

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

VARIVAX stungulyfsstofn og leysir, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi)

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml):

Hlaupabóluveiru* Oka/Merck stofn (lifandi, veikluð) ≥ 1.350 PFU**

* Framleidd í mannadiploid frumum (MRC-5)

** PFU = Plaque-forming units

Bóluefnið getur innihaldið snefilmagn af neomycini (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa.

Hvítt eða beinhvítt duft og tær, litlaus leysir á vökvaformi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VARIVAX er ætlað til bólusetningar gegn hlaupabólu frá 12 mánaða aldri (sjá kafla 4.2 og 5.1).

VARIVAX má gefa ungbörnum frá 9 mánaða aldri við sérstakar aðstæður t.d. til þess að fylgja staðbundinni bólusetningaráætlun eða uppkomu hlaupabólu (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.1).

VARIVAX má einnig gefa viðkvæmum einstaklingum sem hafa verið útsettir fyrir hlaupabólu. Bólusetning innan þriggja daga frá útsetningu getur komið í veg fyrir klínískt merkanlega sýkingu eða breytt gangi sýkingarinnar. Einnig eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til að bólusetning allt að 5 dögum eftir útsetningu geti breytt gangi sýkingarinnar (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Notkun VARIVAX á að vera samkvæmt opinberum tilmælum.

Börn yngri en 9 mánaða

VARIVAX á ekki að gefa börnum yngri en 9 mánaða.

Einstaklingar frá 9 mánaða aldri

Gefa á tvo skammta af VARIVAX til þess að tryggja hámarksvörn gegn hlaupabólu (sjá kafla 5.1).

- Börn 9 til 12 mánaða
Þegar bólusetning hefst hjá 9 til 12 mánaða börnum er nauðsynlegt að gefa annan skammt og hann á að gefa eftir lágmarkshlé sem er 3 mánuðir (sjá kafla 5.1).
- Börn 12 mánaða til 12 ára
Hjá börnum 12 mánaða til 12 ára verður a.m.k. að líða einn mánuður á milli fyrsta og annars skammts (sjá kafla 5.1).

Athugið: opinber tilmæli geta verið breytileg með tilliti til nauðsynjar á einum eða tveimur skömmtum og tímalengdar á milli skammta af bóluefni gegn hlaupabólu.

Börn 12 mánaða til 12 ára með einkennalaus HIV sýkingu [CDC flokkur 1] með aldurstengt CD4+ T-eitilfrumnahlutfall $\geq 25\%$ eiga að fá tvo skammta sem gefnir eru með 12 vikna millibili.

- Einstaklingar 13 ára og eldri
Einstaklingar 13 ára og eldri eiga að fá tvo skammta með 4-8 vikna millibili. Ef meira en 8 vikur líða á milli skammta á að gefa seinni skammtinn eins fljótt og hægt er (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar liggja fyrir um vörn í allt að 9 ár eftir bólusetningu (sjá kafla 5.1). Þó hefur þörf fyrir örvunarskammta ekki enn verið ákvörðuð.

Ef til stendur að gefa VARIVAX sermineikvæðum einstaklingum áður en að fyrirhuguðu tímabili ónæmisbælingar kemur eða hugsanlegrar ónæmisbælingar um ókomna tíð (t.d. hjá þeim sem bíða líffæraígræðslu og í sjúkdómshléi hjá þeim sem eru með illkynja sjúkdóm) þarf við tímasetningu bólusetningarinnar að reikna með tímabilinu í kjölfar seinni skammtsins þar til hægt er gera ráð fyrir hámarksvörn (sjá kafla 4.3, 4.4, og 5.1).

Engar upplýsingar liggja fyrir um vörn eða ónæmissvörun við VARIVAX hjá sermineikvæðum einstaklingum eldri en 65 ára.

Lyfjagjöf

Bóluefnið á að gefa með inndælingu í vöðva eða undir húð.

Ákjósanlegir staðir til inndælingar eru hliðlægt á framanverðu læri hjá yngri börnum og axlarvöðvasvæði hjá eldri börnum, unglingum og fullorðnum.

Bóluefnið á að gefa undir húð hjá sjúklingum með blóðflagnafæð eða storkuraskanir.

EKKI GEFA MEÐ INNDÆLINGU Í BLÁÆÐ.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er handleikið eða gefið, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir einhverju bóluefni gegn hlaupabólu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða neomycini (sem getur verið til staðar í snefilmagni, sjá kafla 2 og 4.4).
- Blóðmein, hvítblæði, hvers konar eitlakraðamein eða aðrir illkynja æxlissjúkdómar sem hafa áhrif á blóð og eitla.
- Ónæmisbælandi meðferð (þ. á m. stórir skammtar barkstera) (sjá kafla 4.8).
- Verulegur vessa- eða frumubundinn (frumkominn eða áunninn) ónæmisbrestur t.d. alvarlegur samsettur ónæmisbrestur, gammaglóbúlínskortur og alnæmi eða HIV sýking með einkennum eða aldurstengt CD4+ T-eitilfrumnahlutfall hjá börnum yngri en 12 mánaða: CD4+ $< 25\%$; börn 12-35 mánaða: CD4+ $< 20\%$; börn 36-59 mánaða: CD4+ $< 15\%$ (sjá kafla 4.4 og 4.8).
- Fjölskyldusaga um meðfæddan eða arfbundinn ónæmisbrest nema sýnt hafi verið fram á ónæmingargetu hjá þeim sem á að bólusetja.
- Virkir ómeðhöndlaðir berklar.
- Öll veikindi þar sem hiti $> 38,5^{\circ}\text{C}$ þó er vægur hiti einn og sér ekki frábending fyrir bólusetningu.

- Meðganga. Enn fremur á að forðast þungun í 1 mánuð eftir bólusetningu (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eins og við á um öll bóluefni til inndælingar á viðeigandi læknishjálpi og eftirlit ávallt að vera aðgengilegt ef sjaldgæf bráðafnæmisviðbrögð eiga sér stað í kjölfar bólusetningar.

Eins og við á um öll bóluefni eru ofnæmisviðbrögð hugsanleg. Ekki aðeins vegna virka hlutans heldur einnig fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða neomycini (sem getur verið til staðar sem leifar í snefilmagni, sjá kafla 2 og 4.3).

Eins og við á um önnur bóluefni veitir VARIVAX ekki öllum algjöra vörn gegn hlaupabólu. Í klínískum rannsóknum var eingöngu gert mat á verkun frá 6. viku eftir stakan skammt hjá heilbrigðum börnum allt að 12 ára eða 6 vikum eftir seinni skammtinn hjá eldri einstaklingum (sjá kafla 5.1).

Íhuga má bólusetningu hjá sjúklingum með ákveðnar tegundir ónæmisbrests þegar ávinningur vegur þyngra en áhætta (t.d. hjá þeim sem eru með HIV án einkenna, skort á undirflokkum IgG, meðfædda dauðkyrningafæð, ættgengt hnúðager og sjúkdóma með komplementskortni).

Ónæmisbældir sjúklingar án frábendinga fyrir þessari bólusetningu (sjá kafla 4.3) svara hugsanlega ekki eins vel og þeir sem eru með heilbriggt ónæmiskerfi og því geta sumir þessara sjúklinga fengið hlaupabólu ef þeir komast í snertingu við hana, þrátt fyrir viðeigandi bólusetningu. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til teikna um hlaupabólu.

Þeir sem hafa verið bólusettir eiga að forðast notkun salicílyata í 6 vikur eftir bólusetningu (sjá kafla 4.5).

Smit

Smit hlaupabólu-bóluefnisveiru ((Oka/Merck stofn) sem veldur hlaupabólusýkingu, þ.m.t. dreifðum sjúkdómi) getur í mjög sjaldgæfum tilvikum orðið á milli þeirra sem eru bólusettir (sem geta fengið hlaupabólulík útbrot eða engin útbrot) og þeirra sem eru næmir fyrir hlaupabólu þ.m.t. heilbrigðir einstaklingar og einstaklingar í áhættuhópum (sjá kafla 4.8).

Því eiga þeir sem fá bólusetningu að reyna eins og hægt er að forðast náið samneyti við þá sem eru næmir og í mikilli áhættu í allt að 6 vikur eftir bólusetningu.

Þegar umgengni við einstaklinga í mikilli áhættu er óhjákvæmileg á áður en að bólusetningu kemur að vega hættu á smiti úr bóluefninu á móti hættu á að smitast af og smita aðra af hlaupabólu af villigerð (sjá kafla 4.8).

Næmir einstaklingar í mikilli áhættu eru m.a.:

- Ónæmisbældir einstaklingar (sjá kafla 4.3)
- Þungaðar konur án staðfestrar sögu um að hafa fengið hlaupabólu eða ef rannsóknarniðurstöður fyrri sýkingar liggja ekki fyrir
- Nýburar mæðra án staðfestrar sögu um að hafa fengið hlaupabólu eða ef rannsóknarniðurstöður fyrri sýkingar liggja ekki fyrir.

Heilabólga

Tilkynnt hefur verið um heilabólgu við notkun á lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu eftir markaðssetningu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá sjúklingum sem voru ónæmisbældir (sjá kafla 4.3). Leiðbeina skal þeim sem fá bólusetningu/foreldrum um að leita strax lækni-aðstoðar ef þeir/barn þeirra finnur fyrir einkennum eftir bólusetninguna sem benda til heilabólgu svo sem meðvitundarleysi eða minnkuð meðvitund, krampar eða slingur ásamt hita og höfuðverk.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

VARIVAX má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu. Önnur bóluefni til inndælingar eða önnur lyf skal gefa sem aðskildar inndælingar og á að gefa á mismunandi staði á líkamanum.

Gjöf samhliða öðrum bóluefnum

VARIVAX hefur verið gefið smábörnum á sama tíma en á mismunandi stungustaði og samsett bóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum, samtengt bóluefni gegn *Haemophilus influenzae* af gerð b, lifrabólgu B bóluefni, barnaveiki/stífkrampi/heilfrumu kíghóstabóluefni og lömunarveikibóluefni til inntöku. Ekkert benti til að klínískur munur sem skiptir máli væri á ónæmissvörun við þessum mótefnavökum við samhliða gjöf með VARIVAX. Ef bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) er ekki gefið samhliða lifandi bóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum á að athuga 1 mánaða hlé á milli þessara tveggja bólusetninga með lifandi bóluefni.

VARIVAX má gefa samhliða samtengdu bóluefni gegn pneumókokkum á mismunandi stungustaði.

Gjöf VARIVAX samhliða fjörgildu, fimmgildu eða sexgildu bóluefni (barnaveiki, stífkrampi og frumulaust kíghóstabóluefni [DTaP]) hefur ekki verið metin.

Fresta á bólusetningu í a.m.k. 5 mánuði eftir blóð- eða blóðvökvagjöf eða gjöf venjulegs manna ónæmisglóbúlíns eða hlaupabóluristil-ónæmisglóbúlíns (VZIG).

Gjöf blóðafurða sem innihalda mótefni gegn hlaupabólu-ristilveiru þ. á m. VZIG eða annarra ónæmisglóbúlína innan 1 mánaðar frá gjöf VARIVAX getur dregið úr ónæmissvörun við bóluefninu og þannig dregið úr vörn. Þess vegna á að forðast gjöf þessara efna í 1 mánuð eftir VARIVAX nema ef hún er talin nauðsynleg.

Forðast á notkun salicílyta í 6 vikur eftir bólusetningu með VARIVAX vegna þess að greint hefur verið frá Reyes-heilkenni eftir notkun salicílyta hjá sjúklingum með sýkingu af völdum hlaupabóluveiru af villigerð (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Æxlunarrannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar með VARIVAX. VARIVAX hefur ekki verið metið með tilliti til skertrar frjósemi.

Meðganga

Ekki á að bólusetja konur á meðgöngu með VARIVAX.

Rannsóknir með VARIVAX hafa ekki verið gerðar á meðgöngu.

Skaðleg áhrif á fóstur hafa þó ekki verið staðfest þegar bóluefni gegn hlaupabólu hefur verið gefið á meðgöngu. Ekki er þekkt hvort VARIVAX geti hafi skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið á meðgöngu eða hvort það hafi áhrif á æxlun.

Forðast á þungun í 1 mánuð eftir bólusetningu. Ráðleggja á konum að fresta fyrirhugaðri þungun.

Brjóstagjöf

Fræðilega séð er hættu á að veiran smitist með bóluefninu frá móður til barns þess vegna er VARIVAX yfirleitt ekki ráðlagt hjá konum með barn á brjósti (sjá einnig kafla 4.4). Meta á einstaklingsbundið bólusetningu hjá konum sem hafa ekki fengið hlaupabólu eða sem vitað er að eru sermineikvæðar fyrir hlaupabólu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rannsóknir á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa ekki verið gerðar

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi bóluefnisins

Í klínískum rannsóknum var u.þ.b. 17.000 heilbrigðum einstaklingum á aldrinum ≥ 12 mánaða gefið bóluefni í lyfjaformum, sem eru stöðug eftir geymslu í frysti og kæli, gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) og var þeim fylgt eftir í allt að 42 daga eftir hvorn skammt. Ekki virtist vera aukin hættu á aukaverkunum við notkun VARIVAX hjá þeim sem voru sermijákvæðir. Öryggi bóluefnisins sem er stöðugt eftir geymslu í kæli var yfirleitt svipað og öryggi eldri lyfjaforma bóluefnisins.

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 956 heilbrigðum börnum 12 mánaða til 14 ára, þar af voru 914 þeirra næm fyrir hlaupabólu sem staðfest var með sermimælingu, voru einu aukaverkanirnar sem komu fram með marktækt meiri tíðni hjá þeim sem höfðu verið bólusettir en þeim sem fengu lyfleysu verkur (26,7% á móti 18,1%) og roði (5,7% á móti 2,4%) á stungustað og hlaupabólulík útbrot sem voru ekki á stungustað (2,2% á móti 0,2%).

Í klínískri rannsókn fengu 752 börn VARIVAX í vöðva eða undir húð. Almenn öryggi með tilliti til hvorrar íkomuleiðar fyrir sig var sambærilegt en þó voru viðbrögð á stungustað sjaldgæfari hjá þeim sem fengu inndælingu í vöðva (20,9%) samanborið við þá sem fengu inndælingu undir húð (34,3%).

Í rannsókn eftir markaðssetningu á bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) sem var gerð til þess að meta skammtíma öryggi (eftirfylgni í 30 eða 60 daga) hjá u.þ.b. 86.000 börnum 12 mánaða til 12 ára og hjá 3.600 einstaklingum 13 ára og eldri var ekki greint frá alvarlegum aukaverkunum sem tengdust bóluefninu.

b. Tafla með aukaverkunum

Klínískar rannsóknir

Í klínísku rannsóknunum þar sem orsakasamband var metið (5.185 einstaklingar) var greint frá eftirfarandi aukaverkunum sem tengdust bólusetningunni með tilliti til tímasetningar:

Aukaverkanir eru taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Heilbrigðir einstaklingar 12 mánaða til 12 ára (1 skammtur)

Aukaverkanir	Tíðni
<i>Blóð og eitlar</i>	
Eitlakvilli, eitlabólga, blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
<i>Taugakerfi</i>	
Höfuðverkur, svefnhöfgi	Sjaldgæfar
Sinnuleysi, uppnám, svefnsækni, óeðlilegt göngulag, hitakrampi, skjálfti	Mjög sjaldgæfar
<i>Augu</i>	

Tárubólga	Sjaldgæfar
Bráð tárubólga, tárarennisli, bjúgur í augnlokum, erting	Mjög sjaldgæfar
<i>Eyru og völundarhús</i>	
Eyrnaverkur	Mjög sjaldgæfar
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	
Hósti, nefstífla, þrengsli í öndunarfærum, nefrennsli	Sjaldgæfar
Ennis- og/eða kinnholubólga, hnerri, þrengsli í lungum, nefslímubólga, mäs, berkjubólga, öndunarfærasýking, lungnabólga	Mjög sjaldgæfar
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Lystarleysi	Sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	
Sýking í efri öndunarvegi	Algengar
Maga- og garnabólga, eyrnabólga, miðeyrnabólga, kokkbólga, hlaupabóla, veiruútpot, veirusýking	Sjaldgæfar
Sýking, flensulík veikindi	Mjög sjaldgæfar
<i>Meltingarfæri</i>	
Niðurgangur, uppköst	Sjaldgæfar
Kviðverkur, ógleði, blóðhægðir, munnsár	Mjög sjaldgæfar
<i>Húð og undirhúð</i>	
Útbrot, dröfnuörðuútbrot, hlaupabólulík útbrot (alhæft miðgildi 5 sár)	Algengar
Snertihúðbólga, húðroði, kláði, ofsakláði	Sjaldgæfar
Húðroði, blöðrur, ofnæmishúðbólga, ofsakláðalík útbrot, mar, húðbólga, lyfjaútpot, húðsýking	Mjög sjaldgæfar
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Stoðkerfisverkur, vöðvaverkur, stífleiki	Mjög sjaldgæfar
<i>Æðar</i>	
Utanæðablæðing	Mjög sjaldgæfar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Hiti	Mjög algengar
Roði á stungustað, útbrot, verkur/eymsli/særindi, þroti og hlaupabólulík útbrot (miðgildi á stungustað 2 sár)	Algengar
Þróttleysi/þreyta, flekkblæðing á stungustað, margúll, hersli, útbrot, lasleiki	Sjaldgæfar
Exem á stungustað, hnúðar, hiti, útbrot sem líkjast ofsakláða, mislitun, bólga, stífleiki, bjúgur/þroti, hitatilfinning, hiti við snertingu	Mjög sjaldgæfar
<i>Geðræn vandamál</i>	
Skapstyggð	Algengar
Grátur, svefnleysi, svefnvandamál	Sjaldgæfar

Heilbrigðir einstaklingar 12 mánaða til 12 ára (2 skammtar gefnir með ≥ 3 mánaða millibili)

Greint var frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum sem tengdust bólusetningunni með tilliti til tíma hjá börnum 12 mánaða til 12 ára sem fengu bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn): niðurgangi, hitaflögum, hita, liðbólgu eftir smit, uppköstum.

Tíðni altækra klínískra aukaverkana eftir seinni skammt af VARIVAX var yfirleitt svipuð eða minni en eftir fyrri skammtinn. Tíðni viðbragða á stungustað (aðallega roði og þroti) var hærri eftir seinni skammtinn (sjá kafla 5.1 fyrir lýsingu á rannsókn).

Heilbrigðir einstaklingar 13 ára og eldri (flestar fengu 2 skammta með 4 til 8 vikna millibili)

Orsakasamband var ekki metið hjá einstaklingum 13 ára og eldri fyrir utan alvarlegar aukaverkanir. Í klínísku rannsóknunum (1.648 þátttakendur) var þó greint frá eftirfarandi aukaverkunum sem tengdust bólusetningunni með tilliti til tíma:

Aukaverkanir	Tíðni
<i>Húð og undirhúð</i>	
Hlaupabólulík útbrot (alhæft miðgildi 5 sár)	Algengar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Hiti $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ í munni, roði á stungustað, særindi og þroti	Mjög algengar
Útbrot á stungustað, kláði og hlaupabólulík útbrot (miðgildi á stungustað 2 sár)	Algengar
Flekkblæðing á stungustað, margúll, hersli, dofi og hiti	Sjaldgæfar
Mislitun húðar (oflitun), stífleiki	Mjög sjaldgæfar

Eftirlit eftir markaðssetningu

Upplýsingar um eftirfarandi aukaverkanir bárust með aukaverkanatilkyningum við notkun á heimsvísu eftir markaðssetningu og tengjast VARIVAX með tilliti til tíma:

Aukaverkanir⁺
<i>Blóð og eitlar</i>
Vanmyndunarblóðleysi, blóðflagnafæð (þ. á m. sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)), eitlakvilli
<i>Taugakerfi</i>
Heilablóðfall, hitaflög og flög án hita, Guillain-Barré heilkenni, þverrofsmænubólga (transverse myelitis), Bells palsy lömun, hreyfiglöp*, svimi/sundl, náladofi, yfirlið
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>
Lungnabólga
<i>Húð og undirhúð</i>
Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroði, Henoch-Schönlein purpuri, bakteríu-fylgisýking í húð og mjúkvæfjum þ. á m. netjubólga
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>
Heilabólga [‡] , kokbólga, lungnabólga*, hlaupabóla (bóluefnisstofn), ristill [‡] , heilahimnubólga án sýkingar [‡]
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>
Skapstyggið
<i>Ónæmiskerfi</i>
Bráðafnæmi (þ. á m. bráðafnæmislost) og tengd fyrirbæri eins og ofsabjúgur, bjúgur í andliti og útlægur bjúgur, bráðafnæmi hjá einstaklingum með eða án sögu um ofnæmi
<i>Meltingarferi</i>
Ógleði, uppköst

⁺ Þar sem þeir sem tilkynntu um þessi tilvik gerðu það að eigin frumkvæði og eru hluti af þýði af óþekktri stærð er ekki alltaf hægt á áreiðanlegan hátt að meta tíðni þeirra eða staðfesta orsakatengsl við útsetningu fyrir bóluefninu. Þess vegna falla þessar aukaverkanir í flokkunina „tíðni ekki þekkt“.

* Þessar völdu aukaverkanir sem greint var frá með bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) eru einnig afleiðing hlaupabólu af villigerð. Ekkert bendir til aukinnar hættu á þessum aukaverkunum eftir bólusetningu miðað við sjúkdóm af villigerð í rannsóknum á virku eftirliti eftir markaðssetningu eða óvirku eftirliti við aukaverkanatilkyningar eftir markaðssetningu (sjá kafla 5.1).

[‡] Sjá kafla c.

Útbrot eftir bólusetningu þar sem Oka/Merck stofninn var einangraður voru yfirleitt væg (sjá kafla 5.1).

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Tilfelli ristils í klínískum rannsóknum

Í klínískum rannsóknum var greint frá 12 tilfellum ristils hjá 9.543 bólusettum börnum 12 mánaða til 12 ára meðan eftirfylgni stóð yfir í 84.414 persónu-ár. Þetta leiddi til minnst 14 reiknaðra tilfella fyrir hver 100.000 persónu-ár samanborið við 77 tilfelli fyrir hver 100.000 persónu-ár eftir hlaupabólusýkingu af villigerð. Hjá 1.652 bólusettum einstaklingum 13 ára og eldri var greint frá 2 tilfellum ristils. Öll 14 tilföll voru væg og ekki var greint frá neinum eftirmálum.

Í annarri klínískri rannsókn með 12 mánaða til 12 ára börnum var greint frá 2 tilfellum ristils hjá hópnum sem fékk einn skammt af bóluefninu og ekkert tilfelli kom fram hjá hópnum sem fékk tvo skammta. Fylgst var með þátttakendum í 10 ár eftir bólusetningu.

Upplýsingar frá virku eftirliti með börnum sem voru bólusett með bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) og fylgt eftir í 14 ár eftir bólusetningu sýndu ekki aukna tíðni ristils samanborið við hjá börnum sem höfðu áður á tímabili fyrir bólusetninguna fengið hlaupabólu af villigerð. Langtímaáhrif bóluefnis gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) á tíðni ristils er þó ekki þekkt sem stendur (sjá kafla 5.1).

Fylgikvillar sem tengjast hlaupabólu

Greint hefur verið frá fylgikvillum hlaupabólu eftir bóluefnisstofninn m.a. ristli og dreifðum sjúkdómum t.d. heilahimnubólgu án sýkingar og heilabólgu hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi og heilbriggt ónæmiskerfi. Í einstaka tilvikum hefur komið fyrir heilabólga sem endað hefur með dauðsfalli eftir bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu, sérstaklega hjá ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Smit

Samkvæmt stökum tilvikum sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins getur veira bóluefnisins mjög sjaldan smitað einstaklinga eftir samneyti við bólusettan einstakling sem getur valdið hlaupabólulíkum útbrotum (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun bóluefnis gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) og annarra bóluefna handa börnum

Þegar bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) var gefið samhliða bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum (M-M-R II) hjá börnum 12 til 23 mánaða var greint frá hita ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ í munni á degi 0 til 42 eftir bólusetningu) hjá 26-40% (sjá einnig kafla 4.5).

d. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með veiklað ónæmiskerfi (sjá kafla 4.3)

Eftir markaðssetningu lyfsins var greint frá sjónubólgu með drepi hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi.

Aldraðir

Reynsla úr klínískum rannsóknum hefur ekki gefið til kynna mun á öryggi hjá öldruðum (einstaklingar sem eru ≥ 65 ára) og þeim sem yngri eru.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá gjöf stærri skammts af bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) en ráðlagður er fyrir slysni (annaðhvort var stærri skammtur en ráðlagður gefinn með inndælingu, fleiri

en ein inndæling var gefin eða hlé á milli inndælinga var styttra en ráðlagt er). Í þessum tilfellum var greint frá eftirfarandi aukaverkunum: roða, særindum, bólgu og ertingu á stungustað, óþægindum frá meltingarfærum (t.d. blóðug uppköst, blóð í hægðum, maga- og garnabólga með uppköstum og niðurgangi), hósta og veirusýkingu. Ekkert þessara tilfella hafði langtíma afleiðingar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirubóluefni - bóluefni gegn hlaupabólu, ATC-flokkur: J07BK01

Mat á klínískri verkun

Verkun hjá börnum yngri en 12 mánaða

Klínísk verkun hefur ekki verið metin þegar bólusetning var gerð hjá börnum yngri en 12 mánaða.

Einskammta áætlun hjá heilbrigðum börnum 12 mánaða til 12 ára

Í sameinuðum klínískum rannsóknum þar sem notað var eldra lyfjaform bóluefnisins gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) í skömmtum á bilinu u.þ.b. 1.000 til 17.000 PFU fengu flestir þeirra sem fengu bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) og voru útsettir fyrir veiru af villigerð algjöra vörn gegn hlaupabólu eða fengu vægara tilbrigði sjúkdómsins.

Vörn bóluefnis gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) sem hófst 42 dögum eftir bólusetningu var einkum metin á þrjá mismunandi vegu:

- 1) í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 2 ár (N=956; verkun 95 til 100%; bóluefni með 17.430 PFU);
- 2) með mati á vörn við sjúkdóm eftir útsetningu á heimili með áhorfsrannsókn í 7 til 9 ár (N=259; verkun 81 til 88%; bóluefni með 1.000-9.000 PFU) og
- 3) með samanburði á tíðni hlaupabólu í 7 til 9 ár hjá bólusettum einstaklingum og eldri samanburðarupplýsingum frá 1972 til og með 1978 (N=5.404; verkun 83 til 94%; bóluefni með 1.000-9.000 PFU).

Í hóp með 9.202 börnum 12 mánaða til 12 ára sem höfðu fengið skammt af bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) komu í ljós 1.149 tilfelli sýkingar (komu fram meira en 6 vikum eftir bólusetningu) við eftirfylgni sem var í allt að 13 ár. Af þessum 1.149 tilfellum voru 20 (1,7%) flokkuð sem veruleg (fjöldi sára ≥ 300 , líkamshiti í munni $\geq 37,8^\circ\text{C}$). Samanborið við 36% tilfella flokkuð sem veruleg og komu fram eftir sýkingu með veiru af villigerð hjá óbólusettum í viðmiðunarahóp í eldri gögnum samsvara upplýsingarnar hér að ofan til 95% hlutfallslegrar minnkunar á verulegum tilfellum sem komu fram hjá þeim sem voru bólusettir og sýktust eftir bólusetningu.

Forvörn gegn hlaupabólu með bólusetningu allt að 3 dögum eftir útsetningu hefur verið rannsökuð í tveimur litlum samanburðarrannsóknum. Fyrri rannsóknin sýndi fram á að ekkert þeirra 17 barna sem voru útsett á heimili fengu hlaupabólu samanborið við 19 af 19 sem voru ekki bólusett. Í seinni samanburðarrannsókninni með lyfleysu á forvörn eftir útsetningu fékk eitt af 10 börnum í bólusetta hópnum og 12 af 13 í lyfleysuhópnum hlaupabólu. Í rannsókn á sjúkrahúsi án samanburðar fengu 148 sjúklingar, þar af 35 með veiklað ónæmiskerfi, bóluefni gegn hlaupabólu 1 til 3 dögum eftir útsetningu og fékk enginn þeirra hlaupabólu.

Birtar upplýsingar um forvörn gegn hlaupabólu 4 til 5 dögum eftir útsetningu eru takmarkaðar. Í tvíblindri rannsókn var 26 næmum systkinum á barnsaldri með virka hlaupabólu slembiraðað til að fá lyfleysu eða bóluefni gegn hlaupabólu. Í hópnum sem fékk bóluefnið gegn hlaupabólu fengu 4 af 13 börnum (30,8%) hlaupabólu þar af voru 3 börn bólusett á degi 4 til 5. Sjúkdómurinn var þó vægur (1, 2 og 50 sár). Aftur á móti fengu 12 af 13 börnum (92,3%) í lyfleysuhópnum dæmigerða hlaupabólu

(60 til 600 sár). Þannig að bólusetning 4 til 5 dögum eftir útsetningu fyrir hlaupabólu getur breytt ferli hvaða afleiddra tilfella hlaupabólu sem er.

Tveggja skammta áætlun hjá heilbrigðum börnum 12 mánaða til 12 ára

Í rannsókn með samanburði á 1 skammti (N=1.114) og 2 skömmum (N=1.102) gefnum með 3 mánaða millibili var áætluð verkun með tilliti til allra alvarleikastiga hlaupabólu á 10 ára skoðunartímabili 94% fyrir 1 skammt og 98% fyrir 2 skammta ($p<0,001$). Samanlögð tíðni hlaupabólu á 10 ára skoðunartímabili var 7,5% eftir 1 skammt og 2,2% eftir 2 skammta. Flest hlaupabólutilföll sem greint var frá hjá þeim sem fengu 1 skammt eða 2 skammta voru væg.

Tveggja skammta áætlun hjá heilbrigðum einstaklingum 13 ára og eldri

Vörn eftir tvo skammta sem gefnir voru með 4 eða 8 vikna millibili hjá einstaklingum 13 ára eða eldri var metin samkvæmt útsetningu á heimilinu í 6 til 7 ár eftir bólusetningu. Hlutfall klínískrar verkunar var u.þ.b. 80 til 100%.

Mótefnamyndun bóluefnis gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn)

Einskammts áætlun hjá börnum 12 mánaða til 12 ára

Klínískar rannsóknir hafa staðfest að mótefnamyndun eftir notkun lyfjaformsins sem er stöðugt eftir geymslu í kæli er svipuð og fyrir eldri lyfjaform sem voru metnar með tilliti til verkunar.

Sýnt hefur verið fram á að títir ≥ 5 gpELISA einingar/ml (gpELISA er afar næm greiningaraðferð sem er ekki aðgengileg á almennum markaði) 6 vikum eftir bólusetningu sé nokkurn veginn í samræmi við klíníska vörn. Þó er ekki vitað hvort títir sem er $\geq 0,6$ gpELISA einingar/ml sé í samræmi við langtíma vörn.

Vessaónæmissvörun hjá börnum 12 mánaða til 12 ára

Mótefnavending (samkvæmt lokun greiningar (cut-off) sem samsvarar venjulega $\geq 0,6$ gpELISA einingum/ml) kom fram hjá 98% af 9.610 næmum börnum 12 mánaða til 12 ára sem fengu skammta á bilinu 1.000 til 50.000 PFU. Hlaupabólumótefnatítir ≥ 5 gpELISA einingar/ml kom fram hjá u.þ.b. 83% þessara barna.

Hjá börnum 12 til 23 mánaða framkallaði gjöf VARIVAX eftir geymslu í kæli (8.000 PFU/skammti eða 25.000 PFU/skammti) hlaupabólumótefnatítir ≥ 5 gpELISA einingar/ml 6 vikum eftir bólusetningu hjá 93% þeirra sem voru bólusett.

Vessaónæmissvörun hjá einstaklingum 13 ára og eldri

Hjá 934 einstaklingum 13 ára og eldri sýndu nokkrar klínískar rannsóknir með bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) í skömmum á bilinu u.þ.b. 900 til 17.000 PFU hlutfall mótefnavendingar (hlaupabólumótefnatítir $\geq 0,6$ gpELISA einingar/ml) eftir 1 skammt af bóluefni á bilinu 73 til 100%. Hlutfall þeirra sem voru með mótefnatítir ≥ 5 gpELISA einingar/ml var á bilinu 22 til 80%.

Eftir 2 skammta af bóluefni (601 einstaklingur) í skömmum á bilinu u.þ.b. 900 til 9.000 PFU var hlutfall mótefnavendingar á bilinu 97 til 100% og hlutfall þeirra sem voru með mótefnatítir ≥ 5 gpELISA einingar/ml var á bilinu 76 til 98%.

Engar upplýsingar liggja fyrir um ónæmissvörun við VARIVAX hjá einstaklingum sem eru sermineikvæðir með tilliti til hlaupabóluristilveiru (VZV, varicella-zoster virus) og ≥ 65 ára.

Vessaónæmi samkvæmt íkomuleið

Samanburðarrannsókn með 752 þátttakendum sem fengu VARIVAX í vöðva eða undir húð sýndi fram á svipað ónæmingargetu fyrir hvora íkomuleið.

Tveggja skammta áætlun hjá heilbrigðum börnum 12 mánaða til 12 ára

Í fjölsetra rannsókn fengu heilbrigð börn 12 mánaða til 12 ára annaðhvort 1 skammt af VARIVAX eða 2 skammta sem gefnir voru með 3 mánaða millibili. Niðurstöður mótefnamyndunar eru sýndar í eftirfarandi töflu.

	VARIVAX 1 skammta áætlun (N = 1.114)	VARIVAX 2 skammta áætlun (N = 1.102)	
	6 vikum eftir bólusetningu	6 vikum eftir skammt 1	6 vikum eftir skammt 2
Hlutfall mótefna- vendingar	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Hlutfall með VZV mótefnatíttra ≥ 5 gpELISA einingar/ml (hlutfall ónæmisvarnar)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Margfeldismeðaltalstítri (gpELISA einingar/ml)	12,0	12,8	141,5

Niðurstöður úr þessari rannsókn og öðrum rannsóknum þar sem annar skammtur af bóluefni var gefinn 3 til 6 árum eftir fyrri skammtinn sýndu fram á marktæka örvun VZV mótefnasvörunar með seinni skammtinum. Gildi VZV mótefna eftir 2 skammta sem gefnir voru með 3 til 6 ára millibili eru sambærileg gildunum sem komu fram þegar 2 skammtar voru gefni með 3 mánaða millibili. Hlutfall mótefnavendingar var u.þ.b. 100% eftir fyrri skammtinn og 100% eftir seinni skammtinn. Hlutfall ónæmisvarnar bóluefnisins (≥ 5 gpELISA einingar/ml) var u.þ.b. 85% eftir fyrri skammtinn og 100% eftir seinni skammtinn og margfeldismeðaltalstítri (GMT) jókst að meðaltali u.þ.b. 10-falt eftir seinni skammtinn (um öryggi sjá kafla 4.8).

Tveggja skammta áætlun hjá heilbrigðum börnum sem voru 9 til 12 mánaða við gjöf fyrri skammts
Klínísk rannsókn var gerð með samsettu bóluefni fyrir mislinga, hettusótt, rauða hunda og hlaupabólu (Oka/Merck) (MMRV) sem var gefið samkvæmt 2-skammta áætlun. Skammtarnir voru gefnir með 3 mánaða millibili 1.620 heilbrigðum börnum sem voru 9 til 12 mánaða við gjöf fyrri skammts.

Öryggi eftir skammt 1 og 2 var yfirleitt sambærilegt hjá öllum aldurshópum.

Allir í rannsókninni (bólusettir einstaklingar óháð upphafsmótefnatíttra) sem voru með 100% ónæmisvörn fengu annan skammt, óháð aldri við fyrri skammtinn.

Hlutfall ónæmisvarnar og margfeldismeðaltalstíttra fyrir hlaupabólu hjá öllum í rannsókninni er sýnt í eftirfarandi töflu.

	MMRV bóluefni Skammtur 1 við 9 mán. / Skammtur 2 við 12 mán. (N = 527)		MMRV bóluefni Skammtur 1 við 11 mán. / Skammtur 2 við 14 mán. (N = 480)		MMRV bóluefni Skammtur 1 við 12 mán. / Skammtur 2 við 15 mán. (N = 466)	
	6 vikum eftir skammt 1	6 vikum eftir skammt 2	6 vikum eftir skammt 1	6 vikum eftir skammt 2	6 vikum eftir skammt 1	6 vikum eftir skammt 2
Hlutfall ónæmisvarnar gegn hlaupabólu [95% CI] (títtri ≥ 5 gpELISA einingar/ml)	93,1% [90,6; 95,1]	100% [99,3; 100]	97,0% [95,1; 98,4]	100% [99,2; 100]	96,5% [94,4; 98,0]	100% [99,2; 100]
Margfeldismeðaltalstítri [95% CI] (gpELISA einingar/ ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Lengd ónæmissvörunar

Einskammta áætlun hjá börnum 12 mánaða til 12 ára

Í klínísku rannsóknunum með heilbrigðum börnum 12 mánaða til 12 ára sem var fylgt eftir í langan tíma eftir einskammta bólusetningu greindist mótefni gegn hlaupabólu (gpELISA $\geq 0,6$ einingar/ml) hjá 99,1% (3.092/3.120) 1 ári, 99,4% (1.382/1.391) 2 árum, 98,7% (1.032/1.046) 3 árum, 99,3% (997/1.004) 4 árum, 99,2% (727/733) 5 árum og 100% (432/432) 6 árum eftir bólusetningu.

Tveggja skammta áætlun hjá börnum 12 mánaða til 12 ára

Við eftirfylgni í meira en 9 ár var margfeldismeðaltalstítri og hlutfall barna með VZV mótefnatítur ≥ 5 gpELISA einingar/ml sem fengu 2 skammta hærra en hjá þeim sem fengu einn skammt við eftirfylgni fyrsta árið og sambærilegt allt eftirfylgnitímabilið. Samanlagt hlutfall með viðvarandi VZV mótefni hjá báðum hópunum var áfram mjög hátt eftir 9 ár (99,0% fyrir 1-skammta hópinn og 98,8% fyrir 2-skammta hópinn).

Einstaklingar 13 ára og eldri

Í klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum 13 ára og eldri sem fengu 2 skammta af bóluefni greindist mótefni gegn hlaupabólu (gpELISA $\geq 0,6$ einingar/ml) hjá 97,9% (568/580) 1 ári, 97,1% (34/35) 2 árum, 100% (144/144) 3 árum, 97,0% (98/101) 4 árum, 97,5% (78/80) 5 árum og 100% (45/45) 6 árum eftir bólusetningu.

Örvun með tilliti til gilda mótefna kom fram hjá þeim sem voru bólusettir eftir útsetningu fyrir hlaupabólu af villigerð, sem gæti skýrt greinilegt langtíma viðvarandi mótefnagildi eftir bólusetningu í þessum rannsóknum. Lengd ónæmissvörunar eftir gjöf bóluefnis gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) án örvunar af villigerð er ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

Sýnt var fram á ónæmisminni með gjöf örvunarskammts bóluefnis gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) 4 til 6 árum eftir fyrstu bólusetningu hjá 419 einstaklingum sem voru 1 til 17 ára við fyrstu inndælinguna. Margfeldismeðaltalstítri fyrir örvunarskammtinn var 25,7 gpELISA einingar/ml og jókst í 143,6 gpELISA einingar/ml u.þ.b. 7-10 dögum eftir örvunarskammtinn.

Árangur af bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn)

Áhorfsrannsóknir með tilliti til langtímaárangurs með VARIVAX

Eftirlitsgögn úr tveimur áhorfs-árangursrannsóknum í Bandaríkjunum staðfestu að umfangsmikil hlaupabólubólusetning dregur úr hættu á á hlaupabólu um 90%. Ennfremur viðhélst þessi minnkaða hætta á hlaupabólu hjá almenningi í minnst 15 ár bæði hjá bólusettum og óbólusettum. Gögnin benda einnig til að bólusetning gegn hlaupabólu geti dregið úr hættu á ristli hjá þeim sem eru bólusettir.

Í fyrstu rannsókninni sem var langtíma framvirk hóparannsókn var u.þ.b. 7.600 börnum bólusettum árið 1995 gegn hlaupabólu þegar þau voru á öðru ári fylgt eftir á virkan hátt í 14 ár til þess að meta hlaupabólu- og ristiltílvik. Í lok rannsóknarinnar árið 2009 var vitað að 38% barnanna í rannsókninni hafði fengið annan skammt af bóluefni gegn hlaupabólu. Taka þarf til greina að árið 2006 voru tveir skammtar af bóluefni gegn hlaupabólu ráðlagðir í Bandaríkjunum. Allt eftirfylgnitímabilið var nýgengi hlaupabólu u.þ.b. 10-falt minna hjá þeim sem voru bólusettir en hjá börnum á sama aldri á tímabilinu fyrir bólusetningu (áætluð verkun bóluefnisins á rannsóknartímabilinu var á bilinu 73% til 90%). Færri tílvik ristils voru á eftirfylgnitímabilinu hjá þeim sem voru bólusettir en gert var ráð fyrir miðað við tíðni hjá börnum á sama aldri sem höfðu fengið hlaupabólu af villigerð á tímabilinu fyrir bólusetningu (hlutfallsleg áhætta = 0,61; 95% CI 0,43 - 0,89). Hlaupabólu- og ristiltílviki sem komu fram voru yfirleitt væg.

Í annarri langtíma eftirlitsrannsókn voru fimm þversniðskannanir á hlaupabólutíðni, hver um sig byggð á slembiúrtaki með u.þ.b. 8.000 börnum og unglingum 5 til 19 ára og stóðu yfir í 15 ár, frá 1995 (áður en bólusetningar hófust) til og með 2009. Niðurstöður sýndu smáminnkandi tíðni hlaupabólu alls 90% til 95% (u.þ.b. 10 til 20-falt) frá 1995 til 2009 hjá öllum aldurshópum bæði bólusettum og óbólusettum börnum og unglingum. Auk þess var u.þ.b. 90% minnkun (u.þ.b. 10-föld) sjúkrahúsinnlagna vegna hlaupabólu hjá öllum aldurshópum.

Samhliða gjöf

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði (rannsóknaráætlun V114-029) var 1.720 heilbrigðum ungbörnum slembiraðað til að fá Vaxneuvance (15-gilt PCV) eða 13-gilt PCV. Ungbörnin fengu einnig hefðbundin bóluefni handa börnum, þar á meðal VARIVAX sem var gefið samhliða samtengdu bóluefni gegn pneumókokkum við 12 til 15 mánaða aldur.

5.2 Lyfjahvörf

Ekki þarf að meta lyfjahvörf fyrir bóluefni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar forklínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar, en engir forklínískir þættir eru taldir hafa klíniska þýðingu með tilliti til öryggis fyrir utan það sem kemur fram í öðrum köflum í þessari samantekt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn:

Súkrósi

Gelatína, vatnsrofin

Þvagefni

Natríumklóríð

Mononatríum L-glútamát

Dinatríum fosfat, vatnsfrítt

Kalíum dihydrogen fosfat

Kalíumklóríð

Fyrir upplýsingar um leifar í snefilmagni. sjá kafla 2, 4.3 og 4.4.

Leysir:

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda bóluefninu saman við önnur lyf.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Eftir blöndun á að nota bóluefnið tafarlaust. Þó hefur verið sýnt fram á stöðugleika meðan á notkun stendur í 30 mínútur við +20°C til +25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas

Stofn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (butýlgúmmí) og smelluloki (ál).

Áfyllt sprautu

Leysir í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (brómó- eða chlorobutýl gúmmí) og gúmmihettu (styren-butadien gúmmí) án nálar.

Leysir í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (brómó- eða chlorobutýl gúmmí) og gúmmihettu (styren-butadien gúmmí) með 2 aðskildum nálum í þynnu

Pakkning með einum og tíu skömmtum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir blöndun inniheldur hettuglasið hvítt til beinhvítt duft og áfyllta sprautan inniheldur tæran, litlausan leysi á vökvaformi. Blandaða bóluefnið er tær, litlaus eða aðeins gulleitur vökvi.

Forðist snertingu við sóttreinsiefni.

Við blöndun bóluefnisins á eingöngu að nota leysinn sem fylgir með í áfylltri sprautu.

Mikilvægt er að nota nýja sæfða sprautu og nál fyrir hvern sjúkling til þess að koma í veg fyrir smit sýkingavalda á milli manna.

Ein nál er ætluð til notkunar við blöndun og önnur ný nál fyrir inndælingu.

Leiðbeiningar um blöndun bóluefnisins

Til að festa nálina á að komi henni tryggilega fyrir á enda sprautunnar og tryggja að hún sé föst með því að snúa.

Dælið öllu innihaldi áfylltu sprautunnar í hettuglasið sem inniheldur duftið (stofninn). Hristið varlega til þess að blanda vel.

Eftir blöndun á að skoða bóluefnið með tilliti til agna og/eða útlitslegra frávika. Ekki má nota bóluefnið ef það inniheldur agnir eða ef það er ekki tær, litlaus eða aðeins gulleitur vökvi eftir blöndun.

Mælt er með því að bóluefnið sé gefið strax eftir blöndun, til að það missi sem minnst af virkni sinni. Ef bóluefnið er ekki notað innan 30 mínútna á að farga því.

Blandaða bóluefnið má ekki frjósa.

Dragið allt innihald hettuglassins upp í sprautu, skiptið um nál og gefið bóluefnið með inndælingu undir húð eða í vöðva.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Merck Sharp og Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/061/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2019.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. september 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. desember 2025.