

25. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Varivax, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension**

**0. D.SP.NR.**

21864

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Varivax

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Vaccine mod skoldkopper (levende)

Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml):

Varicellavirus \*(Oka/Merck-stamme) (levende, svækket) ≥ 1350 PFU\*\*

\* Fremstillet i humane diploide celler (MRC-5)

\*\*PFU = Plaquedannende enheder

Denne vaccine kan indeholde spor af neomycin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Hvidt til offwhite pulver og klar, farveløs, flydende solvens.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Varivax er indiceret til vaccination imod varicella af personer på 12 måneder eller ældre (se pkt. 4.2 og 5.1).

Varivax kan gives til spædbørn fra 9-måneders alderen under særlige omstændigheder som for eksempel at tilpasse til et nationalt vaccinationsprogram eller i tilfælde af udbrud (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Varivax kan også gives til modtagelige personer som er blevet eksponeret for varicella. Vaccination inden 3 dage efter eksponering kan hindre klinisk synlig infektion eller modificere infektionens forløb. Desuden er der begrænsede data der indikerer at vaccination i op til 5 dage efter eksponering kan modificere infektionens forløb (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Varivax bør gives i overensstemmelse med officielle rekommandationer.

Børn under 9 måneder

Varivax bør ikke gives til børn under 9 måneder.

Børn fra 9-måneders alderen

Børn bør gives 2 doser Varivax for at sikre optimal beskyttelse mod varicella (se pkt. 5.1)

* Børn i alderen fra 9 til 12 måneder

I tilfælde, hvor vaccinationen indledes i alderen mellem 9 og 12 måneder, skal der gå mindst 3 måneder mellem den første og den anden dosis af Varivax (se pkt. 5.1)

* Børn i alderen fra 12 måneder til 12 år

Hos børn i alderen fra 12 måneder til 12 år skal der gå mindst en måned mellem den første og den anden dosis af Varivax (se pkt. 5.1).

*Bemærk: Gældende officielle retningslinjer kan variere for så vidt angår behovet for en eller to doser og intervallet mellem vaccinationer med varicella-indeholdende vacciner.*

Børn i alderen 12 måneder til 12 år med symptomfri hiv-infektion [CDC-klasse 1] med en aldersspecifik CD4+ T-lymfocyt procent ≥ 25 % skal gives to doser med 12 ugers mellemrum.

* Personer fra 13 år og ældre

Personer fra 13 år og ældre skal gives to doser med 4-8 ugers mellemrum. Hvis intervallet mellem doserne overstiger 8 uger, skal den anden dosis gives så hurtigt som muligt (se pkt. 5.1).

Der er tilgængelige data for beskyttende effekt i op til 9 år efter vaccination (se pkt. 5.1).

Behovet for booster vaccination er imidlertid endnu ikke fastsat.

Hvis Varivax skal gives til seronegative personer før en planlagt eller fremtidig immunsupprimerende behandling (f.eks. personer der venter på organtransplantation og personer i remission efter en malign sygdom), skal der tages hensyn til tidspunktet for vaccinationen, da der først kan forventes maksimal beskyttelse efter anden dosis (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Der er ingen data for beskyttende effekt eller immunrespons for Varivax anvendt til seronegative personer over 65 år.

Administration

Vaccinen skal injiceres intramuskulært (i.m.) eller subkutant (s.c.).

Det foretrukne injektionssted er det anterolaterale område af låret på små børn og deltoidområdet på større børn, unge og voksne.

Vaccinen skal injiceres subkutant i tilfælde af patienter med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser.

**MÅ IKKE INJICERES INTRAVENØST.**

Forholdsregler, der skal træffes, før vaccinen håndteres eller injiceres: Se pkt. 6.6

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed overfor varicellavaccine, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for neomycin (som kan være til stede som et reststof, se pkt. 2 og 4.4).
* Bloddyskrasi, leukæmi, lymfomer af enhver type eller andre maligne neoplasmer som påvirker blod- og lymfesystemet.
* Personer, som gennemgår immunsuppressiv behandling (inklusive høje doser kortikosteroider) (se pkt. 4.8).
* Alvorlig humoral eller cellulær (primær eller erhvervet) immundefekt, f.eks. alvorlig kombineret immundefekt, agammaglobulinæmi, aids, symptomgivende hiv-infektion eller en aldersspecifik CD4+ T-lymfocytprocent hos børn under 12 måneder: CD4+ <25 %; hos børn i alderen 12-35 måneder: CD4+ <20 %; hos børn i alderen 36-59 måneder: CD4+ <15 % (se pkt. 4.4 og 4.8).
* Personer, hvor der i familien er medfødt eller arvelig immundefekt, medmindre det kan påvises, at den potentielle modtager af vaccinen har et fungerende immunforsvar.
* Aktiv, ubehandlet tuberkulose.
* Sygdom med feber >38,5 °C; lavere feber i sig selv er ikke en kontraindikation for vaccination.
* Graviditet. Endvidere skal graviditet undgås 1 måned efter vaccination (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Som ved alle injektionsvacciner skal egnet medicinsk behandling og overvågning være let tilgængelig i tilfælde af sjældne anafylaktiske reaktioner efter administration af vaccinen.

Som med andre vacciner er der risiko for overfølsomhedsreaktioner ikke kun over for det aktive stof, men også over for et eller flere af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1, eller neomycin (som kan være til stede som et reststof) (se pkt. 2 og 4.3).

Som med andre vacciner giver Varivax ikke alle personer fuldstændig beskyttelse mod naturligt erhvervet varicella. Kliniske studier har kun vist beskyttende effekt begyndende 6 uger efter den første dosis hos raske personer op til 12 år eller 6 uger efter den anden dosis hos ældre personer (se pkt. 5.1).

Vaccination kan overvejes hos personer med udvalgte immundefekter, hvor fordelene vægtes højere end risici (f.eks. symptomfrie hiv-patienter og personer med IgG- subklassedefekt, medfødt neutropeni, kronisk granulomatøs sygdom eller personer med komplementfaktormangel).

Immunkompromitterede personer, som ikke er kontraindiceret for denne vaccine (se pkt. 4.3), vil muligvis ikke respondere lige så godt som immunkompetente personer og kan således ved kontakt få skoldkopper på trods af korrekt vaccination. Disse personer skal overvåges nøje for symptomer på skoldkopper.

Vaccinerede personer, bør undgå salicylsyrepræparater i 6 uger efter vaccination (se pkt. 4.5).

Smitteoverførsel

Overførsel af varicella vaccinevirus (Oka/Merck-stamme), der medfører varicellainfektion, herunder dissemineret sygdom, kan i sjældne tilfælde ske mellem vaccinerede personer (uanset om de udvikler et varicella-lignende udslæt eller ej) og personer, der er modtagelige overfor varicella, herunder raske personer samt personer i højrisikogruppen (se pkt. 4.8).

Derfor skal vaccinemodtagere så vidt muligt forsøge at undgå tæt kontakt med modtagelige personer i højrisikogruppen i op til 6 uger efter vaccinationen.

I situationer, hvor kontakt med personer i højrisikogruppen ikke kan undgås, skal den potentielle risiko for overførelse af vaccinevirus ved vaccinationen, nøje vejes op mod risikoen for at pådrage sig og overføre den naturlige varicellavirus (se pkt. 4.8).

Modtagelige personer i højrisikogruppen omfatter:

* Personer med immundefekt (se pkt. 4.3).
* Gravide kvinder, uden dokumenteret sygehistorie med skoldkopper eller laboratoriebekræftet tidligere infektion.
* Nyfødte af mødre, som ikke har en dokumenteret sygehistorie med skoldkopper eller laboratoriebekræftet tidligere infektion.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis og anses i det væsentlige for at være natriumfrit.

Kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis og anses i det væsentlige for at være kaliumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Varivax må ikke blandes med andre vacciner eller andre lægemidler i den samme sprøjte. Andre injektionsvacciner eller andre lægemidler skal gives som separate injektioner på andre steder af kroppen.

*Samtidig administration af andre vacciner*

Varivax har været givet til små børn på samme tid, men på andre injektionssteder, med en kombineret mæslinge-, fåresyge- og rubella-vaccine, *Haemophilus influenzae* type b konjugeret vaccine, hepatitis B vaccine, difteri/tetanus/helcelle kighoste vaccine og oral poliovirus vaccine. Der var ingen bevis på klinisk relevant forskel i immunresponset for antigener med samtidig injektion med Varivax. Hvis varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) ikke gives samtidigt med mæslinge-, fåresyge- og rubella-vaccine, bør der gå en måned mellem injektion af de to levende virusvacciner.

Varivax kan gives samtidig med en konjugeret pneumokokvaccine på et separat injektionssted.

Samtidig injektion af Varivax og tetravalent, pentavalent og hexavalent (difteri, tetanus og acellulær kighoste [DTaP]) baserede vacciner er ikke undersøgt.

Vaccinationen skal udskydes i mindst 5 måneder efter blod- eller plasmatransfusioner eller efter administration af normalt humant immunglobulin eller varicella-zoster immunglobulin (VZIG).

Injektion af blodprodukter med antistoffer mod varicella zoster-virus, inklusive VZIG eller andre immunglobulin præparater sammen med en dosis Varivax indenfor 1 måned, kan reducere immunresponset for vaccinen og dermed reducere beskyttelsen. Anvendelse af disse produkter bør derfor undgås i 1 måned efter en dosis af Varivax, medmindre brugen heraf vejer tungere end fordelene ved vaccinationen.

Vaccinerede personer skal undgå brug af salicylater i 6 uger efter vaccination med Varivax, da der er rapporteret tilfælde af Reye's syndrom ved brug af salicylater ved naturlig varicellainfektion (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Gravide kvinder bør ikke vaccineres med Varivax.

Der er ikke gennemført studier med Varivax hos gravide kvinder.

Skadelige virkninger på fostret er dog ikke dokumenteret efter administration af skoldkoppevaccine til gravide kvinder. Det er ukendt, om Varivax kan medføre fosterskader ved administration til gravide kvinder, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen.

Graviditet skal undgås i 1 måned efter vaccination. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal rådes til at udsætte dette.

*Amning*

Som følge af den teoretiske risiko for overførelse af vaccinens virusstamme fra moder til barn bør Varivax generelt ikke anbefales til ammende (se også pkt. 4.4). Vaccination af eksponerede kvinder, der ikke tidligere har haft varicella eller som er seronegative over for varicellavirus, bør vurderes individuelt.

*Fertilitet*

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med Varivax. Varivax’s potentiale for at skade fertiliteten er ikke undersøgt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**a. Oversigt over sikkerhedsprofilen**

I kliniske studier er frosne og køleskabsstabile formuleringer af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) givet til ca. 17.000 raske personer ≥12 måneder. Forsøgspersonerne blev overvåget i op til 42 dage efter hver dosis. Der syntes ikke at være forhøjet risiko for bivirkninger ved brug af Varivax til seropositive personer. Sikkerhedsprofilen for den køleskabsstabile varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) var generelt lig med sikkerhedsprofilen for tidligere formuleringer af vaccinen.

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 956 raske personer på 12 måneder op til 14 år, hvoraf 914 var bekræftet som serologisk modtagelige for varicella, var de eneste bivirkninger, som optrådte med en væsentlig højere incidens hos vaccinemodtagere end hos placebomodtagere, smerter (26,7 % *versus* 18,1 %) og rødmen (5,7 % *versus* 2,4 %) ved injektionsstedet samt varicella-lignende udslæt uden for injektionsstedet (2,2 % *versus* 0,2 %).

752 børn fik i et klinisk studie Varivax intramuskulært (i.m.) eller subkutant (s.c.). Den generelle sikkerhedsprofil for begge administrationsveje blev sammenlignet, hvor forekomsten af reaktioner på administrationsstedet var mindre i i.m.-gruppen (20,9 %) sammenlignet med s.c.-gruppen (34,3 %).

Efter markedsføring er der udført et studie med varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) der evaluerede korttidssikkerheden (opfølgning efter 30 eller 60 dage) hos ca. 86.000 børn på 12 måneder og op til 12 år, samt med 3.600 personer på 13 år og ældre. Der blev ikke indberettet alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger.

**b. Tabeloversigt over bivirkninger**

Kliniske studier

I kliniske studier, hvor årsagssammenhængen mellem bivirkninger og vaccination blev vurderet (5.185 personer), blev følgende bivirkninger rapporteret:

Bivirkningernes hyppighed er angivet i henhold til følgende konventioner:

*Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100, <1/10), Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100), Sjælden (≥1/10.000, <1/1000)*

*Raske børn fra 12 måneder til 12 år (1 dosis)*

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| *Blod og lymfesystem* | |
| Lymfeknudesvulst, lymfekirtelbetændelse, trombocytopeni | Sjælden |
| *Nervesystem* | |
| Hovedpine, døsighed | Ikke almindelig |
| Apati, ophidselse, hypersomni, unormal gangart, feberkramper, tremor | Sjælden |
| *Øjne* | |
| Conjunctivitis | Ikke almindelig |
| Akut conjunctivitis, tåreflod, hævelser af øjenlåg, irritation | Sjælden |
| *Øre og labyrint* | |
| Smerter i øre | Sjælden |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | |
| Hoste, tilstoppet næse, respiratorisk kongestion, rhinorrhoea | Ikke almindelig |
| Bihulebetændelse, nysen, pulmonal kongestion, næsekatar, hiven efter vejret, bronkititis, respiratorisk infektion, lungebetændelse | Sjælden |
| *Metabolisme og ernæring* | |
| Anoreksi | Ikke almindelig |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | |
| Infektioner i de øvre åndedrætsorganer | Almindelig |
| Mavetarmkatar, ørebetændelse, mellemørebetændelse, pharyngitis, varicella, viralt eksantem, virusinfektion | Ikke almindelig |
| Infektion, influenza-lignende symptomer | Sjælden |
| *Mave-tarm-kanalen* | |
| Diarré, opkastning | Ikke almindelig |
| Mavesmerter, kvalme, hæmatokeksi, sår i munden | Sjælden |
| *Hud og subkutane væv* | |
| Udslæt, makulopapuløst udslæt, varicella-lignende udslæt (generelt gennemsnitligt 5 læsioner) | Almindelig |
| Kontakteksem, erytem, kløe, nældefeber | Ikke almindelig |
| Rødmen, små blærer, atopisk eksem, nældefeber-lignende udslæt, blå mærker, dermatitis, medicinudslæt, hudinfektion | Sjælden |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | |
| Muskuloskeletale smerter, myalgi, stivhed | Sjælden |
| *Vaskulære sygdomme* | |
| Blodudtrædning | Sjælden |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | |
| Feber | Meget almindelig |
| Erytem på injektionsstedet, udslæt, smerter/ømhed, hævelse og varicella-lignende udslæt (gennemsnitligt 2 læsioner på injektionsstedet) | Almindelig |
| Asteni/træthed, blodudtrædning ved injektionsstedet, hæmatom, induration, udslæt, utilpashed | Ikke almindelig |
| Eksem ved injektionsstedet, knudedannelse, varme, nældefeber-lignende udslæt, misfarvning, betændelse, stivhed, ødem/hævelse, varmefølelse, varm at røre | Sjælden |
| *Psykiske forstyrrelser* | |
| Irritabilitet | Almindelig |
| Gråd, insomni, søvnproblemer | Ikke almindelig |

*Raske personer fra 12 måneder til 12 år (2 doser med et mellemrum på ≥ 3 måneder)*

Følgende alvorlige bivirkninger er rapporteret hos børn fra 12 måneder op til 12 år, i tilknytning til vaccination med varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme): diarré, feberkrampe, feber, post-infektiøs arthritis, opkastning.

Hyppigheden af systemiske kliniske bivirkninger efter anden dosis af Varivax var generelt svarende til eller lavere end, hvad der blev observeret ved den første dosis. Hyppigheden af reaktioner på administrationsstedet (primært erytem og hævelse) var højere efter anden dosis (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af studiet).

*Raske personer fra 13 år og ældre (størstedelen fik 2 doser med 4 til 8 ugers mellemrum)*

Årsagssammenhæng er ikke vurderet for personer fra 13 år og ældre med undtagelse af alvorlige bivirkninger. I kliniske studier (1.648 personer) blev følgende bivirkninger tidsmæssigt sat i forbindelse med vaccinationen:

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| *Hud og subkutane væv* | |
| Varicella-lignende udslæt, (generaliseret, gennemsnitligt 5 læsioner) | Almindelig |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | |
| Feber ≥37,7 °C målt oralt;erytem på injektionsstedet, ømhed og hævelse | Meget almindelig |
| Udslæt ved injektionsstedet, kløe og varicella-lignende udslæt (gennemsnitligt 2 læsioner på injektionsstedet) | Almindelig |
| Blodudtrædning ved injektionsstedet, hæmatom, induration, følelsesløshed og varmefølelse | Ikke almindelig |
| Hyperpigmentering, stivhed | Sjælden |

## **Overvågning efter markedsføring**

Efter markedsføring er følgende bivirkninger spontant rapporteret i tilknytning til Varivax under global anvendelse:

|  |
| --- |
| **Bivirkninger** |
| *Blod og lymfesystem* |
| Aplastisk anæmi, trombocytopeni (herunder idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), lymfadenopati |
| *Nervesystemet* |
| Hjerneblødning, krampeanfald (med eller uden feber), Guillain Barrés syndrom, myelitis transversa, Bell's parese, ataksi\*, vertigo/svimmelhed, paræstesi, synkope |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| Pneumoni |
| *Hud og subkutane væv* |
| Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, Henoch-Schönleins purpura, sekundære bakterielle infektioner i hud og bløddele herunder cellulitis |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |
| Encephalitis\*‡, pharyngitis, pneumoni\*, varicella (vaccinestamme), herpes zoster\*‡, aseptisk meningitis‡ |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Irritabilitet |
| *Immunsystemet* |
| Anafylaksi (inklusive anafylaktisk chok) og relaterede fænomener som angioneurotisk ødem, ansigtsødem og perifert ødem; anafylaksi hos personer med og uden kendt allergi |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Kvalme, opkastning |

**+** Da disse bivirkninger blev indberettet frivilligt af en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at estimere en pålidelig hyppighed eller at etablere en årsagssammenhæng med vaccinen. Følgelig er hyppigheden af disse bivirkninger klassificeret som "ikke kendt".

\*Disse udvalgte bivirkninger, som er rapporteret med varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme), er også en følge af den naturligt forekommende varicellainfektion. Der er intet, der indikerer, at risikoen for disse bivirkninger forøges ved vaccination sammenlignet med den naturligt forekommende sygdom, set ud fra den aktive overvågning efter markedsføring eller den passive overvågning efter markedsføring (se pkt. 5.1).

‡Se afsnit c.

Udslæt efter vaccination, hvor Oka/Merck-stamme var isoleret, var generelt milde (se pkt. 5.1).

**c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Tilfælde med herpes zoster i kliniske studier

I kliniske studier med 9.543 vaccinerede børn fra 12 måneder op til 12 år er der indberettet 12 tilfælde af herpes zoster hen over en opfølgningsperiode på 84.414 personår. Dette resultat giver en beregnet forekomst på mindst 14 tilfælde pr. 100.000 personår, sammenlignet med 77 tilfælde pr. 100.000 personår som følge af den naturligt forekommende varicellainfektion. Hos 1.652 vaccinerede personer fra 13 år og ældre er der rapporteret 2 tilfælde af herpes zoster. Alle 14 tilfælde var milde og ingen følger blev rapporteret.

I et andet klinisk studie med børn i alderen fra 12 måneder til 12 år blev der indberettet 2 tilfælde af herpes zoster i gruppen, der fik en dosis af vaccinen, og ingen indberetninger i to-dosisgruppen. Forsøgspersonerne blev fulgt i 10 år efter vaccination.

Data fra aktiv overvågning af børn, der er blevet vaccineret med varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) og fulgt i 14 år efter vaccinationen, viser, at herpes zoster ikke forekommer hyppigere end hos børn, der har haft varicella af vildtypen i prævaccinationsperioden. På nuværende tidspunkt er den langsigtede effekt af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) på forekomsten af herpes zoster dog ukendt (se pkt. 5.1)

Komplikationer associeret med varicella

Der har været indberetninger om komplikationer med varicella forårsaget af vaccinestamme, herunder herpes zoster og dissemineret sygdom såsom aseptisk meningitis og encephalitis hos immunkompromitterede og immunkompetente personer.

#### Smittespredning

Baseret på rapporter om isolerede tilfælde fra overvågningen efter markedsføring kan vaccinevirus i sjældne tilfælde overføres til personer, som er i kontakt med vaccinerede personer, uanset om de har udviklet et varicella-lignende udslæt eller ej (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) med andre børnevacciner

Når varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) blev administreret samtidigt med mæslinge-, fåresyge- og rubellavaccine (M-M-R II) til børn på 12- 23 måneder, blev feber (≥38,9°C; målt oralt, fra dag 0 til 42 efter vaccination) rapporteret hos 26-40 % (se også pkt. 4.5).

**d. Anden særlig population**

Immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.3)

Efter markedsføring er der rapporteret nekrotiserende retinitis hos immunkompromitterede patienter.

Ældre

Kliniske studier har ikke vist forskel i sikkerhedsprofilen hos ældre (personer ≥65 år) og yngre personer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Utilsigtet administration med mere end den anbefalede dosis af varicella vaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) har været rapporteret (enten injektion med en større dosis end anbefalet, mere end én injektion givet, eller ved kortere interval mellem injektionerne end anbefalet). I disse tilfælde har følgende bivirkninger været rapporteret: rødme omkring injektionsstedet, ømhed, inflammation, irritation, gastrointestinale bivirkninger (f.eks. hæmatemese, fækal emesis, mave-tarmkatar med opkastning og diarré), hoste og virusinfektion. Ingen af disse tilfælde havde langvarige følger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Virusvaccine, varicella, ATC-kode: J07BK01.

*Evaluering af den kliniske effekt*

*Effekt hos børn under 12 måneder*

Den kliniske effekt er ikke evalueret efter vaccination før 12-måneders alderen.

*Enkeltdosisregime til raske børn fra 12 måneder op til 12 år*

I kombinerede, kliniske studier med tidligere formuleringer af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) i doser mellem ca. 1.000 og 17.000 PFU blev flertallet af personer, som fik varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme), og som blev eksponeret for den naturligt forekommende virus, enten fuldt ud beskyttet mod skoldkopper eller de udviklede en mildere form af sygdommen.

Især blev den beskyttende effekt af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) begyndende 42 dage efter vaccination vurderet på 3 forskellige måder:

1. ved et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie over 2 år (N=956, effektivitet 95 til 100 %, formulering indeholdende 17.430 PFU);
2. ved en vurdering af beskyttelse mod sygdom efter eksponering i hjemmet observeret over en periode på 7 til 9 år (N=259, effektivitet 81 til 88 %, formulering indeholdende 1000-9000 PFU);
3. ved en sammenligning af forekomst af skoldkopper over 7 til 9 år hos vaccinerede personer *versus* historiske data fra 1.972 til 1.978 (N=5.404, effektivitet på mellem 83 % og 94 %, formulering indeholdende 1.000-9.000 PFU).

I en gruppe på 9.202 børn fra 12 måneder op til 12 år, som havde fået en dosis varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme), blev der henover en opfølgningsperiode på op til 13 år observeret 1.149 tilfælde af infektion (erhvervet ca. 6 uger efter vaccinationen).

Ud af de 1.149 tilfælde blev 20 (1,7 %) klassificeret som alvorlige (antallet af vesikler ≥ 300, oralt målt kropstemperatur ≥ 37,8 °C). Ovennævnte data, sammenlignet med de 36 % alvorlige tilfælde, der blev observeret efter infektion med den naturligt forekommende virustype i ikke-vaccinerede personer i den historiske kontrol, svarer til et relativt fald på 95 % i andelen af alvorlige tilfælde, som blev observeret i de vaccinerede personer, der fik infektionen efter vaccination.

Forebyggelse af varicella ved vaccination givet efter op til 3 dages eksponering har været undersøgt i to små kliniske studier. Det første studie viste, at ingen af 17 børn udviklede varicella efter husstandseksponering sammenlignet med 19 ud af 19 ikke-vaccinerede. I et andet placebokontrolleret studie af forebyggelse efter eksponering, var der 1 barn ud af 10 børn i vaccinationsgruppen *versus* 12 børn ud af 13 børn i placebogruppen, der udviklede varicella. I et ikke kontrolleret studie i hospitalsmiljø fik 148 patienter, hvoraf 35 havde nedsat immunforsvar, 1 dosis af varicellavaccine 1 til 3 dage efter eksponering og ingen udviklede varicella.

Publicerede data vedrørende forebyggelse af varicella 4 til 5 dage efter eksponering er begrænsede. I et dobbeltblindet studie blev 26 modtagelige søskende til børn med aktivt varicella randomiseret til placebo eller varicellavaccine. I varicellagruppen udviklede 4 ud af 13 børn (30,8 %) varicella, hvoraf 3 børn var vaccineret på dag 4 til 5. Dog var sygdommen mild (1, 2, og 50 læsioner). Derimod udviklede 12 af 13 børn (92,3 %) i placebogruppen typisk varicella (60 til 600 læsioner). Således kan vaccination 4 til 5 dage efter eksponering af varicella modificere forløbet af efterfølgende tilfælde af varicella.

*To-dosisregime til raske børn fra 12 måneder op til 12 år*

I et studie, der sammenlignede en dosis (N=1.114) og to doser (N=1.102) givet med 3 måneders mellemrum, var den estimerede effekt imod alle sværhedsgrader af varicellasygdom i den 10-årige observationsperiode 94 % for en dosis og 98 % for to doser (p<0,001). Den akkumulerede forekomst af varicella over den 10-årige observations-periode var 7,5 % efter en dosis og 2,2 % efter 2 doser. De fleste tilfælde af varicella, som blev indberettet for modtagere af en dosis eller to doser, var milde.

*To-dosisregime til raske personer på 13 år og ældre*

Beskyttende effekt af 2 doser givet til personer fra 13 år eller ældre med 4 eller 8 uger mellemrum blev evalueret baseret på eksponering i husholdningen 6-7 år efter vaccination. Den kliniske effektivitet varierede fra ca. 80 % til 100 %.

*Immunogenicitet af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme)*

*Enkeltdosis regime til børn fra 12 måneder op til 12 år*

Kliniske studier har vist, at antistofferne i den køleskabsstabile formulering er lig med antistofferne i de tidligere formuleringer, hvor effekten har været vurderet.

Titer ≥0,5 gpELISA enheder/ml (gpELISA er et meget følsomt målesystem, der ikke fås i handlen) 6 uger efter vaccination, har vist at være et tilnærmet korrelat for klinisk beskyttelse. Det er imidlertid ikke kendt om en titer på ≥0,6 gpELISA-enheder/ml er et korrelat til langtidsbeskyttelse.

Humoral immunrespons hos børn fra 12 måneder til 12 år

Serokonvertering (baseret på analysens afskæringsværdi, der generelt svarer til ≥0,6 gpELISA enheder/ml) blev observeret i 98 % af de 9.610 modtagelige børn fra 12 måneder til 12 år, som fik doser på mellem 1.000 og 50.000 PFU. Varicellaantistoftitre på ≥5 gpELISA enheder/ml blev induceret hos ca. 83 % af disse børn.

Hos børn, fra 12 til 23 måneder, inducerede administrationen af nedkølet Varivax (8.000 PFU pr. dosis eller 25.000 PFU pr. dosis) varicellaantistoftitre på ≥5 gpELISA enheder/ml 6 uger efter vaccinationen i 93 % af de vaccinerede børn.

Humoral immunrespons hos personer fra 13 år og ældre

Hos 934 personer fra 13 år og ældre har adskillige kliniske studier vist, at varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) i doser fra ca. 900 til 17.000 PFU har en serokonverteringsrate (varicellaantistoftiter >0,6 gpELISA enheder/ml) efter 1 dosis af vaccinen fra 73 % til 100 %. Antallet af personer med antistoftitre ≥5 gpELISA enheder/ml varierer fra 22 til 80 %.

Efter 2 doser vaccine (601 personer) med dosisvariation fra ca. 900 til 9.000 PFU varierer serokonverteringsraten fra 97 til 100 % og antallet af personer med antistoftitre ≥5 gpELISA enheder/ml varierer fra 76 til 98 %.

Der findes ingen data for immunrespons for Varivax i varicella-zoster-virus (VZV)-seronegative personer ≥ 65 år.

Humoral immunitet i henhold til administrationsvej

I et sammenligningsstudie, hvor 752 personer fik Varivax enten intramuskulært eller subkutant demonstrerede begge administrationsveje en tilsvarende immunogenicitetsprofil.

*To-dosisregime til raske børn fra 12 måneder op til 12 år*

I et multicenterstudie fik raske børn i alderen fra 12 måneder til 12 år enten 1 dosis Varivax eller 2 doser givet med 3 måneders mellemrum. Resultaterne for immunogenicitet er vist i følgende skema.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Varivax  1-dosis regime  (N = 1.114) | Varivax  2-dosis regime  (N = 1.102) | |
|  | 6 uger efter vaccination | 6 uger efter 1. dosis | 6 uger efter 2. dosis |
| Serokonverteringsrate | 98,9 % (882/892) | 99,5 % (847/851) | 99,9 % (768/769) |
| Procentdel med VZV antistoftiter ≥5 gpELISA enheder/ml (serobeskyttelsesrate) | 84,9 % (757/892) | 87,3 % (743/851) | 99,5 % (765/769) |
| Geometriske middeltitre (gpELISA enheder/ml) | 12,0 | 12,8 | 141,5 |

Resultaterne fra dette studie og andre studier, hvor en anden vaccinedosis blev givet 3 til 6 år efter den indledende dosis, vidner om en signifikant forøgelse af VZV-antistofresponset med en anden dosis. VZV-antistofniveauer efter 2 doser givet med et mellemrum på 3 til 6 år er sammenlignelige med dem, der opnås, når de 2 doser gives med 3 måneders mellemrum. Serokonverteringsraterne var omtrent 100 % efter den første dosis og 100 % efter den anden dosis. Vaccinens serobeskyttelsesrater (≥5 gpELISA enheder/ml) var omtrent 85 % efter den første og 100 % efter den anden dosis, og den geometriske middeltiter (GMT) steg gennemsnitligt cirka 10 gange efter den anden dosis (vedr. sikkerhed se pkt. 4.8).

*To-dosisregime til raske børn i alderen 9 til 12 måneder på tidspunktet for den første dosis*

Der er udført et klinisk studie, hvor den kombinerede vaccine mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper (Oka/Merck-stamme) (MMRV-vaccine) blev administreret i et to-dosis-regime. Doserne blev givet med 3 måneders mellemrum til 1620 raske børn, der var 9 til 12 måneder gamle på tidspunktet for den første dosis.

Sikkerhedsprofilen efter dosis 1 og 2 var generelt sammenlignelig i alle alderskohorter.

I hele analysesættet (vaccinerede forsøgsdeltagere uanset deres antistoftiter ved baseline) blev der fremkaldt serobeskyttelsesrater på 100 % over for skoldkopper efter dosis 2, uanset den vaccineredes alder på tidspunktet for den første dosis.

Serobeskyttelsesraterne og de geometriske middeltitre (GMT) over for skoldkopper i det fulde analysesæt er angivet i følgende tabel.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | MMRV-vaccine  Dosis 1 ved 9 måneder/  Dosis 2 ved 12 måneder  (N=527) | | MMRV-vaccine  Dosis 1 ved11 måneder/  Dosis 2 ved 14 måneder  (N=480) | | MMRV-vaccine  Dosis 1 ved 12 måneder/  Dosis 2 ved 15 måneder  (N=466) | |
|  | 6 uger efter dosis 1 | 6 uger efter dosis 2 | 6 uger efter dosis 1 | 6 uger efter dosis 2 | 6 uger efter dosis 1 | 6 uger efter dosis 2 |
| Serobeskyttelsesrate over for skoldkopper [95 % konfidensinterval]  (titer ≥ 5 gpELISA enheder/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] |
| Geometriske middeltitre [95 % konfidensinterval] (gpELISA enheder/ml) | 12  [12; 13] | 321  [293; 352] | 15  [14; 15] | 411  [376; 450] | 15  [14; 15] | 481  [441; 526] |

**Varighed af immunrespons**

***Enkeltdosis regime til børn fra 12 måneder op til 12 år***

I de kliniske studier, hvor raske børn fra 12 måneder til 12 år har været fulgt lang tid efter enkeltdosisvaccination, var påviselige antistoffer (gpELISA ≥ 0,6 enheder/ml) til stede hos 99,1 % (3.092/3120) efter 1 år, 99,4 % (1.382/1391) efter 2 år, 98,7 % (1.032/1046) efter 3 år, 99,3 % (997/1004) efter 4 år, 99,2 % (727/733) efter 5 år og 100 % (432/432) efter 6 år efter vaccinationen.

***To-dosis regime til børn fra 12 måneder op til 12 år***

I løbet af 9 års opfølgning var GMT og den procentvise andel af forsøgspersoner med VZV-antistoftitre ≥5 gpELISA enheder/ml i 2-dosisgruppen højere end i 1-dosisgruppen i det første år af opfølgningen og sammenlignelige under resten af opfølgningsperioden. Den akkumulerede forekomst af VZV-antistofpersistens forblev i begge regimer meget høj ved år 9 (99,0 % for 1-dosisgruppen og 98,8 % for 2-dosisgruppen).

Personer fra 13 år og ældre

I kliniske studier med personer fra 13 år og ældre, som fik to doser vaccine, var påviselige antistoffer (gpELISA ≥ 0,6 enheder/ml) til stede hos 97,9 % (568/580) efter 1 år, 97,1 % (34/35) efter 2 år, 100 % (144/144) efter 3 år, 97,0 % (98/101) efter 4 år, 97,5 % (78/80) efter 5 år og 100 % (45/45) efter 6 år efter vaccinationen.

En øgning i antistofniveauet er observeret hos vaccinerede personer, efter de har været udsat for naturligt forekommende varicella, noget som kan forklare de tilsyneladende høje niveauer af antistoffer efter vaccination i disse studier. Varigheden af immunrespons mod varicella med varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) uden tilstedeværelse af den naturlig forekommende varicella er ukendt (se pkt. 4.2).

Immunitet blev demonstreret i 4-6 år efter den første vaccination ved administration af en booster med varicella vaccine (levende) (Oka/Merck-stamme) hos 419 personer, som var 1 til 17 år ved den første injektion. GMT før booster vaccination var 25,7 gpELISA enheder/ml og den steg til 143,6 gpELISA enheder/ml ca. 7-10 dage efter booster vaccinationen.

**Effekt af varicellavaccine (levende) (Oka/Merck-stamme)**

Observationsstudier af den langsigtede effekt af Varivax

Overvågningsdata fra to amerikanske observationsstudier af effekten bekræfter, at udbredt varicellavaccination nedsætter risikoen for varicella med ca. 90 %. Derudover blev den reducerede risiko for varicella fastholdt på populationsniveauet i mindst 15 år hos både vaccinerede og ikke-vaccinerede personer. Dataene tyder også på, at varicellavaccination kan reducere risikoen for herpes zoster hos vaccinerede personer.

I det første studie, et langsigtet, prospektivt kohortestudie, blev ca. 7.600 børn vaccineret med varicellavaccine i 1995 i deres andet leveår. De blev fulgt aktivt i 14 år for at vurdere forekomsten af varicella og herpes zoster. Ved forsøgets afslutning i 2009 havde 38 % af børnene fået en yderligere dosis varicellavaccine. Bemærk, at i 2006 blev det i USA anbefalet at give en ekstra dosis varicellavaccine. I hele opfølgningsperioden var forekomsten af varicella ca. 10 gange lavere blandt vaccinerede børn end blandt børn på samme alder i prævaccinationsperioden (vaccinens effektivitetsgrad blev i løbet af studieperioden anslået til at være mellem 73 % og 90 %). Hvad angår herpes zoster var der færre tilfælde af herpes zoster blandt varicellavaccinerede personer i opfølgnings­perioden end forventet på baggrund af hyppigheden blandt børn i samme alder med tidligere vildtype-varicella i prævaccinationsperioden (relativ risiko = 0,61, 95 % CI 0,43-0,89). Tilfælde af gennembrudsvaricella og herpes zoster var som regel milde.

I et andet langsigtet overvågningsstudie blev der udført 5 tværfaglige undersøgelser af forekomsten af varicella, hver især med et deltagerantal på ca. 8.000 tilfældigt udvalgte børn og unge i alderen 5 til 19 år. Studierne blev udført over 15 år fra 1995 (prævaccination) til og med 2009. Resultaterne viste et gradvist fald i forekomsten af varicella på samlet set 90 % til 95 % (ca. ti- til tyvefoldig reduktion) fra 1995 til 2009 i alle aldersgrupper, både hos vaccinerede og ikke-vaccinerede børn og unge. Derudover blev der set et fald på ca. 90 % (ca. tifoldig reduktion) i hospitalsindlæggelser på grund af varicella i alle aldersgrupper.

Samtidig administration

I et dobbeltblindet aktiv komparatorkontrolleret studie (Protokol V114-029) blev 1.720 raske spædbørn randomiseret til at få Vaxneuvance (en 15‑valent PCV) eller en 13‑valent PCV. Spædbørn i alderen 12‑15 måneder fik også standard børnevacciner, herunder Varivax, som blev administreret samtidig med en konjugeret pneumokokvaccine.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Evaluering af de farmakokinetiske egenskaber er ikke krævet for vacciner.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Traditionelle non-kliniske sikkerhedsstudier er ikke udført, da der ikke er nogen non-kliniske hensyn som anses relevante for klinisk sikkerhed ud over de data, der er inkluderet i de andre afsnit i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Pulver:*

Saccharose

Hydrolyseret gelatine

Urea

Natriumchlorid

L-mononatriumglutamat

Dinatriumphosphat, vandfri

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

For information om restmængder af sporstoffer, se pkt. 2, 4.3 og 4.4.

*Solvens:*

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Denne vaccine må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter opløsning skal vaccinen anvendes straks. Stabiliteten ved brug er imidlertid påvist i 30 minutter ved en temperatur på 20 °C - 25 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

***Må ikke nedfryses.***

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Hætteglas*

Pulver i et 3 ml hætteglas (Type I-glas) med prop (butylgummi) og forseglingslåg (aluminium).

*Fyldt injektionssprøjte*

Solvens i en 1 ml fyldt injektionssprøjte (Type I-glas), med gummiprop (bromo- eller chlorbutyl gummi) og låg (styrenbutadien gummi), uden kanyle.

Solvens i en 1 ml fyldt injektionssprøjte (Type I-glas) med gummiprop (bromo- eller chlorbutyl gummi) og låg (styrenbutadien gummi), med 2 separate kanyler.

Pakninger med 1 og 10 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Før rekonstitution indeholder hætteglasset et hvidt til off-white pulver, og den fyldte injektionssprøjte indeholder en klar, farveløs, flydende solvens. Den rekonstituerede vaccine er en klar, farveløs til lysegul væske.

Undgå kontakt med desinfektionsmidler.

Til rekonstitution af vaccinen anvendes kun den solvens, som allerede er i den fyldte sprøjte.

Det er vigtigt at anvende en separat steril injektionssprøjte og kanyle til hver enkelt patient for at undgå overførsel af smitte fra en person til en anden.

En kanyle skal anvendes til rekonstitution og en anden ny kanyle til injektion.

*Klargøring af vaccinen*

For at sætte kanylen på skal den skubbes fast på plads på spidsen af sprøjten og sikres ved at dreje den.

Sprøjt hele indholdet af den allerede fyldte sprøjte med vand til injektionsvæske ned i hætteglasset med vaccinepulveret. Ryst forsigtigt for at blande grundigt.

Den rekonstituerede vaccine skal undersøges visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller afvigelse i fysisk udseende. Vaccinen må ikke anvendes, hvis den indeholder partikler, eller hvis udseendet ikke fremstår som en klar farveløs til lysegul væske efter rekonstitution.

**Det anbefales, at vaccinen injiceres umiddelbart efter rekonstitution for at minimere tab af virkning. Kasser rekonstitueret vaccine, der ikke er anvendt inden for 30 minutter.**

**Den rekonstituerede vaccine må ikke nedfryses.**

Træk hele hætteglassets indhold op i en sprøjte, skift kanylen og injicer vaccinen subkutant eller intramuskulært.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2003 PC Haarlem

Holland

**Repræsentant**

MSD Danmark ApS

Havneholmen 25

1561 København V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

35000

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. oktober 2003

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. marts 2025