

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Varilrix pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vaccin mot vattkoppor, levande

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varilrix är en frystorkad beredning bestående av levande försvagad Oka stam av varicella-zoster-virus, framställd genom odling av virus i MRC₅ human diploid cellkultur.

Varilrix uppfyller WHO:s krav för framställning av biologiska substanser och för varicellavacciner.

En dos à 0,5 ml av det färdigberedda vaccinet innehåller $\geq 10^{3.3}$, plaque forming units (PFU) av varicella-zoster-viruset.

Hjälpämne med känd effekt

En dos innehåller 6 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Svagt rosafärgad till gulaktig torrsubstans i injektionsflaska. Spädningsvätskan är klar och färglös.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering mot varicella av icke-immuna barn från 9 månaders ålder, ungdomar och vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Barn från 9 månaders ålder och vuxna bör få 2 doser av Varilrix för att säkerställa skydd mot varicella.

En andra dos av Varilrix ges efter en första dos av Varilrix eller något annat varicella-innehållande vaccin. Den andra dosen bör helst ges tidigast 6 veckor efter den första dosen. Intervallet mellan doserna får dock under inga omständigheter understiga 4 veckor.

Vaccinet bör ges i enlighet med officiella rekommendationer.

Högriskpatienter

Högriskpatienter kan fordra ytterligare vaccindoser.

Vaccinering av patienter med leukemi i akut fas ska ske minst en vecka efter avslutad kemoterapibehandling eller minst en vecka före påbörjad kemoterapibehandling. Patienter under strålbehandling ska normalt inte vaccineras förrän behandlingen avslutats. Övriga patienter under immunosuppressiv behandling ska vaccineras när de är i fullständig hematologisk remission. Patienter med planerad organtransplantation ska vaccineras några veckor innan planerad immunosuppressiv behandling.

Administreringsätt

Varilrix ska ges subkutant i deltoideusregionen eller i anterolaterala området av låret. För anvisning om beredning av läkemedlet före administrering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Varilrix är kontraindicerat hos personer med svår humoral eller cellulär immunbrist såsom:

- personer med primär eller förvärvad immunbrist med totalt lymfocytantal lägre än $1200/\text{mm}^3$
- personer som uppvisar andra tecken på bristande cellulär immunkompetens (t.ex. personer med leukemi, lymfom, blod dyskrasi, kliniskt påvisad hiv-infektion)
- personer som får immunosuppressiv behandling inklusive höga doser av kortikosteroider. Se även "Varningar och försiktighet".

Allvarlig humoral eller cellulär (primär eller förvärvad) immunbrist, t.ex. svår kombinerad immunbrist, agammaglobulinemi och AIDS eller symtomatisk hiv-infektion eller en åldersspecifik CD4+ T-lymfocytprocent hos barn yngre än 12 månader: CD4+ <25 %; barn mellan 12-35 månader: CD4+ <20 %; barn mellan 36-59 månader: CD4+ <15 % (se avsnitt 4.4).

Varilrix är kontraindicerat hos personer med känd överkänslighet mot neomycin eller mot någon annan beståndsdel i vaccinet som anges i avsnitt 6.1 Dock är tidigare kontaktdermatit mot neomycin ingen kontraindikation.

Varilrix är kontraindicerat hos personer som visat tecken på överkänslighet efter tidigare administrering av varicellavaccin.

Graviditet. Dessutom ska graviditet undvikas under 1 månad efter vaccination, (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid akut sjukdom med feber bör vaccination uppskjutas. Lättare infektion utgör dock ingen kontraindikation för vaccination.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Som med alla vacciner för injektion ska lämplig beredskap för medicinsk behandling och övervakning finnas lätt tillgänglig i händelse av sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Tvättsprit och andra desinfektionsmedel måste avdunsta före injektion eftersom viss risk för inaktivering av vaccinet annars föreligger.

Visst skydd kan erhållas genom immunisering upp till 72 timmar efter exponering för naturlig varicella.

För Varilrix, som för andra vacciner, uppnås ett skyddande immunförsvar eventuellt inte hos alla vaccinerade och därför har fall av varicellainfektion uppträtt bland personer som har vaccinerats tidigare. Dessa genombrottsfall är vanligtvis milda, med ett litet antal utslag och mindre feber jämfört med ovaccinerade personer.

Överföring av Oka-vacciniviruset från vaccinerade med hudutslag till seronegativa individer har visat sig förekomma i väldigt låg frekvens. Överföring av Oka-vacciniviruset från en vaccinerad som inte fått hudutslag till seronegativa individer kan inte uteslutas.

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

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

Det finns ett fåtal rapporter beträffande disseminerad, varicella med inre organengagemang efter vaccination med Oka-vacciniviruset, huvudsakligen hos immunosupprimerade individer.

Varilrix ska inte administreras intravaskulärt eller intradermalt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Om tuberkulintestning måste genomföras ska det utföras före eller samtidigt som vaccineringen eftersom det har rapporterats att levande virala vacciner kan orsaka en tillfällig nedsättning av tuberkulinkänsligheten i huden. Eftersom denna anergi kan vara upp till maximalt 6 veckor bör tuberkulintest inte utföras inom denna period efter vaccinationen för att undvika falskt negativa resultat.

Personer som erhållit passiv immunisering med immunoglobulin eller blodtransfusion bör uppskjuta vaccinationen i minst tre månader eftersom passivt tillförda antikroppar mot varicella kan interferera med vaccinationsresultatet.

Salicylater bör undvikas under 6 veckor efter varicellavaccination då Reyes Syndrom har rapporterats efter användning av salicylater under pågående naturlig varicellainfektion.

Friska individer kan vaccineras med andra vacciner samtidigt med Varilrix men på olika injektionsställen. Patienter med underliggande immundefekt ska inte vaccineras med Varilrix samtidigt med andra levande försvagade vacciner. Avdödade vacciner kan administreras samtidigt men på olika injektionsställen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet: Inga tillgängliga data.

Graviditet: Gravida kvinnor ska inte vaccineras med Varilrix.

Fosterskador har dock inte dokumenterats när varicellavaccin har givits till gravida kvinnor.

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

Amning: Uppgift saknas om Varilrix passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vaccinationen påverkar troligen inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Fler än 7900 individer har deltagit i kliniska prövningar för utvärdering av reaktogenicitetsprofil av detta vaccin.

Nedanstående säkerhetsprofil är baserad på totalt 5369 doser av Varilrix administrerat i monoterapi till barn, ungdomar och vuxna.

Biverkningarna listas nedan per organsystem och frekvens.

Frekvenserna rapporteras som:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Infektioner och infestationer:

Mindre vanlig: övre luftvägsinfektion, faryngit

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanlig: lymfadenopati

Psykiska störningar:

Mindre vanlig: irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanlig: huvudvärk, somnolens

Ögon:

Sällsynt: konjunktivit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanlig: hosta, rinit

Magtarmkanalen:

Mindre vanlig: illamående, kräkningar

Sällsynt: buksmärta, diarré

Hud och subkutan vävnad:

Vanlig: hudutslag

Mindre vanlig: varicellaliknande hudutslag, klåda

Sällsynt: urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanlig: artralgi, myalgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanlig: smärta, rodnad

Vanlig: svullnad vid injektionsstället¹, feber (oral/axillär temperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ eller rektal temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)¹

Mindre vanlig: feber (oral/axillär temperatur $> 39,0^{\circ}\text{C}$ eller rektal temperatur $> 39,5^{\circ}\text{C}$), trötthet, sjukdomskänsla

¹ Svullnad vid injektionsstället och feber var rapporterat som mycket vanligt i studier med ungdomar och vuxna. Svullnad har rapporterats som mycket vanligt efter en andra dos till barn under 13 år.

Det finns begränsade data från kliniska prövningar gällande personer som löper hög risk att få svår varicella. Dock är de vaccinationsrelaterade biverkningar (i princip papulovesikulära hudutslag och feber) vanligtvis milda. Som för friska personer är rodnad, svullnad och smärta vid injektionsstället lindriga och övergående.

Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning:

Infektioner och infestationer:

Sällsynt: herpes zoster

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynt: trombocytopeni

Immunsystemet:

Sällsynt: överkänslighet, anafylaktisk reaktion

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynt: encefalit, cerebrovaskulär sjukdom, cerebellit, cerebellitliknande symtom (inklusive övergående gångsvårigheter och övergående ataxi), krampanfall

Blodkärl:

Sällsynt: vaskulit (inklusive Henoch Schönlein purpura och Kawasaki syndrom)

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynt: erythema multiforme

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Fall där mer än rekommenderad dos av olyckshändelse administrerats har rapporterats. Bland dessa fall var följande biverkningar rapporterade: letargi och krampanfall. I övriga fall förekom inga oönskade händelser som förknippades med överdoseringarna.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: J07BK01 - Vaccin, levande försvagat virus

Varilrix ger en försvagad varicellainfektion hos icke-immuna individer. Närvaro av antikroppar anses indikera skydd.

Effekt och effektivitet

GlaxoSmithKlines (GSKs) Oka varicella-innehållande vacciners förmåga att förebygga fall av varicellasykdom har utvärderats i en stor randomiserad klinisk studie. Studien genomfördes i Europeiska länder där rutinvaccinering mot varicella inte är implementerat. Barn i åldern 12-22 månader erhöll två doser av kombinerat vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och varicella (Oka/RIT) (Priorix Tetra) eller en dos av Varilrix. Vaccineffekten mot bekräftad varicella av alla svårighetsgrader och mot måttlig eller svår bekräftad varicella observerades efter en primär uppföljningsperiod på 2 år (median 3,2 år). Kvarstående effekt följdes i samma studie genom långtidsuppföljningar på 6 år (median 6,4 år) och 10 år (median 9,8 år). Data presenteras i tabellen nedan.

Grupp	Tidpunkt	Effekt mot bekräftad varicella av alla svårighetsgrader	Effekt mot måttlig eller svår bekräftad varicella
Varilrix (1 dos) N = 2487	År 2	65,4 % (97,5 % CI: 57,2;72,1)	90,7 % (97,5 % CI: 85,9;93,9)
	År 6 ⁽¹⁾	67,0 % (95 % CI: 61,8;71,4)	90,3 % (95 % CI: 86,9;92,8)
	År 10 ⁽¹⁾	67,2% (95 % CI: 62,3;71,5)	89,5% (95 % CI: 86,1;92,1)
Kombinerat mässling, påssjuka, röda hund och varicella (Oka) vaccin (2 doser) N = 2489	År 2	94,9 % (97,5 % CI: 92,4;96,6)	99,5 % (97,5 % CI: 97,5;99,9)
	År 6 ⁽¹⁾	95,0 % (95 % CI: 93,6;96,2)	99,0 % (95 % CI: 97,7;99,6)
	År 10 ⁽¹⁾	95,4% (95 % CI: 94,0;96,4)	99,1% (95 % CI: 97,9;99,6)

N = antal försökspersoner som rekryterades och vaccinerades
(1) deskriptiv analys

Effektiviteten av en dos av Varilrix uppskattades i olika studieupplägg (utbrott, fall-kontroll- och databasbaserade studier) och varierade mellan 20 %-92 % mot alla fall av varicellasyjukdom och mellan 86 %-100 % mot medelsvår till svår varicellasyjukdom.

Påverkan i minskning av antalet sjukhusinläggningar respektive akutbesök bland barnen efter en dos Varilrix var 81 % respektive 87 % totalt.

Effektivitetsdata visar en högre skydds nivå och minskning av genombrott av varicella efter två doser jämfört med en dos.

Immunsvär

Friska individer

Hos barn från 11 till 21 månader var graden av serokonversion 89,6 % när den mättes med ELISA (50mIU/ml) 6 veckor efter vaccination efter en dos och 100 % efter två doser vaccin.

Hos barn i åldern 9 månader till 12 år var graden av serokonversion ≥ 98 % när den mättes med immunofluorescence assay (IFA) 6 veckor efter vaccination med en dos.

Efter en andra vaccinationsdos till barn i åldern 9 månader till 6 år hade serokonversion uppnåtts hos 100 % när den mättes med immunofluorescence assay (IFA) 6 veckor efter vaccination med den andra dosen. En markant ökning av antikroppstitrar observerades efter administrering av en andra dos (5 till 26-faldig ökning av geometriska medeltitrar (GMT)).

Hos individer från 13 års ålder och äldre var graden av serokonversion 100 % när den mättes med immunofluorescence assay (IFA) efter 6 veckor efter vaccination med en andra dos. Ett år efter vaccinationen var alla individer som testades fortfarande seropositiva.

I kliniska studier var majoriteten av de vaccinerade individerna som exponerades för vildtyps- virus antingen fullständigt skyddade mot vattkoppor eller utvecklade en mild form av sjukdomen (hade antingen få vesiklar eller var feberfria).

Högriskpatienter

Hos patienter med underliggande immundefekt var serokonversionen 80 % (för leukemi patienter 90 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Uppgift saknas.

Utvärdering av farmakokinetiken för vacciner är inte nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vaccin: Aminosyror, laktos, mannitol, sorbitol.

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Varilrix ska inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter beredning ska vaccinet administreras så snart som möjligt. Det har dock visats att färdigberett vaccin kan förvaras i upp till 90 minuter vid rumstemperatur (25°C) och upp till 8 timmar i kylskåp (2°C - 8°C). Om vaccinet inte använts inom tidsramarna ska det kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Det frystorkade vaccinet ska förvaras vid 2 °C - 8 °C (i kylskåp).

Spädningsvätskan: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor och sprutor tillverkas av neutralt glas, typ I.

Förpackningar: 1x1 dos med 1 separat nål eller utan nål.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

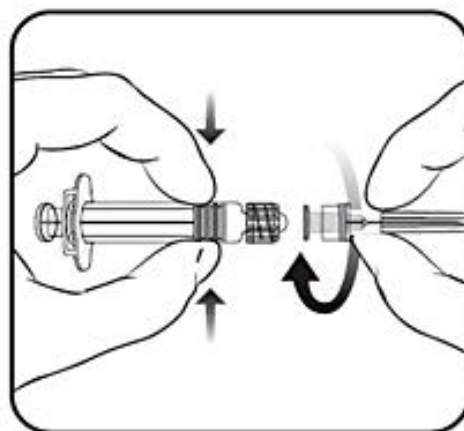
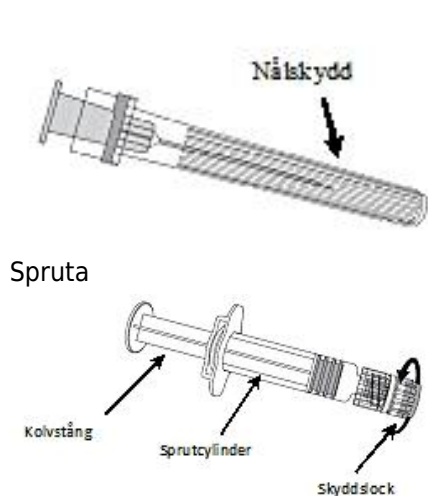
Före administrering ska spädningsvätskan och färdigberett vaccin inspekteras visuellt. Inga främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar får förekomma. Observeras sådana ska spädningsvätskan eller det färdigberedda vaccinet kasseras.

Instruktioner för beredning av vaccinet med spädningsvätska i förfylld spruta

Vaccinet bereds genom att all spädningsvätska i den förfyllda sprutan överförs till injektionsflaskan med pulver. Blandningen omskakas väl tills allt pulver har lösts fullständigt.

Sätt fast nålen på sprutan enligt instruktionen nedan. Sprutan som följer med Varilrix kan dock se något annorlunda ut än sprutan som beskrivs i instruktionen.

Nål



1. Håll sprutcyllindern i en hand (undvik att hålla i kolvstäng) och skruva av skyddslocket på sprutan genom att vrida det motsols.

2. För att fästa nålen på sprutan, skruva nålen medsols in i sprutan tills den låser sig (se bilden).
3. Ta bort nålskyddet, som i vissa fall kan sitta lite hårt.

Tillsätt spädningsvätskan till pulvret. Efter tillsats av spädningsvätskan ska blandningen omskakas väl tills allt pulver har lösts fullständigt. Vaccinet ska injiceras omedelbart efter färdigställande.

Det färdigberedda vaccinet kan variera i färg från gult över orange till rosa beroende på mindre pH-variationer.

En ny nål ska användas för att administrera vaccinet.

Dra upp hela innehållet från injektionsflaskan.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12201

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1994-10-17
Förnyat godkännande: 2009-10-17

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-19