

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Varilrix

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot vannkopper (levende)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering, 1 dose (0,5 ml) inneholder:

Varicella zoster-virus¹ Oka-stamme (levende, svekket) ikke mindre enn $10^{3.3}$ PFU²

¹ dyrket i humane diploide celler (MRC-5)

² plaque-forming units

Denne vaksinen inneholder spormengder av neomycin (se pkt 4.3).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Denne vaksinen inneholder 6 mg sorbitol per dose.

Denne vaksinen inneholder 331 mikrogram fenylalanin per dose (se pkt 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Før rekonstituering, er pulveret svakt krem til gult eller rosafarget og væsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Varilrix er indisert for aktiv immunisering mot varicella:

- hos friske personer i alderen 9 til 11 måneder (se pkt. 5.1), ved spesielle tilfeller;
- hos friske personer fra 12 måneder (se pkt. 5.1);
- som post-eksponeringsprofylakse dersom administrert til friske, mottakelige personer eksponert for varicella, innen 72 timer etter kontakt (se pkt. 4.4 og 5.1);
- hos personer med høy risiko for alvorlig varicella (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Bruken av Varilrix bør være basert på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonsskjema for Varilrix skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

Friske personer

Spedbarn i alderen 9 måneder til 11 måneder (inkludert)

Spedbarn i alderen 9 til 11 måneder (inkludert) bør få 2 doser av Varilrix for å sikre optimal beskyttelse mot varicella (se pkt. 5.1). Intervallet mellom dosene bør være minst 3 måneder.

Barn fra 12 måneder, ungdom og voksne

Barn fra 12 måneder, ungdom og voksne bør få 2 doser av Varilrix for å sikre optimal beskyttelse mot varicella (se pkt. 5.1). Intervallet mellom dosene bør være minst 6 uker og ikke under noen omstendigheter mindre enn 4 uker.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

For personer med høy risiko for alvorlig varicella kan det være behov for ytterligere doser (se pkt. 5.1). Regelmessig måling av varicella antistoffer etter vaksinerings kan være indisert for å kartlegge behovet for revaksinerings. Intervallet mellom dosene skal ikke under noen omstendigheter være mindre enn 4 uker.

Andre pediatrike populasjoner

Sikkerheten og effekten av Varilrix hos spedbarn yngre enn 9 måneder har ikke blitt studert. Ingen data tilgjengelig.

Byttbarhet

- En enkel dose Varilrix kan gis til de som allerede har fått en dose med en annen varicellavaksine.
- En enkel dose Varilrix kan gis etterfulgt av en dose med en annen varicellavaksine.

Administrasjonsmåte

Varilrix skal injiseres subkutan (s.c.) eller intramuskulært (i.m.) i deltoidområdet eller anterolateralt i låret.

Varilrix skal administreres subkutan hos personer med blødningssykdommer (f.eks. trombocytopeni eller har problemer med koagulasjon).

For instruksjoner om rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Varilrix er kontraindisert hos pasienter med alvorlig humoral eller cellulær (primær eller ervervet) immunsvikt som (se også pkt. 4.4):

- har immunsviktilstander med totalt antall lymfocytter mindre enn 1200/mm³;
- det foreligger andre tegn på redusert cellulær immunitet (f.eks. pasienter med leukemi, lymfomer, blod dyskrasi, klinisk manifestert hiv-infeksjon);
- mottar immunsuppressiv terapi inkludert høydose kortikosteroider;
- alvorlig kombinert immunsvikt;
- agammaglobulinemi;

- aids eller symptomatisk hiv-infeksjon eller en aldersspesifikk CD4+ T-lymfocyt prosentandel hos barn under 12 måneder: CD4+ <25 %; barn mellom 12-35 måneder: CD4+ <20 %; barn mellom 36-59 måneder: CD4+ <15 %.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller neomycin. Tidligere kontaktdermatitt på grunn av neomycin er ingen kontraindikasjon.

Varilrix er kontraindisert hos pasienter som har vist tegn på hypersensitivitet ved tidligere vaksiner med vaksine mot varicella.

Graviditet skal unngås 1 måned etter vaksiner (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 andre vaksiner skal administrering av av Varilrix utsettes hos personer med akutt alvorlig febersykdom. En lett infeksjon, som f.eks. forkjølelse, bør imidlertid ikke resultere i utsatt vaksinasjon.

Synkope (besvimelse) kan inntreffe etter, eller til og med før enhver vaksinasjon, spesielt blant ungdom, som en psykogen respons på en injeksjon. Dette kan ledsages av flere nevrologiske symptomer som forbigående synsforstyrrelse, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser. Det er viktig at det er etablerte prosedyrer som sikrer at skader i forbindelse med besvimelse unngås.

Som med alle vaksiner for injeksjon, skal hensiktsmessig medisinsk behandling og tilsyn alltid være tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon skulle oppstå etter injeksjon av vaksinen.

Alkohol og andre desinfeksjonsmidler må fordampe fra huden før vaksinen injiseres, da de kan inaktivere de levende, svekkede virusene i vaksinen.

En viss grad av beskyttelse mot varicella kan oppnås ved vaksinasjon opptil 72 timer etter eksponering for naturlig virus (se pkt. 5.1).

Som med enhver vaksine, er det mulig at ikke alle som er vaksinert oppnår beskyttelse.

Som for andre vaksiner mot varicella har man sett tilfeller av varicellasykdom hos personer som har fått Varilrix. Disse gjennombruddstilfellene er vanligvis milde, med færre hudlesjoner og mindre feber sammenliknet med uvaksinerte personer.

Overføring

Overføring av Oka varicella vaksinevirus til seronegative nærkontakter fra vaksinerte med hudlesjoner har forekommet i svært sjeldne tilfeller. Overføring av Oka varicella vaksinevirus fra en vaksinert uten hudlesjoner til en seronegativ nærkontakt kan ikke utelukkes.

Sammenlignet med friske vaksinerte har leukemipasienter en større sannsynlighet for å utvikle papulovaskulært utslett (se også pkt. 4.8). Også i disse tilfellene var sykdomsforløpet hos nærkontakter mildt.

Vaksinerte personer bør, selv de som ikke får varicella-lignende utslett, forsøke å unngå kontakt, når det er mulig, med mottakelige personer med høy risiko ved varicellainfeksjon i opptil 6 uker etter vaksinasjon. Under omstendigheter der kontakt med mottakelige personer med høy risiko ved varicellainfeksjon gruppen er uunngåelig, bør den potensielle risikoen for overføring av varicella-vaksineviruset veies mot risikoen for smitte og overføring av villtype varicellavirus.

Personer med høy risiko ved varicellainfeksjon inkluderer:

- immunsvekkede personer (se pkt. 4.3 og 4.4);
- gravide uten dokumentasjon på gjennomgått varicellainfeksjon (vannkopper) eller laboratoriebevis på tidligere infeksjon;
- nyfødte av mødre uten dokumentasjon på at de har hatt vannkopper eller laboratoriebevis på tidligere infeksjon.

Den milde formen av utslett hos friske nærkontakter tyder på at viruset forblir svekket etter passering gjennom menneskelige verter.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det foreligger kun en begrenset mengde data for Varilrix fra kliniske studier (+4°C formulering) hos pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig varicella.

Vaksinering kan vurderes for pasienter med visse immunsviktilstander hvor fordelene oppveier risikoene (f. eks. personer med asymptomatisk hiv, IgG-subklassemangel, kongenital neutropeni, kronisk granulomatøs sykdom og komplementmangel).

Immunkompromitterte pasienter som ikke har noen kontraindikasjon for denne vaksinen (se pkt. 4.3) kan respondere svakere enn immunkompetente personer, derfor kan noen av disse pasientene få varicella ved eksponering, til tross for riktig administrasjon av vaksinen. Disse pasientene bør observeres nøye for tegn på varicella.

Dersom det vurderes vaksinasjon av personer med høy risiko for alvorlig varicella anbefales det at:

- vedlikeholdsbehandling med cytostatika skal opphøres én uke før og én uke etter vaksinasjon hos pasienter i akutt leukemifase. Pasienter som får strålebehandling skal normalt ikke vaksineres under behandlingsfasen. Vanligvis vaksineres pasienter når de er i fullstendig hematologisk remisjon.
- totalt antall lymfocytter er minst $1200/\text{mm}^3$ eller at det ikke foreligger andre tegn på redusert cellulær immunitet.
- pasienter med planlagt organtransplantasjon (f.eks. nyretransplantasjon) vaksineres noen uker før immunsuppressiv behandling startes opp.

Det foreligger svært få rapporter om spredning av varicella som påvirker indre organer etter vaksinasjon med Oka varicella vaksinstamme, og hovedsakelig hos immunkompromitterte personer.

Varilrix skal ikke injiseres intravaskulært eller intradermalt.

Varilrix inneholder fenylalanin

Denne vaksinen inneholder 331 mikrogram fenylalanin per dose. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eventuell tuberkulinprøve skal utføres før eller på samme tid som vaksinasjon, da det er rapportert at levende virusvaksiner kan føre til en midlertidig reduksjon av sensitiviteten for tuberkulin. Denne anergien kan vare opp til 6 uker etter vaksinasjon. For å unngå falske negative resultater bør tuberkulinprøve ikke utføres i denne perioden.

Vaksinasjon bør utsettes i minst tre måneder hos personer som har mottatt immunglobuliner eller blodoverføring. Passivt tilført spesifikt antistoff mot varicella zoster-virus medfører en risiko for svekket respons på vaksinen.

Salicylater bør unngås i 6 uker etter varicella-vaksinasjon, da Reyes syndrom er rapportert etter bruk av salicylater i løpet av naturlig varicellainfeksjon.

Samtidig bruk med andre vaksiner

Friske personer

Kliniske studier med varicella-inneholdende vaksiner støtter samtidig administrering av Varilrix med følgende monovalente eller kombinasjonsvaksiner: meslinger-kusma-rubella-vaksine (MMR), difteri-stivkrampe-acellulær kikhostevaksine (DTPa), difteri-stivkrampe-acellulær kikhostevaksine med redusert antigenmengde (dTpa), vaksine mot *Haemophilus influenzae* type b (Hib), inaktivert poliovaksine (IPV), hepatitt B-vaksine (HBV), heksavalent vaksine (DTPa-HBV-IPV/Hib), hepatitt A-vaksine (HAV), meningokokk serogruppe B-vaksine (Bexsero), meningokokk serogruppe C konjugatvaksine (MenC), meningokokk serogruppe A, C, W og Y konjugatvaksine (MenACWY) og pneumokokk konjugatvaksine (PCV).

Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid gis på forskjellige injeksjonssteder.

Dersom vaksine mot meslinger ikke gis samtidig med Varilrix anbefales et intervall på minst en måned fordi vaksiner som inneholder meslingvirus kan gi en kortvarig hemming av cellulær immunrespons.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Varilrix skal ikke gis samtidig med andre levende vaksiner. Inaktiverede vaksiner kan gis samtidig med Varilrix, forutsatt at ikke spesielle kontraindikasjoner foreligger. Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid administreres på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Gravide skal ikke vaksineres med Varilrix.

Fosterskader har imidlertid ikke blitt dokumentert hos gravide som har mottatt varicellavaksine.

Fertile kvinner

Graviditet skal unngås 1 måned etter vaksinerings. Kvinner som forsøker å bli gravid, rådes til å utsette dette.

Amming

Det foreligger ingen data for bruk hos ammende.

På grunn av den teoretiske risikoen for overføring av vaksinevirusstammen fra mor til spedbarn, anbefales Varilrix vanligvis ikke til ammende (se også pkt.4.4). Vaksinasjon av utsatte kvinner som ikke er kjent med å ha hatt varicella eller bekreftet seronegativ mot varicella, bør vurderes på individuell basis.

Fertilitet

Ingen data tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på effekten av Varilrix og påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Varilrix har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen av bivirkninger som er nevnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier

Friske personer

Mer enn 7900 personer har deltatt i kliniske studier hvor bivirkningsprofilen til vaksinen gitt subkutant alene eller sammen med andre vaksiner har blitt evaluert.

Sikkerhetsprofilen presentert nedenfor er basert på administrering av totalt 5369 doser Varilrix gitt som monoterapi til spedbarn, barn, ungdom og voksne.

Bivirkningene som er rapportert er listet i henhold til følgende frekvens:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $<1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1000$ til $<1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10000$ til $<1/1000$)
Svært sjeldne	($\leq 1/10000$)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i fallende alvorlighetsgrad.

System organklasse*	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	øvre luftveisinfeksjon, faryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	lymfadenopati
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	irritabilitet

Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	hodepine, søvnighet
Øyesykdommer	Sjeldne	konjunktivitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	hoste, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	oppkast, kvalme
	Sjeldne	diaré, magesmerte
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett
	Mindre vanlige	virusutslett, kløe
	Sjeldne	urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	smerte, erytem
	Vanlige	pyreksi (oral/aksillær temperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ eller rektal temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) [†] , hevelse på injeksjonsstedet [†]
	Mindre vanlige	pyreksi (oral/aksillær temperatur $> 39,0^{\circ}\text{C}$ eller rektal temperatur $> 39,5^{\circ}\text{C}$), utmattelse, malaise

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi

[†] Hevelse på injeksjonsstedet og pyreksi ble rapportert svært vanlig i studier utført hos ungdom og voksne. Hevelse på injeksjonsstedet ble også rapportert som svært vanlig etter andre dose blant barn under 13 år.

Det ble observert noe høyere insidens av smerte, erytem og hevelse på injeksjonsstedet etter andre dose sammenliknet med etter første dose.

Det ble ikke sett forskjell i bivirkningsprofilen hos initialt seropositive og initialt seronegative personer.

I en klinisk studie mottok 328 barn i alderen 11 til 21 måneder GlaxoSmithKline (GSKs) kombinerte vaksine mot meslinger, kuma, rubella og varicella (som inneholder

samme virusstamme som Varilrix) enten subkutan eller intramuskulært. En sammenlignbar sikkerhetsprofil ble observert for begge administrasjonsveier.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det foreligger kun en begrenset mengde data fra kliniske studier med pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig varicella. De vaksineassosierte reaksjonene (i hovedsak papulovesikulære utslett og pyreksi) var imidlertid milde. Som hos friske personer var erytem, hevelse og smerte på injeksjonsstedet milde og forbigående reaksjoner.

Overvåking etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt rapportert i sjeldne tilfeller under overvåking etter markedsføring. Det kan ikke gis et reelt estimat av frekvensene da disse er frivillig rapportert fra en ukjent populasjon.

System organklasse*	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	herpes zoster
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	encefalitt, cerebrovaskulære hendelser, anfall, cerebelitt, cerebelittliknende symptomer (inkludert forbigående ustø gange og forbigående ataksi)
Karsykdommer	vaskulitt (inkludert Henoch Schönlein purpura og Kawasaki syndrom)
Hud- og underhudssykdommer	erythema multiforme

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi

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 er rapportert om tilfeller hvor mer enn anbefalt dose med Varilrix har blitt injisert ved et uhell. Blant disse tilfellene ble følgende bivirkninger rapportert: døsighet og

kramper. I de øvrige tilfellene som er rapportert som overdosering var det ingen bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: virusvaksine, vaksine mot vannkopper, ATC-kode: J07BK01.

Virkningsmekanisme

Varilrix gir en klinisk, svekket varicella infeksjon hos mottakelige personer. Tilstedeværelsen av antistoffer aksepteres som bevis for beskyttelse, men det er ingen etablert grense for beskyttelse mot varicellasykdom.

Farmakodynamiske effekter

Effekt og effektivitet

Effekten av GlaxoSmithKlines (GSKs) Oka varicellavaksine i å forhindre bekreftet varicellasykdom (Polymerase Chain Reaction (PCR) eller eksponert for varicellatilfelle) har blitt evaluert i en stor randomisert klinisk studie som ble utført i mange land, som inkluderte GSKs kombinerte vaksine mot meslinger, kuma og rubella (Priorix) som aktiv kontroll. Studiet har blitt utført i Europa der ingen rutinemessig vaksinasjon mot varicella var implementert på det tidspunktet. Barn i alder 12-22 måneder fikk en dose Varilrix eller to doser av GSKs kombinerte vaksine mot meslinger, kuma, rubella og varicella (Priorix-Tetra) med 6 ukers mellomrom. Vaksineeffekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad og mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella observert etter en primær oppfølgingsperiode på 2 år (median varighet 3,2 år) og etter en utvidet oppfølgingsperiode på 6 år (median varighet 6,4 år) og 10 år (median varighet 9,8 år). Data er presentert i tabellen under.

Gruppe	Tid	Effekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad	Effekt mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella
GSKs monovalent varicella (Oka) vaksine (Varilrix) 1 dose N = 2487	År 2	65,4 % (97,5% KI: 57,2;72,1)	90,7% (97,5% KI: 85,9;93,9)
	År 6 ⁽¹⁾	67,0% (95% KI: 61,8;71,4)	90,3% (95% KI: 86,9;92,8)
	År 10 ⁽¹⁾	67,2% (95% CI: 62,3; 71,5)	89,5% (95% CI: 86,1; 92,1)
GSKs kombinert vaksine mot meslinger, kuma, rubella og varicella (Oka) vaksine (Priorix Tetra) 2 doser	År 2	94,9% (97,5% KI: 92,4;96,6)	99,5% (97,5% KI: 97,5;99,9)
	År 6 ⁽¹⁾	95,0% (95% KI: 93,6;96,2)	99,0% (95% KI: 97,7;99,6)
	År 10 ⁽¹⁾	95,4% (95% KI: 94,0; 96,4)	99,1% (95% KI: 97,9; 99,6)

N = 2489			
-----------------	--	--	--

N = antall deltakere inkludert og vaksinert
(1) deskriptiv analyse

I kliniske studier var flertallet av de vaksinerte som ble utsatt for villtype virus enten fullstending beskyttet mot klinisk varicellainfeksjon eller utviklet en mildere form av sykdommen (som færre vesikler eller fravær av feber).

Effektivitetsdata som stammer fra observasjoner i forskjellige sammenhenger (epidemisk utbrudd, kasus-kontrollstudier, observasjonsstudier, databaser og modeller), tyder på en høyere grad av beskyttelse og en reduksjon i gjennombruddstilfeller av varicella etter to doser vaksine sammenliknet med én enkel dose vaksine.

Effekten av én dose Varilrix på reduksjon i sykehusinnleggelser og legebesøk på grunn av varicella hos barn var henholdsvis 81% og 87% totalt sett.

Post-eksponeringsprofylakse

Det er begrenset med publiserte data på forebygging av varicella etter eksponering for varicellaviruset.

I en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie med 42 barn i alderen 12 måneder til 13 år, mottok 22 barn én dose av Varilrix og 20 barn mottok én dose av placebo innen 3 dager etter eksponering. Lignende andel (henholdsvis 41% og 45%) av barna fikk varicella, men risikoen for å utvikle en moderat til alvorlig form av sykdommen var 8 ganger større i placebogruppen sammenliknet med den vaksinerte gruppen (relativ risiko = 8,0; 95% KI: 1,2; 51,5; P = 0,003).

I en kontrollert studie med 33 barn i alderen 12 måneder til 12 år, mottok 15 barn varicellavaksine (13 forsøkspersoner mottok Varilrix og 2 forsøkspersoner mottok varicellavaksine med en annen Oka-stamme) opp til 5 dager etter eksponering og 18 forsøkspersoner ble ikke vaksinert. Når man vurderer de 12 barna som ble vaksinert innen 3 dager etter eksponering, var vaksineeffektiviteten 44% (95% KI: -1; 69) for å forebygge sykdom og 77% (95% KI: 14; 94) for å forebygge moderat eller alvorlig sykdom.

I en prospektiv kohortstudie (med historiske angrepsrater som kontroll) mottok 67 barn, ungdom og voksne varicellavaksine (55 forsøkspersoner mottok Varilrix og 12 forsøkspersoner mottok en varicellavaksine med annen Oka-stamme) innen 5 dager etter eksponering. Vaksineeffektiviteten var 62,3% (95% KI: 47,8; 74,9) for å forebygge enhver form for sykdom og 79,4% (95% KI: 66,4; 88,9) for å forebygge moderat og alvorlig sykdom.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Pasienter med leukemi, pasienter under immunsuppressiv behandling (inkludert kortikosteroidbehandling) for ondartede solide svulster, alvorlige kroniske sykdommer (som kronisk nyresvikt, autoimmunsykdommer, kollagensykdommer, alvorlig bronkialastma) eller etter organtransplantasjon, er disponert for alvorlig naturlig

varicella. Vaksinerings med Oka-stammen har vist å redusere komplikasjonene av varicella hos disse pasientene.

Immunrespons etter subkutan administrasjon

Friske personer

Hos barn i alder 11 måneder til 21 måneder var serokonversjonsraten, målt med ELISA 6 uker etter vaksinasjon 89,6% etter én dose og 100% etter to doser.

Hos barn i alder 9 måneder til 12 år var serokonversjonsraten, målt med immunfluoresens assay (IFA), 6 uker etter vaksinasjon > 98% etter én dose.

Hos barn i alder 9 måneder til 6 år var serokonversjonsraten, målt med IFA, 6 uker etter vaksinasjon 100% etter to doser. En markant økning i antistofftiter ble observert etter administrering av andre dose (5 til 26 folds-økning i GMT).

Hos barn i alder 13 år og eldre var serokonversjonsraten, målt med IFA, 6 uker etter vaksinasjon 100% etter to doser. Ett år etter vaksinasjon var alle personer som ble testet fremdeles seropositive.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det er begrenset med data tilgjengelig fra kliniske studier som viser immunogenisitet hos personer med høy risiko for alvorlig varicella.

Immunrespons etter intramuskulær administrasjon

Immunogenisiteten av Varilrix administrert intramuskulært er basert på en komparativ studie der 283 friske barn i alderen 11 til 21 måneder mottok GSKs kombinerte meslinger, kuma, rubella og varicellavaksine (som inneholdt samme virusstamme som Varilrix) enten subkutan eller intramuskulært. Sammenlignbar immunogenisitet ble demonstrert for begge administrasjonsveier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluerings av farmakokinetiske egenskaper er ikke nødvendig for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på generelle sikkerhetstester utført på dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Aminosyrer (inneholder fenylalanin)

laktoseanhydrat
sorbitol (E 420)
mannitol (E 421)

Væske
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering anbefales det å administrere vaksinen så fort som mulig.

Ferdigblandet vaksine kan imidlertid oppbevares inntil 90 minutter ved romtemperatur (25 °C) og inntil 8 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Om den ferdigblandede vaksinen ikke er administrert innenfor de angitte tidsrammer for holdbarhet, må den destrueres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres kjølig (2 °C – 8 °C)

Oppbevares i original emballasje for å beskyttes mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i et enkeltdose hetteglass (type I glass) med stopper (brombutyl gummi).
0,5 ml væske til injeksjonsvæske i en ferdigfylt sprøyte med stempelstopper (brombutyl gummi), med eller uten separate kanyler i følgende pakningsstørrelser:

- med 1 separat kanyler: pakningsstørrelser på 1 eller 10.
- med 2 separate kanyler: pakningsstørrelser på 1 eller 10.
- uten kanyler: pakningsstørrelser på 1 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

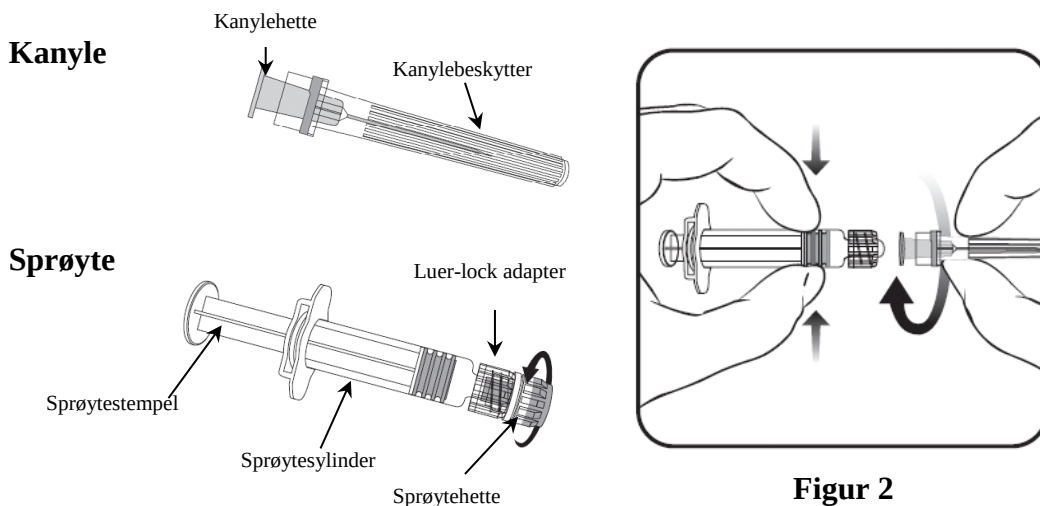
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglass, ferdigfylt sprøyte og den rekonstituerte vaksinen skal undersøkes visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller fysiske forandringer før administrering. Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen ikke brukes.

Vaksinen skal tilberedes ved å tilsette hele innholdet av væsken i den ferdigfylte sprøyten til hetteglasset med pulveret.

For å feste kanylen til sprøyten, les nøye instruksjoner som er gitt under i figur 1 og 2. Sprøyten som følger med Varilrix kan være noe ulik (uten skrugjenger) sprøyten som er avbildet.

I så tilfelle bør kanylen festes uten å skru.



Figur 1

Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytestempelet eller i luer-lock adapteret (LLA). Hold kanylen og sprøyten i vannrett retning (som vist i figur 2). Hvis ikke, kan det medføre forvrenging av LLA og lekkasje.

Dersom LLA faller av under sammensetning av sprøyten, må en ny vaksinedose benyttes (ny sprøyte og hetteglass).

1. Skru løs sprøyteheten ved å skru den mot klokken (som vist i figur 1).

Følg følgende trinn under, uavhengig om luer-lock adapteret roterer eller ikke:

2. For å feste nålen til sprøyten, koble forsiktig kanyleheten til LLA og dreii en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses (som vist i figur 2).
3. Fjern kanylebeskytter, som kan være vanskelig å løsne.
4. Tilsett væsken til pulveret. Blandingen må rystes godt inntil pulveret er helt oppløst i væsken.

På grunn av mindre variasjoner i pH kan fargen på den rekonstituerte vaksinen variere fra klar fersken til rosa. Dette er vanlig og påvirker ikke vaksinens effekt. Dersom andre forandringer observeres, skal vaksinen ikke administreres.

5. Hele innholdet i hetteglasset med ferdigblandet vaksine skal trekkes opp.

6. Det skal brukes en ny kanyle når vaksinen skal administreres. Skru løs kanylen fra sprøyten og fest injeksjonskanylen ved å gjenta trinn 2 over.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8265

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.06.1997
Dato for siste fornyelse: 16.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.02.2022

1. LEGEMIDLETS NAVN

Varilrix

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Vaksine mot vannkopper (levende)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering, 1 dose (0,5 ml) inneholder:

Varicella zoster-virus¹ Oka-stamme (levende, svekket) ikke mindre enn $10^{3.3}$ PFU²

¹ dyrket i humane diploide celler (MRC-5)

² plaque-forming units

Denne vaksinen inneholder spormengder av neomycin (se pkt 4.3).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Denne vaksinen inneholder 6 mg sorbitol per dose.

Denne vaksinen inneholder 331 mikrogram fenylalanin per dose (se pkt 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Før rekonstituering, er pulveret er svakt krem til gult eller rosafarget og væsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Varilrix er indisert for aktiv immunisering mot varicella:

- hos friske personer i alderen 9 til 11 måneder (se pkt. 5.1), ved spesielle tilfeller;
- hos friske personer fra 12 måneder (se pkt. 5.1);
- som post-eksponeringsprofylakse dersom administrert til friske, mottakelige personer eksponert for varicella, innen 72 timer etter kontakt (se pkt. 4.4 og 5.1);
- hos personer med høy risiko for alvorlig varicella (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Bruken av Varilrix bør være basert på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonsskjema for Varilrix skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

Friske personer

Spedbarn i alderen 9 måneder til 11 måneder (inkludert)

Spedbarn i alderen 9 til 11 måneder (inkludert) bør få 2 doser av Varilrix for å sikre optimal beskyttelse mot varicella (se pkt. 5.1). Intervallet mellom dosene bør være minst 3 måneder.

Barn fra 12 måneder, ungdom og voksne

Barn fra 12 måneder, ungdom og voksne bør få 2 doser av Varilrix for å sikre optimal beskyttelse mot varicella (se pkt. 5.1). Intervallet mellom dosene bør være minst 6 uker og ikke under noen omstendigheter mindre enn 4 uker.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

For personer med høy risiko for alvorlig varicella kan det være behov for ytterligere doser (se pkt. 5.1). Regelmessig måling av varicella antistoffer etter vaksinerings kan være indisert for å kartlegge behovet for revaksinerings. Intervallet mellom dosene skal ikke under noen omstendigheter være mindre enn 4 uker.

Andre pediatrike populasjoner

Sikkerheten og effekten av Varilrix hos spedbarn yngre enn 9 måneder har ikke blitt studert. Ingen data tilgjengelig.

Byttbarhet

- En enkel dose Varilrix kan gis til de som allerede har fått en dose med en annen varicellavaksine.
- En enkel dose Varilrix kan gis etterfulgt av en dose med en annen varicellavaksine.

Administrasjonsmåte

Varilrix skal injiseres subkutan (s.c.) eller intramuskulært (i.m.) i deltoidområdet eller anterolateralt i låret.

Varilrix skal administreres subkutan hos personer med blødningssykdommer (f.eks. trombocytopeni eller har problemer med koagulasjon).

For instruksjoner om rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Varilrix er kontraindisert hos pasienter med alvorlig humoral eller cellulær (primær eller ervervet) immunsvikt som (se også pkt. 4.4):

- har immunsviktilstander med totalt antall lymfocytter mindre enn 1200/mm³;
- det foreligger andre tegn på redusert cellulær immunitet (f.eks. pasienter med leukemi, lymfomer, bloddyskrasi, klinisk manifestert hiv-infeksjon);
- mottar immunsuppressiv terapi inkludert høydose kortikosteroider;
- alvorlig kombinert immunsvikt;
- agammaglobulinemi;
- aids eller symptomatisk hiv-infeksjon eller en aldersspesifikk CD4⁺ T-lymfocyt prosentandel hos barn under 12 måneder: CD4⁺ <25 %; barn mellom 12-35 måneder: CD4⁺ <20 %; barn mellom 36-59 måneder: CD4⁺ <15 %.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller neomycin. Tidligere kontaktdermatitt på grunn av neomycin er ingen kontraindikasjon.

Varilrix er kontraindisert hos pasienter som har vist tegn på hypersensitivitet ved tidligere vaksiner med vaksine mot varicella.

Graviditet skal unngås 1 måned etter vaksiner (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 andre vaksiner skal administrering av av Varilrix utsettes hos personer med akutt alvorlig febersykdom. En lett infeksjon, som f.eks. forkjølelse, bør imidlertid ikke resultere i utsatt vaksinasjon.

Synkope (besvimelse) kan inntreffe etter, eller til og med før enhver vaksinasjon, spesielt blant ungdom, som en psykogen respons på en injeksjon. Dette kan ledsages av flere nevrologiske symptomer som forbigående synsforstyrrelse, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser. Det er viktig at det er etablerte prosedyrer som sikrer at skader i forbindelse med besvimelse unngås.

Som med alle vaksiner for injeksjon, skal hensiktsmessig medisinsk behandling og tilsyn alltid være tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon skulle oppstå etter injeksjon av vaksinen.

Alkohol og andre desinfeksjonsmidler må fordampe fra huden før vaksinen injiseres, da de kan inaktivere de levende, svekkede virusene i vaksinen.

En viss grad av beskyttelse mot varicella kan oppnås ved vaksinasjon opptil 72 timer etter eksponering for naturlig virus (se pkt. 5.1).

Som med enhver vaksine, er det mulig at ikke alle som er vaksinert oppnår beskyttelse.

Som for andre vaksiner mot varicella har man sett tilfeller av varicellasykdom hos personer som har fått Varilrix. Disse gjennombruddstilfellene er vanligvis milde, med færre hudlesjoner og mindre feber sammenliknet med uvaksinerte personer.

Overføring

Overføring av Oka varicella vaksinevirus til seronegative nærkontakter fra vaksinerte med hudlesjoner har forekommet i svært sjeldne tilfeller. Overføring av Oka varicella vaksinevirus fra en vaksinert uten hudlesjoner til en seronegativ nærkontakt kan ikke utelukkes.

Sammenliknet med friske vaksinerte har leukemipasienter en større sannsynlighet for å utvikle papulovaskulært utslett (se også pkt. 4.8). Også i disse tilfellene var sykdomsforløpet hos nærkontakter mildt.

Vaksinerte personer bør, selv de som ikke får varicella-lignende utslett, forsøke å unngå kontakt, når det er mulig, med mottakelige personer med høy risiko ved varicellainfeksjon i opptil 6 uker etter vaksinasjon. Under omstendigheter der kontakt med mottakelige personer med høy risiko ved varicellainfeksjonsguppen er uunngåelig, bør den potensielle risikoen for overføring av varicella-vaksineviruset veies mot risikoen for smitte og overføring av villtype varicellavirus.

Personer med høy risiko ved varicellainfeksjon inkluderer:

- immunsvekkede personer (se pkt. 4.3 og 4.4);
- gravide uten dokumentasjon på gjennomgått varicellainfeksjon (vannkopper) eller laboratoriebevis på tidligere infeksjon;
- nyfødte av mødre uten dokumentasjon på at de har hatt vannkopper eller laboratoriebevis på tidligere infeksjon.

Den milde formen av utslett hos friske nærkontakter tyder på at viruset forblir svekket etter passering gjennom menneskelige verter.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det foreligger kun en begrenset mengde data for Varilrix fra kliniske studier (+4°C formulering) hos pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig varicella.

Vaksinering kan vurderes for pasienter med visse immunsviktilstander hvor fordelene oppveier risikoene (f. eks. personer med asymptomatisk hiv, IgG-subklassemangel, kongenital neutropeni, kronisk granulomatøs sykdom og komplementmangel).

Immunkompromitterte pasienter som ikke har noen kontraindikasjon for denne vaksinen (se pkt. 4.3) kan respondere svakere enn immunkompetente personer, derfor kan noen av disse pasientene få varicella ved eksponering, til tross for riktig administrasjon av vaksinen. Disse pasientene bør observeres nøye for tegn på varicella.

Dersom det vurderes vaksinasjon av personer med høy risiko for alvorlig varicella anbefales det at:

- vedlikeholdsbehandling med cytostatika skal opphøres én uke før og én uke etter vaksinasjon hos pasienter i akutt leukemifase. Pasienter som får strålebehandling skal normalt ikke vaksineres under behandlingsfasen. Vanligvis vaksineres pasienter når de er i fullstendig hematologisk remisjon.
- totalt antall lymfocytter er minst 1200/mm³ eller at det ikke foreligger andre tegn på redusert cellulær immunitet.
- pasienter med planlagt organtransplantasjon (f.eks. nyretransplantasjon) vaksineres noen uker før immunsuppressiv behandling startes opp.

Det foreligger svært få rapporter om spredning av varicella som påvirker indre organer etter vaksinasjon med Oka varicella vaksinstamme, og hovedsakelig hos immunkompromitterte personer.

Varilrix skal ikke injiseres intravaskulært eller intradermalt.

Varilrix inneholder fenylalanin

Denne vaksinen inneholder 331 mikrogram fenylalanin per dose. Fenylalanin kan være skadelig for individer med fenylketonuri (PKU).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eventuell tuberkulinprøve skal utføres før eller på samme tid som vaksinasjon, da det er

rapportert at levende virusvaksiner kan føre til en midlertidig reduksjon av sensitiviteten for tuberkulin. Denne anergien kan vare opp til 6 uker etter vaksinasjon. For å unngå falske negative resultater bør tuberkulinprøve ikke utføres i denne perioden.

Vaksinasjon bør utsettes i minst tre måneder hos personer som har mottatt immunglobuliner eller blodoverføring. Passivt tilført spesifikt antistoff mot varicella zoster-virus medfører en risiko for svekket respons på vaksinen.

Salicylater bør unngås i 6 uker etter varicella-vaksinasjon, da Reyes syndrom er rapportert etter bruk av salicylater i løpet av naturlig varicellainfeksjon.

Samtidig bruk med andre vaksiner

Friske personer

Kliniske studier med varicella-inneholdende vaksiner støtter samtidig administrering av Varilrix med følgende monovalente eller kombinasjonsvaksiner: meslinger-kusma-rubella-vaksine (MMR), difteri-stivkrampe-acellulær kikhostevaksine (DTPa), difteri-stivkrampe-acellulær kikhostevaksine med redusert antigenmengde (dTpa), vaksine mot *Haemophilus influenzae* type b (Hib), inaktivert poliovaksine (IPV), hepatitt B-vaksine (HBV), heksavalent vaksine (DTPa-HBV-IPV/Hib), hepatitt A-vaksine (HAV), meningokokk serogruppe B-vaksine (Bexsero), meningokokk serogruppe C konjugatvaksine (MenC), meningokokk serogruppe A, C, W og Y konjugatvaksine (MenACWY) og pneumokokk konjugatvaksine (PCV).

Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid gis på forskjellige injeksjonssteder.

Dersom vaksine mot meslinger ikke gis samtidig med Varilrix anbefales et intervall på minst en måned fordi vaksiner som inneholder meslingvirus kan gi en kortvarig hemming av cellulær immunrespons.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Varilrix skal ikke gis samtidig med andre levende vaksiner. Inaktiverte vaksiner kan gis samtidig med Varilrix, forutsatt at ikke spesielle kontraindikasjoner foreligger. Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid administreres på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Gravide skal ikke vaksineres med Varilrix.

Fosterskader har imidlertid ikke blitt dokumentert hos gravide som har mottatt varicellavaksine.

Fertile kvinner

Graviditet skal unngås 1 måned etter vaksinerings. Kvinner som forsøker å bli gravid, rådes til å utsette dette.

Amming

Det foreligger ingen data for bruk hos ammende.

På grunn av den teoretiske risikoen for overføring av vaksinevirusstammen fra mor til spedbarn, anbefales Varilrix vanligvis ikke til ammende (se også pkt.4.4). Vaksinasjon av utsatte kvinner som ikke er kjent med å ha hatt varicella eller bekreftet seronegativ mot varicella, bør vurderes på individuell basis.

Fertilitet

Ingen data tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på effekten av Varilrix og påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Varilrix har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen av bivirkninger som er nevnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier

Friske personer

Mer enn 7900 personer har deltatt i kliniske studier hvor bivirkningsprofilen til vaksinen gitt subkutant alene eller sammen med andre vaksiner har blitt evaluert.

Sikkerhetsprofilen presentert nedenfor er basert på administrering av totalt 5369 doser Varilrix gitt som monoterapi til spedbarn, barn, ungdom og voksne.

Bivirkningene som er rapportert er listet i henhold til følgende frekvens:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $<1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1000$ til $<1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10000$ til $<1/1000$)
Svært sjeldne	($\leq 1/10000$)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i fallende alvorlighetsgrad.

System organklasse*	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	øvre luftveisinfeksjon, faryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	lymfadenopati
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	hodepine, søvnighet

Øyesykdommer	Sjeldne	konjunktivitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	hoste, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	oppkast, kvalme
	Sjeldne	diaré, magesmerte
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett
	Mindre vanlige	virusutslett, kløe
	Sjeldne	urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	smerte, erytem
	Vanlige	pyreksi (oral/aksillær temperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ eller rektal temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) [†] , hevelse på injeksjonsstedet [†]
	Mindre vanlige	pyreksi (oral/aksillær temperatur $> 39,0^{\circ}\text{C}$ eller rektal temperatur $> 39,5^{\circ}\text{C}$), utmattelse, malaise

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi

[†] Hevelse på injeksjonsstedet og pyreksi ble rapportert svært vanlig i studier utført hos ungdom og voksne. Hevelse på injeksjonsstedet ble også rapportert som svært vanlig etter andre dose blant barn under 13 år.

Det ble observert noe høyere insidens av smerte, erytem og hevelse på injeksjonsstedet etter andre dose sammenliknet med etter første dose.

Det ble ikke sett forskjell i bivirkningsprofilen hos initialt seropositive og initialt seronegative personer.

I en klinisk studie mottok 328 barn i alderen 11 til 21 måneder GlaxoSmithKline (GSKs) kombinerte vaksine mot meslinger, kuma, rubella og varicella (som inneholder samme virusstamme som Varilrix) enten subkutan eller intramuskulært. En sammenlignbar sikkerhetsprofil ble observert for begge administrasjonsveier.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det foreligger kun en begrenset mengde data fra kliniske studier med pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig varicella. De vaksineassosierte reaksjonene (i hovedsak papulovesikulære utslett og pyreksi) var imidlertid milde. Som hos friske personer var erytem, hevelse og smerte på injeksjonsstedet milde og forbigående reaksjoner.

Overvåking etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt rapportert i sjeldne tilfeller under overvåking etter markedsføring. Det kan ikke gis et reelt estimat av frekvensene da disse er frivillig rapportert fra en ukjent populasjon.

System organklasse*	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	herpes zoster
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	encefalitt, cerebrovaskulære hendelser, anfall, cerebelitt, cerebelittliknende symptomer (inkludert forbigående ustø gange og forbigående ataksi)
Karsykdommer	vaskulitt (inkludert Henoch Schönlein purpura og Kawasaki syndrom)
Hud- og underhudssykdommer	erythema multiforme

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi

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 er rapportert om tilfeller hvor mer enn anbefalt dose med Varilrix har blitt injisert ved et uhell. Blant disse tilfellene ble følgende bivirkninger rapportert: døsighet og kramper. I de øvrige tilfellene som er rapportert som overdosering var det ingen bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: virusvaksine, vaksine mot vannkopper, ATC-kode: J07BK01.

Virkningsmekanisme

Varilrix gir en klinisk, svekket varicella infeksjon hos mottakelige personer. Tilstedeværelsen av antistoffer aksepteres som bevis for beskyttelse, men det er ingen etablert grense for beskyttelse mot varicellasykdom.

Farmakodynamiske effekter

Effekt og effektivitet

Effekten av GlaxoSmithKlines (GSKs) Oka varicellavaksine i å forhindre bekreftet varicellasykdom (Polymerase Chain Reaction (PCR) eller eksponert for varicellatilfelle) har blitt evaluert i en stor randomisert klinisk studie som ble utført i mange land, som inkluderte GSKs kombinerte vaksine mot meslinger, kuma og rubella (Priorix) som aktiv kontroll. Studiet har blitt utført i Europa der ingen rutinemessig vaksinasjon mot varicella var implementert på det tidspunktet. Barn i alder 12-22 måneder fikk en dose Varilrix eller to doser av GSKs kombinerte vaksine mot meslinger, kuma, rubella og varicella (Priorix-Tetra) med 6 ukers mellomrom. Vaksineeffekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad og mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella observert etter en primær oppfølgingsperiode på 2 år (median varighet 3,2 år) og etter en utvidet oppfølgingsperiode på 6 år (median varighet 6,4 år) og 10 år (median varighet 9,8 år). Data er presentert i tabellen under.

Gruppe	Tid	Effekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad	Effekt mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella
GSKs monovalent varicella (Oka) vaksine (Varilrix) 1 dose N = 2487	År 2	65,4 % (97,5% KI: 57,2;72,1)	90,7% (97,5% KI: 85,9;93,9)
	År 6 ⁽¹⁾	67,0% (95% KI: 61,8;71,4)	90,3% (95% KI: 86,9;92,8)
	År 10 ⁽¹⁾	67,2% (95% CI: 62,3; 71,5)	89,5% (95% CI: 86,1; 92,1)
GSKs kombinert vaksine mot meslinger, kuma, rubella og varicella (Oka) vaksine (Priorix Tetra) 2 doser N = 2489	År 2	94,9% (97,5% KI: 92,4;96,6)	99,5% (97,5% KI: 97,5;99,9)
	År 6 ⁽¹⁾	95,0% (95% KI: 93,6;96,2)	99,0% (95% KI: 97,7;99,6)
	År 10 ⁽¹⁾	95,4% (95% KI: 94,0; 96,4)	99,1% (95% KI: 97,9; 99,6)

N = antall deltakere inkludert og vaksinert

(1) deskriptiv analyse

I kliniske studier var flertallet av de vaksinerte som ble utsatt for villtype virus enten fullstendig beskyttet mot klinisk varicellainfeksjon eller utviklet en mildere form av sykdommen (som færre vesikler eller fravær av feber).

Effektivitetsdata som stammer fra observasjoner i forskjellige sammenhenger (epidemisk utbrudd, kasus-kontrollstudier, observasjonsstudier, databaser og modeller), tyder på en høyere grad av beskyttelse og en reduksjon i gjennombruddstilfeller av varicella etter to doser vaksine sammenliknet med én enkel dose vaksine.

Effekten av én dose Varilrix på reduksjon i sykehusinnleggelser og legebesøk på grunn av varicella hos barn var henholdsvis 81% og 87% totalt sett.

Post-eksponeringsprofylakse

Det er begrenset med publiserte data på forebygging av varicella etter eksponering for varicellaviruset.

I en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie med 42 barn i alderen 12 måneder til 13 år, mottok 22 barn én dose av Varilrix og 20 barn mottok én dose av placebo innen 3 dager etter eksponering. Lignende andel (henholdsvis 41% og 45%) av barna fikk varicella, men risikoen for å utvikle en moderat til alvorlig form av sykdommen var 8 ganger større i placebogruppen sammenlignet med den vaksinerte gruppen (relativ risiko = 8,0; 95% KI: 1,2;51,5; P = 0,003).

I en kontrollert studie med 33 barn i alderen 12 måneder til 12 år, mottok 15 barn varicellavaksine (13 forsøkspersoner mottok Varilrix og 2 forsøkspersoner mottok varicellavaksine med en annen Oka-stamme) opp til 5 dager etter eksponering og 18 forsøkspersoner ble ikke vaksinert. Når man vurderer de 12 barna som ble vaksinert innen 3 dager etter eksponering, var vaksineeffektiviteten 44% (95% KI: -1; 69) for å forebygge sykdom og 77% (95% KI: 14; 94) for å forebygge moderat eller alvorlig sykdom.

I en prospektiv kohortstudie (med historiske angrepsrater som kontroll) mottok 67 barn, ungdom og voksne varicellavaksine (55 forsøkspersoner mottok Varilrix og 12 forsøkspersoner mottok en varicellavaksine med annen Oka-stamme) innen 5 dager etter eksponering. Vaksineeffektiviteten var 62,3% (95% KI: 47,8; 74,9) for å forebygge enhver form for sykdom og 79,4% (95% KI: 66,4; 88,9) for å forebygge moderat og alvorlig sykdom.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Pasienter med leukemi, pasienter under immunsuppressiv behandling (inkludert kortikosteroidbehandling) for ondartede solide svulster, alvorlige kroniske sykdommer (som kronisk nyresvikt, autoimmunsykdommer, kollagensykdommer, alvorlig bronkialastma) eller etter organtransplantasjon, er disponert for alvorlig naturlig varicella. Vaksinering med Oka-stammen har vist å redusere komplikasjonene av varicella hos disse pasientene.

Immunrespons etter subkutan administrasjon

Friske personer

Hos barn i alder 11 måneder til 21 måneder var serokonversjonsraten, målt med ELISA 6 uker etter vaksinasjon 89,6% etter én dose og 100% etter to doser.

Hos barn i alder 9 måneder til 12 år var serokonversjonsraten, målt med immunfluoresens assay (IFA), 6 uker etter vaksinasjon > 98% etter én dose.

Hos barn i alder 9 måneder til 6 år var serokonversjonsraten, målt med IFA, 6 uker etter vaksinasjon 100% etter to doser. En markant økning i antistofftiter ble observert etter administrering av andre dose (5 til 26 folds-økning i GMT).

Hos barn i alder 13 år og eldre var serokonversjonsraten, målt med IFA, 6 uker etter vaksinasjon 100% etter to doser. Ett år etter vaksinasjon var alle personer som ble testet fremdeles seropositive.

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det er begrenset med data tilgjengelig fra kliniske studier som viser immunogenisitet hos personer med høy risiko for alvorlig varicella.

Immunrespons etter intramuskulær administrasjon

Immunogenisiteten av Varilrix administrert intramuskulært er basert på en komparativ studie der 283 friske barn i alderen 11 til 21 måneder mottok GSKs kombinerte meslinger, kuma, rubella og varicellavaksine (som inneholdt samme virusstamme som Varilrix) enten subkutan eller intramuskulært. Sammenlignbar immunogenisitet ble demonstrert for begge administrasjonsveier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluerings av farmakokinetiske egenskaper er ikke nødvendig for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på generelle sikkerhetstester utført på dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Aminosyrer (inneholder fenylalanin)
laktoseanhydrat
sorbitol (E 420)
mannitol (E 421)

Væske

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering anbefales det å administrere vaksinen så fort som mulig.

Ferdigblandet vaksine kan imidlertid oppbevares inntil 90 minutter ved romtemperatur (25 °C) og inntil 8 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Om den ferdigblandede vaksinen ikke er administrert innenfor de angitte tidsrammer for holdbarhet, må den destrueres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres kjølig (2 °C – 8 °C)

Oppbevares i original emballasje for å beskyttes mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i et enkeltdose hetteglass (type I glass) med stopper (brombutyl gummi).

0,5 ml væske i en ampulle (type I glass).

Pakningsstørrelse på 10.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Væsken og den rekonstituerte vaksinen skal undersøkes visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller fysiske forandringer før administrering. Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen ikke brukes.

Vaksinen skal tilberedes ved å tilsette hele innholdet av væsken i den medfølgende ampulle til hetteglasset med pulveret. Blandingen må ristes godt til pulveret er helt oppløst i væsken.

På grunn av mindre variasjoner i pH kan fargen på den rekonstituerte vaksinen variere fra klar fersken til rosa. Dette er vanlig og påvirker ikke vaksinens effekt. Dersom andre forandringer oppdages, skal vaksinen ikke administreres.

Hele innholdet i hetteglasset skal trekkes opp.

Det skal brukes en ny kanyler når vaksinen skal administreres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8265

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.06.1997
Dato for siste fornyelse: 16.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.02.2022