

1. LEGEMIDLETS NAVN

VARIVAX pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot vannkopper (levende)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) av den rekonstituerte vaksinen inneholder:

Varicellavirus* Oka/Merck-stamme (levende, svekket) $\geq 1\,350$ PFU**

* Produsert i humane diploide celler (MRC-5)

** PFU = Plaque-forming units

Denne vaksinen kan inneholde spormengder av neomycin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon.

Hvitt/off-white pulver og klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VARIVAX er indisert til vaksinasjon mot vannkopper hos personer som er 12 måneder eller eldre (se pkt. 4.2 og 5.1).

VARIVAX kan gis til barn fra 9 måneders alder under spesielle omstendigheter, som for å overholde nasjonale vaksinasjonsprogram eller i situasjoner med utbrudd (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

VARIVAX kan også gis til mottakelige personer som har vært utsatt for vannkoppesmitte. Vaksinasjon innen 3 dager etter eksponering kan forhindre en klinisk infeksjon eller mildne infeksjonens forløp. I tillegg finnes det begrensede data som tyder på at vaksinasjon inntil 5 dager etter eksponering kan mildne infeksjonsforløpet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk av VARIVAX bør skje i henhold til gjeldende offentlige anbefalinger.

Personer som er yngre enn 9 måneder

VARIVAX skal ikke gis til personer som er yngre enn 9 måneder.

Personer fra 9 måneders alder

Personene bør gis to doser VARIVAX for å sikre optimal beskyttelse mot vannkopper (se pkt. 5.1).

- Personer fra 9 til 12 måneders alder

I situasjoner hvor vaksinasjon starter mellom 9 og 12 måneders alder er det nødvendig å gi en ytterligere dose. Den andre dosen bør gis etter et minimumsintervall på 3 måneder (se pkt. 5.1).

- Personer fra 12 måneder til 12 år
For personer fra 12 måneder til 12 år bør det være minst én måned mellom den første og andre dosen (se pkt. 5.1).

Merk: Gjeldende offisielle anbefalinger kan variere med hensyn til behovet for én eller to doser og intervallet mellom doser med vaksiner som inneholder varicellavirus.

Personer i alderen 12 måneder til 12 år med asymptomatisk HIV-infeksjon [CDC klasse 1] med en aldersspesifikk CD4+ T-lymfocytprosent på $\geq 25\%$ bør gis to doser med 12 ukers mellomrom.

- Personer fra 13 år og eldre
Personer som er 13 år og eldre bør gis to doser med 4–8 ukers mellomrom. Hvis det går mer enn 8 uker mellom dosene, bør den andre dosen gis snarest mulig (se pkt. 5.1).

Det finnes tilgjengelige data angående beskyttende effekt for opptil 9 år etter vaksinasjon (se pkt. 5.1). Behovet for booster-doser er imidlertid ikke fastslått ennå.

Hvis VARIVAX skal gis til seronegative personer før en periode med planlagt eller mulig fremtidig immunsuppresjon (for eksempel personer som venter på organtransplantasjon og personer i remisjon fra en malign sykdom), bør det ved bestemmelse av tidspunktet for vaksinasjonen tas hensyn til den tiden det tar fra den andre dosen er gitt til maksimal beskyttelse kan forventes (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Det finnes ingen data angående beskyttende effekt av eller immunrespons på VARIVAX hos seronegative personer over 65 år.

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal injiseres intramuskulært (i.m.) eller subkuttant (s.c.).

Foretrukne injeksjonssteder er det anterolaterale området av låret hos yngre barn og deltoidmuskulaturen hos eldre barn, ungdom og voksne.

Vaksinen skal gis subkuttant hos pasienter med trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser.

VAKSINEN SKAL IKKE INJISERES INTRAVASKULÆRT.

For forsiktighetsregler som må følges før dette legemidlet håndteres eller administreres, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor enhver vaksine mot vannkopper, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor neomycin (som kan finnes som et sporstoff, se pkt. 2 og 4.4).
- Bloddyskrasi, leukemi, lymfomer av alle typer eller andre maligne neoplasmer som påvirker blod- og lymfesystemet.
- Personer som gjennomgår immunsuppressiv behandling (deriblant høye doser med kortikosteroider) (se pkt. 4.8).
- Alvorlig humoral eller cellulær (primær eller ervervet) immunsvikt, f.eks. alvorlig kombinert immunsvikt, agammaglobulinemi, AIDS eller symptomatisk HIV-infeksjon. Aldersspesifikk CD4+ T-lymfocytprosent hos barn under 12 måneder: CD4+ $< 25\%$, barn mellom 12-35 måneder: CD4+ $< 20\%$, barn mellom 36-59 måneder: CD4+ $< 15\%$ (se pkt. 4.4 og 4.8).

- Personer med en familiær sykehistorie som omfatter medfødt eller arvelig immunsvikt, med mindre det er påvist immunkompetanse hos den potensielle mottakeren av vaksinen.
- Aktiv ubehandlet tuberkulose.
- Sykdom med feber > 38,5 °C. Lett feber i seg selv er imidlertid ingen kontraindikasjon mot vaksinasjon.
- Graviditet skal unngås i 1 måned etter vaksinasjon (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Som med alle injiserbare vaksiner må egnet medisinsk behandling og overvåkning alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår en sjelden anafylaktisk reaksjon etter vaksinasjonen.

I likhet med andre vaksiner er det en risiko for overfølsomhetsreaksjoner, ikke bare overfor virkestoffet, men også overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller neomycin (som kan finnes som et sporstoff, se pkt. 2 og 4.3).

I likhet med andre vaksiner gir ikke VARIVAX fullstendig beskyttelse av alle personer mot naturlig ervervede vannkopper. I kliniske forsøk er det bare vurdert beskyttende effekt fra 6 uker etter en enkeltdose hos friske personer opptil 12 år, eller fra 6 uker etter den andre dosen hos eldre personer (se pkt. 5.1).

Vaksinasjon kan vurderes for pasienter med enkelte typer immunsvikt hvor nytten oppveier risikoen (f.eks. asymptomatiske HIV-pasienter, IgG subklassedefekt, medfødt nøytropeni, kronisk granulomatøs sykdom og defekt i komplementsystemet).

Immunkompromitterte pasienter uten noen av kontraindikasjonene for denne vaksinen (se pkt. 4.3) kan respondere dårligere enn immunkompetente pasienter, og disse pasientene kan bli smittet av vannkopper ved kontakt til tross for riktig administrering av vaksinen. Disse pasientene bør overvåkes nøye for tegn til vannkopper.

Vaksinerte personer bør unngå bruk av salisylater i seks uker etter vaksinasjon (se pkt. 4.5).

Overføring

Overføring av vannkoppvaksinevirus (Oka/Merck-stamme) som resulterer i vannkoppinfeksjon inkludert disseminert sykdom, kan i sjeldne tilfeller forekomme mellom vaksinerte personer (som enten utvikler eller ikke utvikler et utslett som ligner vannkopper) og kontakter som er mottakelige for vannkopper, inkludert friske så vel som personer i høyrisikogruppen (se pkt. 4.8).

Vaksinerte personer bør derfor, så langt det er mulig, forsøke å unngå tett kontakt med mottakelige personer i høyrisikogruppen i opptil 6 uker etter vaksinasjon.

Før vaksinasjonen, i tilfeller der kontakt med personer i høyrisikogruppen ikke kan unngås, bør risikoen for overføring av vaksinevirus veies opp mot risikoen for å bli smittet av og overføre naturlig forekommende varicellavirus (se pkt. 4.8).

Mottakelige personer i høyrisikogruppen omfatter:

- Immunkompromitterte personer (se pkt. 4.3).
- Gravide kvinner uten dokumentert sykehistorie med vannkopper eller laboratoriebekreftet tidligere infeksjon.

- Nyfødte av mødre uten dokumentert sykehistorie med vannkopper eller laboratoriebekreftet tidligere infeksjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som “natriumfritt”.

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som “kaliumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

VARIVAX må ikke blandes med andre vaksiner eller andre legemidler i samme sprøyte. Andre injiserbare vaksiner eller andre legemidler må gis som separate injeksjoner og på andre steder på kroppen.

Samtidig administrering med andre vaksiner

VARIVAX har vært gitt til småbarn samtidig med, men på annet injeksjonssted enn, en kombinert vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder, *Haemophilus influenzae* type b konjugert vaksine, hepatitt B-vaksine, vaksine mot difteri/tetanus/helcellekikhoste og oral poliovirusvaksine. Det var ingen tegn til en klinisk relevant forskjell på immunresponsen på noen av antigenene når de ble gitt samtidig med VARIVAX. Hvis vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) ikke gis samtidig med levende mesling-, kuma-, og røde hunder-vaksine, bør det gå én måned mellom injeksjon av de to levende virus-vaksinene.

Samtidig vaksinasjon med VARIVAX og tetravalent, pentavalent eller heksavalent vaksine (deriblant difteri, tetanus og acellulær kikhoste [DTaP]) er ikke evaluert.

Vaksinasjon bør utsettes i minst 5 måneder etter blod- eller plasmaoverføring, behandling med normalt (humant) immunglobulin eller immunglobulin mot vannkopper (VZIG).

Injeksjon av blodprodukter med antistoffer mot varicellavirus, deriblant VZIG og andre immunglobulinpreparater, innen 1 måned etter en dose med VARIVAX kan redusere immunresponsen på vaksinen, og dermed redusere den beskyttende effekten. Man bør derfor unngå å gi slike produkter i inntil 1 måned etter vaksinasjon med VARIVAX hvis det ikke anses som nødvendig.

Vaksinerte personer bør unngå bruk av salisylater i 6 uker etter VARIVAX-vaksinasjon fordi det er rapportert om tilfeller av Reyes syndrom etter bruk av salisylater ved naturlig forekommende vannkopper (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det er ikke gjennomført studier av forplantningsevnen hos dyr ved bruk av VARIVAX. VARIVAX har ikke blitt vurdert med tanke på eventuell svekking av fertiliteten.

Graviditet

Gravide kvinner skal ikke vaksineres med VARIVAX.

Studier med VARIVAX er ikke utført hos gravide kvinner.

Det er imidlertid ikke dokumentert noen skader på foster etter at gravide kvinner har fått vaksine mot vannkopper. Det er ikke kjent om VARIVAX kan forårsake fosterskader når den gis til gravide kvinner, eller om den kan påvirke reproduksjonsevnen.

Graviditet skal unngås i 1 måned etter vaksinasjonen. Kvinner som planlegger å bli gravide bør oppfordres til å vente.

Amming

På grunn av den teoretiske risikoen for overføring av vaksinevirus fra mor til barn anbefales VARIVAX generelt ikke til ammende mødre (se også pkt. 4.4). Vaksinasjon av eksponerte kvinner som ikke har hatt vannkopper, eller som er seronegative overfor varicellavirus, bør vurderes på individuelt grunnlag.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier av påvirkning på evnen til å kjøre bil eller operere maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske forsøk er frosne og kjøleskapsstabile formuleringer av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) gitt til cirka 17 000 friske personer ≥ 12 måneder. Forsøkspersonene ble overvåket opptil 42 dager etter hver dose. Det syntes ikke å være noen økt risiko for bivirkninger ved bruk av VARIVAX hos seropositive personer. Sikkerhetsprofilen for kjøleskapsstabil vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) var generelt lik sikkerhetsprofilen til tidligere formuleringer av vaksinen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert undersøkelse blant 956 friske personer i en alder av 12 måneder til 14 år, hvorav 914 ble serologisk bekreftet å være predisponerte for vannkopper, var de eneste registrerte bivirkningene som forekom i signifikant større grad hos vaksinerte i forhold til i placebogruppen, smerter (26,7 % mot 18,1 %) og rødhet (5,7 % mot 2,4 %) på injeksjonsstedet og vannkoppeliggende utslett andre steder på kroppen (2,2 % mot 0,2 %).

I et klinisk forsøk fikk 752 barn VARIVAX, enten intramuskulært eller subkutan. Den generelle sikkerhetsprofilen for intramuskulær og subkutan injeksjon var sammenliknbare, selv om reaksjoner på injeksjonsstedet var mindre vanlig i intramuskulær-gruppen (20,9 %) sammenliknet med subkutan-gruppen (34,3 %).

I en undersøkelse etter markedsføring av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme), utført for å vurdere sikkerheten på kort sikt (30-60 dagers oppfølging av cirka 86 000 barn i alderen 12 måneder til 12 år), og hos 3 600 personer som var 13 år eller eldre, ble det ikke rapportert om alvorlige, vaksinerelaterte bivirkninger.

b. Bivirkningstabell

Kliniske studier

I kliniske studier der årsakssammenhengen ble vurdert (5 185 personer), ble følgende bivirkninger rapportert i forbindelse med vaksinasjon:

Bivirkningene er rangert etter frekvens i henhold til følgende inndeling:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), *Vanlige* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Mindre vanlige* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *Sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Friske personer i alderen 12 måneder til 12 år (1 dose)

Bivirkninger	Frekvens
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Lymfadenopati, lymfadenitt, trombocytopeni	Sjeldne
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Hodepine, søvnighet	Mindre vanlige
Apati, opphisselse, hypersomni, unormal gange, feberkramper, tremor	Sjeldne
<i>Øyesykdommer</i>	
Konjunktivitt	Mindre vanlige
Akutt konjunktivitt, tåreflod, ødem i øyelokket, irritasjon	Sjeldne
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Øresmerter	Sjeldne
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Hoste, nesetetthet, tetthet i luftveiene, snue	Mindre vanlige
Sinusitt, nysing, lungestuvning, rhinitt, gispning, bronkitt, infeksjon i luftveiene, lungebetennelse	Sjeldne
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Anoreksi	Mindre vanlige
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Gastroenteritt, ørebetennelse, betennelse i mellomøret, faryngitt, vannkopper, viralt eksantem, virusinfeksjon	Mindre vanlige
Infeksjon, influensalignende sykdom	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Diaré, oppkast	Mindre vanlige
Abdominalsmarter, kvalme, blod i avføringen, munnsår	Sjeldne
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Utslett, makulopapulært utslett, vannkoppelignende utslett (medianverdi generelt 5 lesjoner)	Vanlige
Kontakteksem, erytem, kløe, urtikaria	Mindre vanlige
Rødhet, vesikler, atopisk eksem, elveblestlignende utslett, kontusjon, dermatitt, medikamentutslett, hudinfeksjon	Sjeldne
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Smerter i muskler og skjelett, myalgi, stivhet	Sjeldne
<i>Karsykdommer</i>	
Ekstravasasjon	Sjeldne
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Feber	Svært vanlige
Erytem på injeksjonsstedet, utslett, smerter/ømhets/sårhet, hevelse og vannkoppelignende utslett (medianverdi for injeksjonsstedet 2 lesjoner)	Vanlige
Asteni/fatigue, ekkymose på injeksjonsstedet, hematom, indurasjon, utslett, ubehag (malaise)	Mindre vanlige
Eksem på injeksjonsstedet, klumpdannelse, varme, elveblestlignende utslett, misfarging, inflammasjon, stivhet, ødem/hevelse, varmekfølelse, varme ved berøring	Sjeldne
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Irritabilitet	Vanlige
Gråt, søvnløshet, søvnforstyrrelser	Mindre vanlige

Friske personer i alderen 12 måneder til 12 år (2 doser mottatt $\geq$ 3 måneders mellomrom)

Følgende alvorlige bivirkninger i forbindelse med vaksinasjonen er rapportert hos personer i alderen mellom 12 måneder og 12 år som har fått vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme): diaré, feberkramper, feber, post-infeksiøs artritt, oppkast.

Frekvensene av systemiske kliniske bivirkninger etter en andre dose med VARIVAX var som regel tilsvarende eller lavere enn de som ble observert med den første dosen. Frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet (hovedsakelig erytem og hevelse) var høyere etter en andre dose (se pkt. 5.1 for studiebeskrivelse).

Friske personer, 13 år og eldre (de fleste fikk 2 doser med 4 til 8 ukers mellomrom)

Årsakssammenheng ble ikke vurdert hos personer på 13 år og eldre med unntak av alvorlige bivirkninger. I kliniske studier (1 648 personer) ble imidlertid følgende observasjoner tidsmessig relatert til vaksinasjon:

Bivirkninger	Frekvens
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vannkoppelignende utslett, (medianverdi generelt 5 lesjoner)	Vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Feber $\geq 37,7$ °C oralt, erytem på injeksjonsstedet, sårhet og hevelse	Svært vanlige
Utslett på injeksjonsstedet, kløe og vannkoppelignende utslett (medianverdi for injeksjonsstedet 2 lesjoner)	Vanlige
Ekkymose på injeksjonsstedet, hematom, indurasjon, nummenhet og varme	Mindre vanlige
Hyperpigmentering, stivhet	Sjeldne

Overvåking etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt spontant rapportert som tidsmessig relatert til bruk av VARIVAX etter markedsføring globalt:

Bivirkninger⁺
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>
Aplastisk anemi, trombocytopeni (inkludert idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP)), lymfadenopati
<i>Nevrologiske sykdommer</i>
Hjerneblødning, feberkramper og ikke feberutløste kramper, Guillain-Barrés syndrom, transvers myelitt, Bells paralyse, ataksi*, svimmelhet, parestesier, synkope
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>
Lungebetennelse
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>
Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, Henoch-Schönleins purpura, sekundære bakterieinfeksjoner i hud og bløtvev, inkludert cellulitt
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>
Encefalitt*, faryngitt, pneumoni*, vannkopper (vaksinestamme), herpes zoster* [‡] , aspetisk meningitt [‡]
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>
Irritabilitet

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>
Anafylaksi (inkludert anafylaktisk sjokk) og relaterte symptomer som angionevrotisk ødem, ansiktsødem og ødem i ekstremiteter; anafylaksi hos personer med eller uten kjent allergi
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>
Kvalme, oppkast

⁺ Siden disse plagene har blitt rapportert frivillig fra en populasjon av usikker størrelse, er det ikke alltid mulig å anslå frekvensen, eller å fastslå en årsakssammenheng med eksponering for vaksinen. Derfor har frekvensen av disse bivirkningene blitt satt til “ikke kjent”.

* Disse utvalgte bivirkningene som er rapportert ved bruk av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme), sees også som følge av infeksjon med naturlig forekommende varicellavirus. Ifølge aktive overvåkningsstudier etter markedsføring eller passiv overvåkningsrapportering etter markedsføring (se pkt. 5.1) er det ikke noe som tyder på en økt risiko for disse bivirkningene etter vaksinasjon sammenlignet med naturlig forekommende sykdom.

‡ Se avsnitt c.

Utslett etter vaksinasjon der Oka/Merck-stammen var isolert, var generelt milde (se pkt. 5.1).

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av herpes zoster i kliniske studier

I kliniske forsøk er det rapportert om 12 tilfeller av herpes zoster hos 9 543 personer i alderen 12 måneder til 12 år i løpet av 84 414 personår med oppfølging. Dette resulterte i en beregnet insidens på minst 14 tilfeller per 100 000 personår, sammenlignet med 77 tilfeller per 100 000 personår etter naturlig forekommende vannkopper. Hos 1 652 vaksinerte personer i en alder av 13 år eller eldre ble det rapportert 2 tilfeller av herpes zoster. Alle 14 tilfeller var milde og ingen sekvele ble rapportert.

I en annen klinisk studie hos personer i alderen 12 måneder til 12 år, ble det rapportert 2 tilfeller med herpes zoster i gruppen som fikk én dose med vaksinen, og ingen tilfeller ble rapportert i gruppen med to doser. Pasientene ble fulgt i 10 år etter vaksinasjon.

Data fra aktiv overvåking av barn vaksinerte med vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) og som ble fulgt i 14 år etter vaksinasjon viste ingen økning i forekomsten av herpes zoster sammenlignet med barn eksponert for naturlig forekommende varicellavirus fra tiden før vaksinasjon. Langtidseffekten av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) på forekomsten av herpes zoster er imidlertid for tiden ukjent (se pkt. 5.1).

Komplikasjoner forbundet med vannkopper

Komplikasjoner fra vannkopper fra vaksinstammen, inkludert herpes zoster og disseminert sykdom slik som aseptisk meningitt og encefalitt, har blitt rapportert hos immunkompromitterte og immunkompetente individer.

Overføring

Basert på isolerte rapporter fra overvåking etter markedsføring kan vaksineviruset i sjeldne tilfeller overføres til personer som er i kontakt med vaksinerte personer som utvikler eller ikke utvikler et vannkoppeliggende utslett (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) og andre vaksiner til barn

Når vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) ble gitt samtidig med vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder (M-M-R II) til personer mellom 12 og 23 måneder, ble det rapportert om feber ($\geq 38,9$ °C; oral ekvivalent, dag 0 til 42 etter vaksinasjon) hos 26–40 % (se pkt. 4.5).

d. Andre spesielle populasjoner

Personer med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.3)

Nekrotiserende retinitt hos personer med nedsatt immunforsvar har blitt rapportert etter markedsføring.

Eldre

Kliniske forsøk har ikke vist forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom eldre (personer ≥ 65 år) og yngre personer.

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

Utsiktet injeksjon av mer enn den anbefalte dosen av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) har vært rapportert (enten ble det injisert en større dose enn anbefalt, eller det ble gitt mer enn én injeksjon, eller tidsrommet mellom injeksjonene var kortere enn anbefalt). I disse tilfellene ble det rapportert om følgende bivirkninger: rødhet på injeksjonsstedet, sårhet, inflammasjon, irritabilitet, gastrointestinale plager (dvs. hematicemese, fekal emese, gastroenteritt med oppkast og diaré), hoste og virusinfeksjon. Ingen av disse tilfellene hadde langtidssekvele.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: virusvaksiner – vaksine mot vannkopper

ATC-kode: J07BK01

Evaluering av klinisk effekt

Effekt hos personer yngre enn 12 måneder

Klinisk effekt ikke undersøkt for vaksinasjon som er startet ved mindre enn 12 måneders alder.

Vaksinasjon med én dose hos friske personer i alderen 12 måneder til 12 år

Ved kombinerte kliniske undersøkelser med tidligere formuleringer av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) med doser fra omkring 1 000–17 000 PFU, ble flertallet av personene som ble vaksinert med vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) og som ble eksponert for naturlig forekommende virus, enten helt beskyttet mot vannkopper, eller de utviklet en mildere form av sykdommen.

Den beskyttende effekten av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) fra og med dag 42 etter vaksinasjon ble spesielt evaluert på tre forskjellige måter:

- 1) ved et dobbeltblindt, placebo-kontrollert forsøk av 2 års varighet (N=956; effekt 95 til 100 %; formulering inneholdt 17 430 PFU),

- 2) ved vurdering av beskyttelse mot sykdom ved eksponering i hjemmet over en observasjonsperiode på 7–9 år (N=259; effekt 81–88 %; formulering inneholdt 1 000-9 000 PFU), og
- 3) ved sammenligning av forekomst av vannkopper hos vaksinerte i 7–9 år versus historiske kontrollerte data fra 1 972–1 978 (N=5 404; effekt 83–94 %; formulering inneholdt 1 000-9 000 PFU).

I en gruppe på 9 202 personer i alderen 12 måneder til 12 år som hadde fått en dose med vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme), ble det observert 1 149 tilfeller av infeksjon (som oppsto mer enn 6 uker etter vaksinasjon) i løpet av en oppfølgingsperiode på opptil 13 år. Av disse 1 149 tilfellene ble 20 (1,7 %) klassifisert som alvorlige (antall lesjoner $\geq$ 300, kroppstemperatur (oralt) $\geq$ 37,8 °C). De ovennevnte data sammenlignet med historiske data som viste en andel på 36 % alvorlige tilfeller som skyldtes naturlig virusinfeksjon hos uvaksinerte, samsvarer med en relativ reduksjon på 95 % i forekomsten av alvorlige tilfeller rapportert hos vaksinerte som fikk smitten etter vaksinasjon.

Profylakse mot vannkopper ved vaksinasjon opptil 3 dager etter eksponering er undersøkt i to små kontrollerte forsøk. Den første studien viste at ingen av 17 barn utviklet vannkopper etter eksponering i hjemmet, sammenlignet med 19 av 19 uvaksinerte kontaktpersoner. I et annet, placebo-kontrollert forsøk med profylakse etter eksponering utviklet ett av 10 barn i vaksinegruppen vannkopper, mot 12 av 13 i placebo-gruppen. I et ukontrollert forsøk i sykehusmiljø, fikk 148 pasienter, hvorav 35 med nedsatt immunforsvar, en dose med vaksine mot vannkopper 1–3 dager etter eksponering, og ingen utviklet vannkopper.

Publiserte data om forebygging av vannkopper ved 4–5 dager etter eksponering er begrensede. I et dobbeltblindt forsøk ble 26 disponerte søsken av barn med aktiv vannkoppesykdom randomisert til placebo eller vaksine mot vannkopper. I vaksine mot vannkoppergruppen utviklet 4 av 13 barn (30,8 %) vannkopper, hvorav 3 barn ble vaksinert på dag 4–5. Sykdommen var imidlertid mild (1, 2 og 50 lesjoner). Derimot utviklet 12 av 13 barn (92,3 %) i placebo-gruppen typiske vannkopper (60–600 lesjoner). Vaksinasjon 4–5 dager etter eksponering for vannkopper kan altså endre forløpet av sekundære tilfeller av vannkopper.

Vaksinasjon med to doser hos friske personer i alderen 12 måneder til 12 år

I en studie som sammenligner 1 dose (N=1 114) og 2 doser (N=1 102) gitt med 3 måneders mellomrom, var den estimerte effekten mot vannkopper av alle alvorlighetsgrader i den 10-årige observasjonsperioden 94 % for 1 dose og 98 % for 2 doser ($p < 0,001$). Den kumulative frekvensen av vannkopper over den 10-årige observasjonsperioden var 7,5 % etter 1 dose og 2,2 % etter 2 doser. De fleste tilfellene av vannkopper som ble rapportert i de som fikk 1 dose eller 2 doser var milde.

Vaksinasjon med to doser hos friske personer i alderen 13 år eller eldre

Beskyttende effekt etter to doser gitt med 4 eller 8 ukers mellomrom hos personer i alderen 13 år eller eldre ble evaluert basert på eksponering i hjemmet i løpet av 6–7 år etter vaksinasjon. Klinisk effekt varierte fra omkring 80 til 100 %.

Immunogenitet etter injeksjon av levende vaksine mot vannkopper (Oka/Merck-stamme)

Vaksinasjon med én dose hos personer i alderen 12 måneder til 12 år

Kliniske studier har fastslått at immunogeniteten for den kjøleskapsstabile formuleringen er tilsvarende den beskyttende effekten av tidligere formuleringer som er evaluert med hensyn til effektivitet.

Et titer på ≥ 5 gpELISA-enheter/ml (gpELISA er en svært følsom styrkebestemmelse som ikke er kommersielt tilgjengelig) 6 uker etter vaksinasjon korrelerer tilnærmet med klinisk beskyttelse. Det

er imidlertid ikke kjent om et titer på $\geq 0,6$ gpELISA-enheter/ml er et korrelat til langtidsbeskyttelse.

Humoral immunrespons hos personer i alderen 12 måneder til 12 år

Serokonversjon (basert på en analyse grenseverdi som generelt tilsvarer $\geq 0,6$ gpELISA-enheter/ml) ble observert hos 98 % av 9 610 disponerte personer i alderen 12 måneder til 12 år, som fikk doser fra 1 000 til 50 000 PFU. Antistofftiter mot varicella på ≥ 5 gpELISA-enheter/ml ble induisert hos cirka 83 % av disse personene.

Hos personer i alderen 12–23 måneder induiserte vaksinasjon med kjøleskapsstabil VARIVAX (8 000 PFU/dose eller 25 000 PFU/dose) antistofftiter mot varicella på ≥ 5 gpELISA-enheter/ml 6 uker etter vaksinasjon hos 93 % av de vaksinerte personene.

Humoral immunrespons hos personer på 13 år og eldre

Hos 934 personer som var 13 år eller eldre, har flere kliniske undersøkelser med vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) med doser fra cirka 900 til 17 000 PFU, vist en serokonversjonsgrad (antistofftiter mot varicella $\geq 0,6$ gpELISA-enheter/ml) etter 1 dose med vaksine på 73 til 100 %. Andelen av personer med antistofftiter på ≥ 5 gpELISA-enheter/ml var mellom 22 og 80 %.

Etter 2 doser med vaksine (601 personer) med doser fra cirka 900 til 9 000 PFU, var serokonversjonsgraden på 97 til 100 %, og andelen av personer med antistofftiter på ≥ 5 gpELISA-enheter/ml var mellom 76 og 98 %.

Det finnes ingen data om immunrespons på VARIVAX hos varicella-antistoffnegative personer ≥ 65 år.

Humoral immunrespons etter intramuskulær eller subkutan injeksjon

I en sammenliknende studie hvor 752 personer fikk VARIVAX, ga intramuskulær eller subkutan injeksjon lik immunogenitetsprofil.

Vaksinasjon med to doser hos friske personer i alderen 12 måneder til 12 år

I en multisenterstudie fikk friske barn i alderen 12 måneder til 12 år enten 1 dose VARIVAX eller 2 doser gitt med 3 måneders mellomrom. Resultatene fra immunogenitetsstudien vises i følgende tabell.

	VARIVAX 1 dose (N = 1 114)	VARIVAX 2 doser (N = 1 102)	
	6 uker etter vaksinasjon	6 uker etter 1. dose	6 uker etter 2. dose
Serokonversjonsgrad	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Prosent med VZV- antistofftiter ≥ 5 gpELISA- enheter/ml (serobeskyttelsesgrad)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Geometriske gjennomsnittstiter (gpELISA-enheter/ml)	12,0	12,8	141,5

Resultater fra denne studien og andre studier der en andre vaksinedose ble gitt 3 til 6 år etter den første dosen viser en signifikant økning av varicella-antistoffrespons etter andre dosen. Varicella-

antistoffnivåer etter 2 doser gitt med 3 til 6 års mellomrom kan sammenlignes med de som oppnås når 2 doser gis med 3 måneders mellomrom. Serokonversjonsgraden var ca. 100 % etter den andre dosen. Vaksinens serobeskyttelsesgrad (≥ 5 gpELISA-enheter/ml) var ca. 85 % etter den første og 100 % etter den andre dosen og GMT (geometrisk gjennomsnittstiter) økte gjennomsnittlig ca. 10 ganger etter den andre dosen (se pkt. 4.8 for sikkerhet).

Vaksinasjon med to doser av friske personer i alderen 9 til 12 måneder ved første dose

En klinisk studie ble gjennomført med kombinert meslinger-, kuma-, rubella- og varicella (Oka/Merck)(MMRV)-vaksine gitt med et 2-dose regime, hvor dosene ble gitt med 3 måneders mellomrom til 1 620 friske personer fra 9 til 12 måneders alder ved tidspunktet for første dose.

Bivirkningsprofilen etter dose 1 og 2 var sammenlignbar for alle aldersgrupper.

I datasettene for full analyse (vaksinerte personer uavhengig av antistofftiter ved baseline), ble det oppnådd en serobeskyttelsesgrad på 100 % mot varicella etter dose 2, uavhengig av forsøkspersonens alder ved første dose.

Serobeskyttelsesgrad og geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) mot varicella fra datasettene for full analyse er angitt i tabellen under.

	MMRV vaksine Dose 1 ved 9 mnd. Dose 2 ved 12 mnd. (N = 527)		MMRV vaksine Dose 1 ved 11 mnd. Dose 2 ved 14 mnd. (N = 480)		MMRV vaksine Dose 1 ved 12 mnd. Dose 2 ved 15 mnd. (N = 466)	
	6 uker etter dose 1	6 uker etter dose 2	6 uker etter dose 1	6 uker etter dose 2	6 uker etter dose 1	6 uker etter dose 2
Serobeskyttelsesgrad mot varicella [95 % KI] (titer ≥ 5 gpELISA-enheter/ml)	93,1 % [90,6; 95,1]	100 % [99,3; 100]	97 % [95,1; 98,4]	100 % [99,2; 100]	96,5 % [94,4; 98]	100 % [99,2; 100]
Geometriske gjennomsnittstiter [95 % KI] (gpELISA-enheter/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Varighet av immunrespons

Vaksinasjon med én dose hos personer i alderen 12 måneder til 12 år

I de kliniske studiene av friske personer i alderen 12 måneder til 12 år som har blitt fulgt opp i lang tid etter vaksinasjon med én enkeltdose, fant man påviselige varicella-antistoffer (gpELISA $\geq 0,6$ enheter/ml) hos 99,1 % (3 092/3 120) etter 1 år, 99,4 % (1 382/1 391) etter 2 år, 98,7 % (1 032/1 046) etter 3 år, 99,3 % (997/1 004) etter 4 år, 99,2 % (727/733) etter 5 år og 100 % (432/432) 6 år etter vaksinasjon.

Vaksinasjon med to doser av personer i alderen 12 måneder til 12 år

Over 9 års oppfølging, var GMTene og prosentandelen pasienter med varicella-antistofftiter ≥ 5 gpELISA-enheter/ml hos de som fikk 2 doser høyere enn de hos de som fikk 1 dose i det første oppfølgingsåret, og sammenlignbare under hele oppfølgingsperioden. Den kumulative frekvensen av vedvarende varicella-antistoffrespons med begge typer dosering forble svært høy ved år 9 (99,0 % for gruppen med 1 dose og 98,8 % for gruppen med 2 doser).

Personer i alderen 13 år og eldre

I kliniske studier med friske personer på 13 år og eldre som fikk 2 doser med vaksine, fant man påviselige varicella-antistoffer (gpELISA $\geq 0,6$ enheter/ml) hos 97,9 % (568/580) etter 1 år, 97,1 % (34/35) etter 2 år, 100 % (144/144) etter 3 år, 97,0 % (98/101) etter 4 år, 97,5 % (78/80) etter 5 år og 100 % (45/45) 6 år etter vaksinasjon.

Det er observert en økning i antistoffnivået hos vaksinerte personer etter eksponering for naturlig forekommende vannkopper, noe som kan forklare det tilsynelatende langtidsvarende antistoffnivået etter vaksinasjon i disse studiene. Varigheten av immunresponsen etter vaksinasjon med vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) uten økning ved eksponering for naturlig forekommende varicella virus, er ukjent (se pkt. 4.2).

419 personer var i alderen 1–17 år da de ble vaksinert første gang. Immunologisk hukommelse ble demonstrert ved å gi en booster-dose med vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme) 4–6 år etter den første injeksjonen. GMT før booster-dosen var 25,7 gpELISA-enheter/ml, og økte til 143,6 gpELISA-enheter/ml cirka 7–10 dager etter booster-dosen.

Effekt av vaksine mot vannkopper (levende) (Oka/Merck-stamme)

Observasjonsstudier på langtidseffekt av VARIVAX

Overvåkingsdata fra to amerikanske observasjonsstudier av effekt bekreftet at utstrakt varicellavaksinasjon reduserer risikoen for vannkopper med ca. 90 %. Videre ble den reduserte risikoen opprettholdt på populasjonsnivå i minst 15 år, både hos vaksinerte og ikke-vaksinerte personer. Dataene tyder også på at varicellavaksinasjon kan redusere risikoen for herpes zoster hos vaksinerte personer.

I den første studien, som var en langtids prospektiv kohortstudie, ble ca. 7 600 barn som ble vaksinert i 1995 med vaksine mot vannkopper i annet leveår aktivt fulgt i 14 år for å beregne forekomst av vannkopper og herpes zoster. Ved slutten av studien i 2009 hadde 38 % av barna fått ytterligere en dose av vaksine mot vannkopper. Det skal anmerkes at det i 2006 ble anbefalt ytterligere en dose i USA. I hele oppfølgingsperioden var forekomsten av vannkopper ca. 10 ganger lavere hos vaksinerte enn blant barn i samme alder fra tiden før vaksinasjon (beregnet effekt av vaksinen i studieperioden var mellom 73 % og 90 %). Når det gjelder herpes zoster var det færre tilfeller av herpes zoster blant varicellavaksinerte enn forventet på grunnlag av beregninger blant barn i samme alder eksponert for naturlig forekommende varicellavirus fra tiden før vaksinasjon (relativ risiko = 0,61, 95 % KI 0,43 – 0,89). Utbruddstilfeller av vannkopper og herpes zoster var vanligvis milde.

I en annen langtids overvåkingsstudie ble det utført 5 tversnittsstudier på forekomsten av vannkopper, hver studie fra et tilfeldig utvalg av ca. 8 000 barn og unge i alderen 5 til 19 år, fra 1995 (fra tiden før vaksinasjon) til 2009. Resultatene viste en gradvis reduksjon av forekomsten av vannkopper på totalt 90 % til 95 % (ca. 10 til 20 ganger) fra 1995 til 2009 i alle aldersgrupper, både hos vaksinerte og ikke-vaksinerte barn og unge. I tillegg ble det observert en reduksjon med hensyn til sykehusinnleggelser på ca. 90 % (ca. 10 ganger) i alle aldersgrupper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det kreves ikke vurdering av farmakokinetiske egenskaper for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tradisjonelle prekliniske sikkerhetsstudier er ikke utført, men det er ingen prekliniske hensyn som anses relevante for klinisk sikkerhet, som ikke dekkes av dataene under de andre punktene i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver:

Sukrose

Hydrolysert gelatin

Urea

Natriumklorid

Mononatrium-L-glutamat

Vannfritt dinatriumfosfat

Kaliumdihydrogenfosfat

Kaliumklorid

For opplysninger om rester som forekommer i spormengder, se pkt. 2, 4.3 og 4.4.

Væske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Vaksinen må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør vaksinen brukes umiddelbart. Stabiliteten ved bruk er imidlertid påvist i 30 minutter mellom + 20 °C og + 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av vaksinen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass

Pulver i et 3 ml hetteglass (Type I glass) med propp (butylgummi) og «flip-off» hette (aluminium).

Ferdigfylt sprøyte

Væske i en 1 ml ferdigfylt sprøyte (Type I glass) med stempelpropp (klorbutylgummi) og beskyttelseshette (styren-butadiengummi), uten kanyler.

Væske i en 1 ml ferdigfylt sprøyte (Type I glass) med stempelpropp (klorbutylgummi) og beskyttelseshette (styren-butadiengummi) med 2 separate kanyler i blisterpakningen.

Pakninger med 1 stk. og 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før rekonstituering, inneholder hetteglasset et hvitt til off-white pulver og den ferdigfylte sprøyten inneholder en klar, fargeløs væske. Den rekonstituerte vaksinen er en klar, fargeløs til svakt gul væske.

Unngå kontakt med desinfeksjonsmidler.

Ved rekonstituering av vaksinen bruk bare væsken i den ferdigfylte sprøyten.

Det er viktig å bruke separate sterile sprøyter og kanyler for hvert individ for å unngå overføring av smittestoffer fra et individ til et annet.

En kanyle bør brukes til rekonstituering og en separat ny kanyle til injeksjon.

Instruksjoner for tilberedning av vaksinen

For å feste kanylen skal den plasseres fast på tuppen av sprøyten og sikres ved å rotere en kvart runde (90 grader).

Injiser hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten inn i hetteglasset som inneholder pulveret. Rist forsiktig for å blande grundig.

Den rekonstituerte vaksinen må undersøkes visuelt for fremmedlegemer og/eller variasjon i fysisk utseende. Vaksinen må ikke brukes hvis man legger merke til fremmedlegemer eller hvis vaksinen ikke er en klar fargeløs til svakt gulfarget væske etter rekonstituering.

Det anbefales at vaksinen gis umiddelbart etter rekonstituering for å minimere tap av vaksinens styrke. Den rekonstituerte vaksinen kastes hvis den ikke er brukt innen 30 minutter.

Den rekonstituerte vaksinen skal ikke fryses.

Trekk opp hele volumet av den rekonstituerte vaksinen fra hetteglasset til en sprøyte, bytt kanyle, og injiser hele volumet subkuttant eller intramuskulært.

Ikke anvendt legemiddel eller 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)

03-1813

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. februar 2004

Dato for siste fornyelse: 16. mai 2006

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2023