeldne	Svie og indurasjon ($\leq 2,5$ cm) på injeksjonsstedet, muskelrykninger, utslett, oppblåst mage, brystsmerte, smerter i siden, irritabilitet.

¹ Sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse

² Spontan rapportering etter bruk av markedsført vaksine

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Som med alle vaksiner kan det oppstå allergiske reaksjoner som i sjeldne tilfeller kan medføre sjokk (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Det foreligger ingen opplysninger vedrørende overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Virusvaksiner, hepatitt A-virus, inaktivert
ATC-kode: J07B C02

VAQTA inneholder inaktivert virus fra en kjent svekket hepatitt A-virusstamme som er ytterligere dyrket flere omganger før vaksineproduksjon. Viruset dyrkes, høstes, renses, formalininaktiveres og adsorberes deretter til amorf aluminiumhydroksyfosfatsulfat. Med bakgrunn i analysenes grenseverdier, inneholder en dose VAQTA (50 E) mindre enn 0,1 mikrogram ikke-viralt protein, $< 4 \times 10^{-6}$ mikrogram DNA, $< 1 \times 10^{-4}$ mikrogram bovint albumin og $< 0,8$ mikrogram formaldehyd. Andre kjemiske rester fra produksjonsprosessen utgjør < 10 deler per milliard (ppb).

Virkningsmekanisme

Hepatitt A-vaksine fremkaller tilstrekkelig sirkulering av antistoffer som nøytraliserer hepatitt A-viruset til å gi beskyttelse mot viruset.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier har vist at 95 % av voksne serokonverterte innen 4 uker etter første dose. Hos en undergruppe av disse personene, i alderen ≥ 60 år, viser data at 88 % (n=64) serokonverterte ca. 4 uker etter primærvaksinasjonen.

Hos voksne har seropositivitet vist seg å vare inntil 18 måneder etter en enkelt 50 E-dose. Tilstedeværelse av immunologisk hukommelse ble vist gjennom en betydelig anamnestic antistoffrespons på en boosterdose med 50 E som ble gitt 6-18 måneder etter primærdosen til voksne. Data for personer over 60 år er begrensede.

Antistoffenes varighet

I studier av friske voksne (i alderen 18-41 år) som fikk første dose VAQTA (50 E) ved dag 0 og en boosterdose (50 E) 6 måneder senere, har hepatitt A-antistoffresponsen per i dag vist seg å vare i minst 6 år. Etter en første nedgang over 2 år, flatet GMT ut i løpet av 2- til 6-årsperioden.

Opp til 10 års langtidsstudier av HAV-antistoffenes varighet etter 2 doser VAQTA hos friske, immunkompetente personer opp til 41 år, gjør at vi ved hjelp av matematisk modellering kan forutsi at minst 99 % av personene vil forbli seropositive (≥ 10 mIE anti-HAV/ml) i minst 25 år etter vaksinerings.

Basert på disse analysene antas det at tilleggsvaksineringen som følger den komplette primærvaksinasjonen på 2 doser, er unødvendig. Avgjørelser angående tilleggsvaksinering bør imidlertid baseres på en nytte/risiko-vurdering av hvert enkelt individ.

Boosterdose med VAQTA etter primærvaksinasjon med annen hepatitt A-vaksine.

I en klinisk studie med 537 voksne i alderen 18 til 83 år som var primærvaksinert med en annen inaktivert hepatitt A-vaksine, undersøkte man immunresponsen etter en boosterdose med VAQTA sammenlignet med en boosterdose fra den andre hepatitt A-vaksinen, gitt 6 til 12 måneder etter primærvaksinasjon. Når VAQTA ble gitt som boosterdose ga den en likeverdig immunrespons, og ble generelt godt tolerert (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk med immunglobulin

Samtidig bruk av 50 E/1,0 ml VAQTA og immunglobulin (IG, 0,06 ml/kg) hos friske voksne ble evaluert i en klinisk studie. Serokonversjonsraten i uke 24 i gruppen som kun fikk vaksinen (97 %) var høyere enn hos gruppen som fikk vaksine pluss IG (92 % p = 0,050), men steg til 100 % i begge grupper én måned etter booster dosen.

Samtidig bruk med andre vaksiner

En kontrollert klinisk studie ble utført med 240 friske voksne i alderen 18 til 54 år. De ble tilfeldig fordelt til grupper som enten fikk:

- VAQTA, vaksine mot gulfeber og vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid) samtidig, men på separate injeksjonssteder eller

- vaksine mot gulfeber og vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid) samtidig på separate injeksjonssteder eller
- kun VAQTA.

Frekvensen av personer som serokonverterte med hensyn til anti-hepatitt A-antistoffer når VAQTA, vaksine mot gulfeber og vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid) ble gitt samtidig, var generelt lik frekvensen av serokonverterte når VAQTA ble gitt alene. Antistoffresponsen mot hepatitt A-virus ble imidlertid redusert når de tre vaksinene ble gitt samtidig. Klinisk sett kan denne reduksjonen i GMTer være mindre relevant sammenlignet med fordelene ved samtidig vaksinasjon. Antistoffresponsen på vaksine mot gulfeber og tyfoidfeber (polysakkarid) var den samme når vaksine mot gulfeber og tyfoidfeber ble gitt samtidig, med og uten VAQTA. Samtidig administrasjon av disse tre vaksinene på separate injeksjonssteder ble generelt godt tolerert. Injeksjon av VAQTA samtidig med vaksine mot gulfeber og tyfoidfeber (polysakkarid) øker ikke forekomsten av systemiske reaksjoner eller reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2.).

Subkutan injeksjon

I en klinisk studie som omfattet 114 friske, seronegative voksne som ble vaksinert subkutan med VAQTA (50 E), var 78 % seropositive, og GMT var 21 mIE/ml, fire uker etter første dose. Tjuefire uker etter den første dosen og like før den andre subkutane injeksjonen var 95 % seropositive, og GMT var 153 mIE/ml. Fire uker etter den andre subkutane injeksjonen var 100 % av de vaksinerte seropositive, og GMT var 1564 mIE/ml. Blant personer under 30 år var GMT 2287 mIE/ml, sammenlignet med et GMT på 1122 mIE/ml blandt personer ≥ 30 år. Kinetikken for seropositivitet var langsommere etter første subkutane dose med VAQTA sammenlignet med historiske data for intramuskulær vaksinasjon. Ved uke 24 etter den første subkutane dosen var seropositivetsfrekvensen lignende de historiske dataene ved uke 4 etter den første intramuskulære dosen. Ved uke 4 etter den andre subkutane dosen var imidlertid seropositivetsfrekvensen lignende de historiske dataene ved uke 4 etter den andre dosen med intramuskulær administrering. Subkutan administrering av VAQTA ble generelt godt tolerert.

Vaksinasjon av HIV-smittede voksne

I en klinisk studie som omfattet 180 voksne, fikk 60 HIV-positive (i alderen 20-45 år) og 90 HIV-negative (i alderen 21-53 år) VAQTA (50 E), og 30 HIV-positive voksne (i alderen 22-45 år) fikk placebo. Ved uke 4 etter den første dosen med VAQTA var seropositivetsfrekvensen 61 % for HIV-positive voksne, og 90 % for HIV-negative voksne. Ved uke 28 etter den første dosen (4 uker etter den andre dosen) med VAQTA var seropositivetsfrekvensene tilfredsstillende for alle grupper: 94 % (GMT på 1060 mIE/ml) hos HIV-positive og 100 % (GMT på 3602 mIE/ml) hos HIV-negative voksne. Hos den HIV-positive gruppen som fikk VAQTA, var 100 % av personene med CD4-celle tall ≥ 300 celler/mm³ seropositive (GMT på 1959 mIE/ml), mens blant personer med CD4-tall < 300 celler/mm³ var kun 87 % seropositive (GMT på 517 mIE/ml). Tre HIV-positive voksne med CD4-tall < 100 celler/mm³, serokonverterte ikke etter å ha fått to vaksinedoser. Kinetikken for immunresponsen var langsommere hos den HIV-positive gruppen sammenlignet med den HIV-negative gruppen. Økt hyppighet av lokale og systemiske bivirkninger ble rapportert hos HIV-positive i forhold til HIV-negative voksne. Hos HIV-positive voksne ser vaksinasjon med VAQTA ikke ut til å ha negativ virkning på CD4-tallene eller HIV-RNA-nivået.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluerings av farmakokinetiske egenskaper kreves ikke for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske sikkerhetstester ble utført ved anvendelse av vaksinen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumborat

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvant og informasjon relatert til spormengder av reststoffer, se pkt. 2, 4.3 og 4.4.

6.2. Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses, da frysing ødelegger vaksinens effekt.

6.5. Emballasje (type og innhold)

1,0 ml injeksjonsvæske, suspensjon i hetteglass (type I glass) med propp (klorbutylisopren).

Pakninger med 1 og 10 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vaksinen skal brukes som levert. Ingen rekonstituering er nødvendig.

Vaksinen bør undersøkes visuelt for fremmede partikler og misfarging før injeksjonen. Etter at den er ristet godt er VAQTA en lett hvitaktig og opaliserende suspensjon.

Rist godt før vaksinen trekkes opp og brukes. Grundig risting er nødvendig for å holde vaksinen i suspensjon.

Det er viktig å bruke en separat, steril sprøyte og kanyle for hver vaksinasjon for å hindre overføring av smitte fra en person til en annen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Box 581

2003 PC Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-1994

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. januar 2000

Dato for siste fornyelse: 12.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2020

1. LEGEMIDLETS NAVN

VAQTA 50 E/1 ml injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot hepatitt A (inaktivert, adsorbert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én dose (1,0 ml) inneholder:

Hepatitt A-virus (stamme CR 326F) (inaktivert)^{1,2} 50 enheter³

¹ Produsert på humane diploide (MRC-5) fibroblastceller.

² Adsorbert til amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat (0,45 mg/ml Al³⁺).

³ Enheter målt i henhold til tilvirkerens egen referanse - Merck Sharp & Dohme Corp.

Denne vaksinen kan inneholde spor av neomycin og formaldehyd som benyttes i fremstillingsprosessen. Se pkt. 4.3 og 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Profylakse mot hepatitt A hos voksne fra 18 år og eldre.

Bruk av VAQTA skal baseres på offisielle anbefalinger.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonen består av en primærdose og en boosterdose som gis etter følgende skjema:

Primærdose:

Én enkel vaksinedose på 1,0 ml (50 E) på en valgt dato.

Boosterdose:

En boosterdose på 1,0 ml (50 E) 6 til 18 måneder etter første dose.

Antistoffene mot hepatitt A-virus (HAV) vil vare i minst 6 år etter andre dose (dvs. booster dosen). Basert på matematisk modellering av antistoffenes virkning, antas det at de vil vare i minst 25 år (se også pkt. 5.1).

Boosterdose med VAQTA etter primærvaksinasjon med annen hepatitt A-vaksine

En boosterdose med VAQTA kan gis 6 til 12 måneder etter en primærdose av en annen inaktivert vaksine mot hepatitt A (se pkt. 5.1).

Voksne med HIV

HIV-smittede voksne bør få én enkelt dose à 1,0 ml (50 E) på en valgt dato, etterfulgt av en boosterdose à 1,0 ml (50 E) 6 måneder senere (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

En pediatrisk formulering er tilgjengelig for barn og ungdom. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for VAQTA 25 E/0,5 ml.

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis intramuskulært i deltoidregionen. Vaksinen skal ikke gis intradermalt fordi dette kan føre til en ikke-optimal immunrespons.

Til pasienter med blødningssykdommer med risiko for blødning etter intramuskulær injeksjon (for eksempel blødere) kan vaksinen unntaksvis gis subkutan (se pkt. 5.1).

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3. Kontraindikasjoner

Tidligere overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor neomycin eller formaldehyd (som kan finnes i spormengder, se pkt. 2 og 4.4).

Vaksinasjonen skal utsettes i tilfelle av alvorlig infeksjon med feber.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Pasienter som utvikler symptomer på overfølsomhet etter en injeksjon med VAQTA, bør ikke få ytterligere injeksjoner med vaksinen. Denne vaksinen kan inneholde rester av neomycin og formaldehyd som benyttes i fremstillingsprosessen. (se pkt. 2 og 4.3).

VAQTA må ikke injiseres intravenøst.

Vis forsiktighet ved vaksinasjon av latekssensitive personer siden sprøytestempelet og nålkorken inneholder naturlig tørket lateksgummi som kan gi allergiske reaksjoner.

Basert på sannsynligheten for tidligere hepatitt A-virusinfeksjon, bør kvalitativ testing for antistoffer mot hepatitt A overveies før eventuell vaksinasjon av personer født i høyendemiske områder, og/eller pasienter som har hatt gulsott.

VAQTA gir ikke øyeblikkelig beskyttelse mot hepatitt A. Det kan gå 2 til 4 uker før antistoffer kan påvises.

VAQTA beskytter ikke mot hepatitt forårsaket av andre patogene agens enn hepatitt A-viruset. På grunn av den lange inkubasjonsperioden (cirka 20-50 dager) for hepatitt A, kan infeksjonen være til stede, men ikke klinisk åpenbar, på vaksinasjonstidspunktet. Hos disse pasientene er beskyttende effekt usikker.

Som ved enhver vaksinasjon, skal nødvendig behandlingsutstyr og medisin som f. eks. epinefrin (adrenalin) være tilgjengelig for øyeblikkelig anvendelse dersom det skulle oppstå en anafylaktisk eller anafylaktoid reaksjon.

VAQTA kan gis subkutan når det er klinisk relevant (f.eks. hos personer med blødningssykdommer med risiko for blødning), selv om kinetikken for serokonversjon er langsommere etter første subkutane dosen av VAQTA sammenlignet med historiske data for intramuskulær administrering (se pkt. 5.1).

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at VAQTA utløser en beskyttende immunrespons hos alle som vaksineres.

Hjelpestoff(er) med ukjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og anses å være natriumfritt.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hvis VAQTA brukes hos individer med maligne sykdommer, personer som gjennomgår immunsuppressiv behandling eller har nedsatt immunforsvar av annen årsak, kan det hende at forventet immunrespons ikke oppnås.

Kjent eller antatt eksponering for HAV/reise til endemiske områder

Samtidig bruk med immunglobulin

VAQTA kan gis samtidig med immunglobulin til personer som har behov for profylakse etter hepatitt A-eksponering, eller til personer som trenger både umiddelbar og langvarig beskyttelse mot hepatitt A (f.eks. personer som med kort varsel skal reise til endemiske områder). Injeksjonene med VAQTA og immunglobulin skal gis på forskjellige injeksjonssteder, og det skal benyttes separate sprøyter. Oppnådd antistofftiter blir i slike tilfeller sannsynligvis lavere enn når vaksinen gis alene. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke fastslått.

Samtidig bruk med andre vaksiner

VAQTA kan gis samtidig med vaksiner mot gulfieber og vaksiner mot tyfoidfeber (polysakkarid) på separate injeksjonssteder (se pkt. 5.1). Selv om det ikke foreligger data for individer fra 18 år og eldre, viser studier hos barn fra 12 til og med 23 måneder at VAQTA kan gis samtidig med vaksiner mot meslinger, kuma, røde hunder, vannkopper, 7-valente konjugerte pneumokokkvaksiner og inaktiverte poliovaksiner. Det foreligger ikke tilstrekkelige immunogenitetsdata for å støtte en samtidig vaksinasjon med VAQTA og DTaP (difteri, tetanus og kikhoste (acellulær)).

Når det er nødvendig å gi flere vaksiner samtidig, må ikke VAQTA blandes med andre vaksiner i samme sprøyte og det må benyttes forskjellige injeksjonssteder for vaksinene.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke kjent om VAQTA kan forårsake fosterskade når den gis til gravide kvinner, eller om vaksinen har innvirkning på reproduksjonsevnen. VAQTA anbefales ikke til gravide med mindre det foreligger høy risiko for hepatitt A-infeksjon, og legen vurderer at mulige fordeler ved vaksinasjon oppveier risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om VAQTA overføres i morsmelk. Det er ikke undersøkt om barn som blir ammet påvirkes når moren er vaksinert med VAQTA. Derfor bør VAQTA brukes med forsiktighet når det gjelder ammende kvinner.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med VAQTA.

Det er ikke utført dyreproduksjonsstudier med VAQTA.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid forventes VAQTA å ha ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kliniske studier som omfattet 1529 friske voksne som fikk en eller flere doser hepatitt A-vaksine, ble pasientene fulgt opp for feber og lokale reaksjoner i en 5-dagers periode etter vaksinasjonen, og systemiske bivirkninger over en 14-dagers periode etter vaksinasjonen. De hyppigst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet, som generelt var milde og forbigående.

Sikkerhetsstudie utført etter markedsføring

I en sikkerhetsstudie som ble gjennomført etter markedsføringen, fikk i alt 29 587 personer i alderen 18 år eller eldre én eller to doser med VAQTA. Det ble ikke identifisert noen alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. Det var ingen ikke-alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger som medførte poliklinisk konsultasjon, med unntak av diaré/gastroenteritt med en hyppighet på 0,5 %.

Tabell over bivirkninger

Tabellen viser rapporterte vaksinerelaterte bivirkninger som er observert i kliniske studier og i en sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse, og bivirkninger som er blitt spontant rapportert etter bruk av en markedsført vaksine.

Bivirkningene er klassifisert etter frekvens i henhold til følgende konvensjon:

[Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)].

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Mindre vanlige	Faryngitt, infeksjon i de øvre luftveiene.
	Sjeldne	Bronkitt, smittsom gastroenteritt.
<i>Sykdommer i blod- og lymfesystemet</i>	Mindre vanlige	Lymfadenopati
	Ikke kjent	Trombocytopeni ²
<i>Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Sjeldne	Anoreksi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Sjeldne	Apati, søvnløshet.
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Hodepine.
	Mindre vanlige	Svimmelhet, parestesi.
	Sjeldne	Søvnighet, migrene, skjelving.
	Ikke kjent	Guillain-Barré-syndrom ²
<i>Øyesykdommer</i>	Sjeldne	Kløe i øyet, fotofobi,

		tåredannelse.
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresmerter.
	Sjeldne	Vertigo.
Vaskulære sykdommer	Mindre vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Tetthet i luftveiene, tett nese, hoste.
	Sjeldne	Faryngealt ødem, sinusforstyrrelse.
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme, diaré, gastroenteritt ¹ , flatulens, oppkast.
	Sjeldne	Munntørhet, munnsår.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Pruritus, urtikaria, erytem.
	Sjeldne	Nattlig svette, utslett, hudforstyrrelser.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Armsmerter (hvor injeksjonen er satt).
	Mindre vanlige	Myalgi, stivhet, skuldersmerter, muskelskjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi, smerter i bena, nakkesmerter, muskelsvakhet.
	Sjeldne	Muskelkrampe, albuesmerter, hoftesmerter, kjevesmerter, spasmer.
Sykdommer i bryst og forplantningsorganer	Sjeldne	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ømhet, smerte, varme, hevelse og erytem på injeksjonsstedet.
	Vanlige	Asteni/tretthet, feber ($\geq 38,3$ °C, oralt); ekkymose, smerte/sårhet på injeksjonsstedet.
	Mindre vanlige	Pruritus, stivhet/stramhet på injeksjonsstedet, smerter, hematom på injeksjonsstedet, frysninger, magesmerter, sykdomsfølelse, indurasjon og nummenhet på injeksjonsstedet, kuldefølelse, influensalignende sykdom.
	Sjeldne	Svie og indurasjon ($\leq 2,5$ cm) på injeksjonsstedet, muskelrykninger, utslett, oppblåst mage, brystsmerte, smerter i siden, irritabilitet.

¹ Sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse

² Spontan rapportering etter bruk av markedsført vaksine

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Som med alle vaksiner kan det oppstå allergiske reaksjoner som i sjeldne tilfeller kan medføre sjokk (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Det foreligger ingen opplysninger vedrørende overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Virusvaksiner, hepatitt A-virus, inaktivert
ATC-kode: J07B C02

VAQTA inneholder inaktivert virus fra en kjent svekket hepatitt A-virusstamme som er ytterligere dyrket i flere omganger før vaksineproduksjon. Viruset dyrkes, høstes, renses, formalininaktiveres og adsorberes deretter til amorf aluminiumhydroksyfosfatsulfat. Med bakgrunn i analysenes grenseverdier, inneholder en dose VAQTA (50 E) mindre enn 0,1 mikrogram ikke-viralt protein, $< 4 \times 10^{-6}$ mikrogram DNA, $< 1 \times 10^{-4}$ mikrogram bovint albumin og $< 0,8$ mikrogram formaldehyd. Andre kjemiske reststoffer fra prosessen utgjør < 10 deler per milliard (ppb).

Virkningsmekanisme

Hepatitt A-vaksine fremkaller tilstrekkelig sirkulering av antistoffer som nøytraliserer hepatitt A-viruset til å gi beskyttelse mot viruset.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier har vist at 95 % av voksne serokonverterte innen 4 uker etter første dose. Hos en undergruppe av disse personene, i alderen ≥ 60 år, viser data at 88 % (n=64) serokonverterte ca. 4 uker etter primærvaksinasjonen.

Hos voksne har seropositivitet vist seg å vare inntil 18 måneder etter en enkelt 50 E-dose. Tilstedeværelse av immunologisk hukommelse ble vist gjennom en betydelig anamnestic antistoffrespons på en boosterdose med 50 E som ble gitt 6-18 måneder etter primærdosen til voksne. Data for personer over 60 år er begrensede.

Antistoffenes varighet

I studier av friske voksne (i alderen 18-41 år) som fikk første dose VAQTA (50 E) ved dag 0 og en boosterdose (50 E) 6 måneder senere, har hepatitt A-antistoffresponsen per i dag vist seg å vare i minst 6 år. Etter en første nedgang over 2 år, flatet GMT ut i løpet av 2- til 6-årsperioden.

Opp til 10 års langtidsstudier av HAV-antistoffenes varighet etter 2 doser VAQTA hos friske, immunkompetente personer opp til 41 år, gjør at vi ved hjelp av matematisk modellering kan forutsi at minst 99 % av personene vil forbli seropositive (≥ 10 mIE anti-HAV/ml) i minst 25 år etter vaksinerings.

Basert på disse analysene antas det at tilleggsvaksineringsen som følger den komplette primærvaksinasjonen på 2 doser, er unødvendig. Avgjørelser angående tilleggsvaksinerings bør imidlertid baseres på en nytte/risiko-vurdering av hvert enkelt individ.

Boosterdose med VAQTA etter primærvaksinasjon med annen hepatitt A-vaksine.

I en klinisk studie med 537 voksne i alderen 18 til 83 år som var primærvaksinert med en annen inaktivert hepatitt A-vaksine, undersøkte man immunresponsen etter en boosterdose med VAQTA sammenlignet med en boosterdose fra den andre hepatitt A-vaksinen, gitt 6 til 12 måneder etter

primærvaksinasjon. Når VAQTA ble gitt som boosterdose ga den en likeverdig immunrespons, og ble generelt godt tolerert (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk med immunglobulin

Samtidig bruk av 50 E/1,0 ml VAQTA og immunglobulin (IG, 0,06 ml/kg) hos friske voksne ble evaluert i en klinisk studie. Serokonversjonsraten i uke 24 i gruppen som kun fikk vaksinen (97 %) var høyere enn hos gruppen som fikk vaksine pluss IG (92 % $p = 0,050$), men steg til 100 % i begge grupper én måned etter booster dosen.

Samtidig bruk med andre vaksiner

En kontrollert klinisk studie ble utført med 240 friske voksne i alderen 18 til 54 år. De ble tilfeldig fordelt til grupper som enten fikk:

- VAQTA, vaksine mot gulfeber og vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid) samtidig, men på separate injeksjonssteder eller
- vaksine mot gulfeber og vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid) samtidig på separate injeksjonssteder eller
- kun VAQTA.

Frekvensen av personer som serokonverterte med hensyn til anti-hepatitt A-antistoffer når VAQTA, vaksine mot gulfeber og vaksine mot tyfoidfeber (polysakkarid) ble gitt samtidig, var generelt lik frekvensen av serokonverterte når VAQTA ble gitt alene. Antistoffresponsen mot hepatitt A-virus ble imidlertid redusert når de tre vaksinene ble gitt samtidig. Klinisk sett kan denne reduksjonen i GMTer være mindre relevant sammenlignet med fordelene ved samtidig vaksinasjon. Antistoffresponsen på vaksine mot gulfeber og tyfoidfeber (polysakkarid) var den samme når vaksine mot gulfeber og tyfoidfeber ble gitt samtidig, med og uten VAQTA. Samtidig vaksinasjon med disse tre vaksinene på separate injeksjonssteder ble generelt godt tolerert. Injeksjon av VAQTA samtidig med vaksine mot gulfeber og tyfoidfeber (polysakkarid) øker ikke forekomsten av systemiske reaksjoner eller reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2.).

Subkutan injeksjon

I en klinisk studie som omfattet 114 friske, seronegative voksne som ble vaksinert subkutan med VAQTA (50 E), var 78 % seropositive, og GMT var 21 mIE/ml, fire uker etter første dose. Tjuefire uker etter den første dosen og like før den andre subkutane injeksjonen var 95 % seropositive, og GMT var 153 mIE/ml. Fire uker etter den andre subkutane injeksjonen var 100 % av de vaksinerte seropositive, og GMT var 1564 mIE/ml. Blant personer under 30 år var GMT 2287 mIE/ml, sammenlignet med et GMT på 1122 mIE/ml blant personer ≥ 30 år. Kinetikken for seropositivitet var langsommere etter første subkutane dose med VAQTA sammenlignet med historiske data for intramuskulær vaksinasjon. Ved uke 24 etter den første subkutane dosen var seropositivetsfrekvensen lignende de historiske dataene ved uke 4 etter den første intramuskulære dosen. Ved uke 4 etter den andre subkutane dosen var imidlertid seropositivetsfrekvensen lignende de historiske dataene ved uke 4 etter den andre dosen med intramuskulær administrering. Subkutan administrering av VAQTA ble generelt godt tolerert.

Vaksinasjon av HIV-smittede voksne

I en klinisk studie som omfattet 180 voksne, fikk 60 HIV-positive (i alderen 20-45 år) og 90 HIV-negative (i alderen 21-53 år) VAQTA (50 E), og 30 HIV-positive voksne (i alderen 22-45 år) fikk placebo. Ved uke 4 etter den første dosen med VAQTA var seropositivetsfrekvensen 61 % for HIV-positive voksne, og 90 % for HIV-negative voksne. Ved uke 28 etter den første dosen (4 uker etter den andre dosen) med VAQTA var seropositivetsfrekvensene tilfredsstillende for alle grupper: 94 % (GMT på 1060 mIE/ml) hos HIV-positive og 100 % (GMT på 3602 mIE/ml) hos HIV-negative voksne. Hos den HIV-positive gruppen som fikk VAQTA, var 100 % av personene med CD4-celletall ≥ 300 celler/mm³ seropositive (GMT på 1959 mIE/ml), mens blant personer med CD4-tall < 300 celler/mm³ var kun 87 % seropositive (GMT på 517 mIE/ml). Tre HIV-positive voksne med CD4-tall < 100 celler/mm³, serokonverterte ikke etter å ha fått to vaksinedoser. Kinetikken for immunresponsen var langsommere hos den HIV-positive gruppen sammenlignet med den HIV-negative gruppen. Økt hyppighet av lokale og systemiske bivirkninger ble rapportert hos HIV-positive

i forhold til HIV-negative voksne. Hos HIV-positive voksne ser vaksinasjon med VAQTA ikke ut til å ha negativ virkning på CD4-tallene eller HIV-RNA-nivået.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluerings av farmakokinetiske egenskaper kreves ikke for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske sikkerhetstester ble utført ved anvendelse av vaksinen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumborat

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvant og informasjon relatert til spormengder av reststoffer, se pkt. 2, 4.3 og 4.4.

6.2. Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses, da frysing ødelegger vaksinens effekt.

6.5. Emballasje (type og innhold)

1,0 ml injeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelpropp (klorbutylisoprenblanding eller brombutyl) med fast kanyle og kanylebeskyttelse (polypropylen).

Pakninger med 1 og 10 doser

1,0 ml injeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelpropp (klorbutylisoprenblanding eller brombutyl) og beskyttelseshette (klorbutylisoprenblanding eller brombutylisoprenblanding) med eller uten 1 eller 2 separate kanyler. Pakninger med 1 og 10 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vaksinen skal brukes som levert. Ingen rekonstituerings er nødvendig.

Vaksinen bør undersøkes visuelt for fremmede partikler og misfarging før injeksjonen. Etter at den er ristet godt er VAQTA en lett hvitaktig og opaliserende suspensjon.

Rist godt før vaksinen brukes. Grundig risting er nødvendig for å holde vaksinen i suspensjon.

For ferdigfylt sprøyte uten fast kanyle, fjern beskyttelseshetten og fest kanylen ved å holde i sprøytesylindere og rotere kanylen med urviseren til den sitter fast.

Det er viktig å bruke en separat, steril sprøyte og kanyle for hver vaksinasjon for å hindre overføring av smitte fra en person til en annen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Box 581
2003 PC Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-1994

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. januar 2000
Dato for siste fornyelse: 12.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2020