## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Varicella zoster-virus[1] Oka-stamme (levende, svekket) ikke mindre enn $10^{3,3}$ PFU[2]

[1] dyrket i humane diploide celler (MRC-5)
[2] plaque-forming units

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Denne vaksinen inneholder 6 mg sorbitol,, 331 mikrogram fenylalanin og 402 mikrogram prolin per dose (se pkt 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

Bruken av Varilrix bør være basert på offisielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonsskjema for Varilrix skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

*Friske personer*

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

*Andre pediatriske populasjoner*

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

*Byttbarhet*

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

Administrasjonsmåte

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

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

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

**4.3 Kontraindikasjoner**

Varilrix er kontraindisert hos pasienter med alvorlig humoral eller cellulær (primær eller ervervet) immunsvikt som (se også pkt. 4.4):
- har immunsvikttilstander med totalt antall lymfocytter mindre enn 1200/$mm^3$;
- det foreligger andre tegn på redusert cellulær immunitet (f.eks. pasienter med leukemi, lymfomer, bloddyskrasi, klinisk manifestert hiv-infeksjon);
- mottar eller nylig har mottatt immunsuppressiv behandling (inkludert høye doser av kortikosteroider). Varilrix er ikke kontraindisert hos personer som får topikal eller lavdose parenterale kortikosteroider (f.eks. for astmaprofylakse eller substitusjonsbehandling);
- alvorlig kombinert immunsvikt;
- agammaglobulinemi;
- aids eller symptomatisk hiv-infeksjon eller en aldersspesifikk CD4+ T-lymfocytt prosentandel hos barn under 12 måneder: CD4+ <25 %; barn mellom 12-35 måneder: CD4+ <20 %; barn mellom 36-59 måneder: CD4+ <15 %.

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

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

Graviditet skal unngås 1 måned etter vaksinering (se pkt. 4.6).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

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

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

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

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

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

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

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

Varilrix skal ikke injiseres intravaskulært eller intradermalt.

Overføring

Overføring av Oka varicella vaksinevirus til seronegative nærkontakter fra vaksinerte med hudlesjoner har forekommet i svært sjeldne tilfeller. Overføring av Oka varicella vaksinevirus fra en vaksinert uten hudlesjoner til en seronegativ nærkontakt kan ikke utelukkes. Sammenlignet med friske vaksinerte har leukemipasienter en større sannsynlighet for å utvikle papulovaskulært utslett (se også pkt. 4.8). Også i disse tilfellene var sykdomsforløpet hos nærkontakter mildt.
Vaksinerte personer bør, selv de som ikke får varicella-lignende utslett, forsøke å unngå kontakt, når det er mulig, med mottakelige personer med høy risiko ved varicellainfeksjon i opptil 6 uker etter vaksinasjon. Under omstendigheter der kontakt med mottakelige peroner med høy risiko ved varicellainfeksjongruppen er uunngåelig, bør den potensielle risikoen for overføring av varicella-vaksineviruset veies mot risikoen for smitte og overføring av villtype varicellavirus.
Personer med høy risiko ved varicellainfeksjon inkluderer:

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

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

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det foreligger kun en begrenset mengde data for Varilrix fra kliniske studier (+4 °C formulering) hos pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig varicella.
Vaksinering kan vurderes for pasienter med visse immunsvikttilstander hvor fordelene oppveier risikoene (f. eks. personer med asymptomatisk hiv, IgG-subklassemangel, kongenital neutropeni, kronisk granulomatøs sykdom og komplementmangel).
Immunkompromitterte pasienter som ikke har noen kontraindikasjon for denne vaksinen (se pkt. 4.3) kan respondere svakere enn immunkompetente personer, derfor kan noen av disse pasientene få varicella ved eksponering, til tross for riktig administrasjon av vaksinen. Disse pasientene bør observeres nøye for tegn på varicella.

På grunn av den potensielle risikoen for svekket vaksinerespons og/eller spredning av sykdom, skal det tas hensyn til tidsintervallet mellom vaksinering med Varilrix og immunsuppressiv behandling (se pkt. 4.3).

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

Encefalitt

Encefalitt har blitt rapportert ved bruk av levende, svekkede varicella-vaksiner etter markedsføring. Fatale utfall er sett i noen tilfeller, spesielt hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.3). Vaksinerte/foresatte bør instrueres til å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom de/deres barn etter vaksinering opplever symptomer som antyder encefalitt, som tap eller redusert nivå av bevissthet, kramper eller ataksi sammen med feber og hodepine.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Denne vaksinen inneholder 6 mg sorbitol per dose.
Denne vaksinen inneholder 331 mikrogram fenylalanin per dose. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU).
Den inneholder 402 mikrogram prolin per dose. Prolin kan være skadelig for pasienter med hyperprolinemi.

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

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

Samtidig bruk med andre vaksiner

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

Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid gis på forskjellige injeksjonssteder.

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*
Varilrix skal ikke gis samtidig med andre levende vaksiner. Inaktiverte vaksiner kan gis samtidig med Varilrix, forutsatt at ikke spesielle kontraindikasjoner foreligger. Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid administreres på forskjellige injeksjonssteder.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

Gravide skal ikke vaksineres med Varilrix.
Fosterskader har imidlertid ikke blitt dokumentert hos gravide som har mottatt varicellavaksine.

Fertile kvinner

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen data tilgjengelig.

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske studier

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

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

Bivirkningene som er rapportert er listet i henhold til følgende frekvens:
Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)
Svært sjeldne (≤1/10 000)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i fallende alvorlighetsgrad.

| **Systemorganklasse*** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Mindre vanlige | øvre luftveisinfeksjon, faryngitt |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Mindre vanlige | lymfadenopati |
| Psykiatriske lidelser | Mindre vanlige | irritabilitet |
| Nevrologiske sykdommer | Mindre vanlige | hodepine, søvnighet |
| Øyesykdommer | Sjeldne | konjunktivitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Mindre vanlige | hoste, rhinitt |
| Gastrointestinale sykdommer | Mindre vanlige | oppkast, kvalme |
| | Sjeldne | diaré, magesmerte |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige | utslett |

| | | |
|---|---|---|
| | Mindre vanlige | virusutslett, kløe |
| | Sjeldne | urtikaria |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Mindre vanlige | artralgi, myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | smerte, erytem |
| | Vanlige | pyreksi (oral/aksillær temperatur ≥ 37,5 °C eller rektal temperatur ≥ 38,0 °C) †, hevelse på injeksjonsstedet† |
| | Mindre vanlige | pyreksi (oral/aksillær temperatur > 39,0 °C eller rektal temperatur >39,5 °C), utmattelse, malaise |

***** I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi
† Hevelse på injeksjonsstedet og pyreksi ble rapportert svært vanlig i studier utført hos ungdom og voksne. Hevelse på injeksjonsstedet ble også rapportert som svært vanlig etter andre dose blant barn under 13 år.

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

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

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

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

Overvåking etter markedsføring

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

| **Systemorganklasse*** | **Bivirkninger** |
|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | herpes zoster |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | trombocytopeni |

| | |
|---|---|
| Forstyrrelser i immunsystemet | anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet |
| Nevrologiske sykdommer | encefalitt†, cerebrovaskulære hendelser, anfall, cerebelitt, cerebelittliknende symptomer (inkludert forbigående ustø gange og forbigående ataksi) |
| Karsykdommer | vaskulitt (inkludert Henoch Schønlein purpura og Kawasaki syndrom) |
| Hud- og underhudssykdommer | erythema multiforme |

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi
† se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Encefalitt er rapportert etter vaksinering med levende, svekkede varicella-vaksiner. Fatale utfall er sett i noen tilfeller, spesielt hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

### 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

*Effekt og effektivitet*

Effekten av GlaxoSmithKlines (GSKs) Oka varicellavaksine i å forhindre bekreftet varicellasykdom (Polymerase Chain Reaction (PCR) eller eksponert for varicellatilfelle) har blitt evaluert i en stor randomisert klinisk studie som ble utført i mange land, som inkluderte

GSKs kombinerte vaksine mot meslinger, kusma og rubella (Priorix) som aktiv kontroll. Studiet har blitt utført i Europa der ingen rutinemessig vaksinasjon mot varicella var implementert på det tidspunktet. Barn i alder 12-22 måneder fikk en dose Varilrix eller to doser av GSKs kombinerte vaksine mot meslinger, kusma, rubella og varicella (Priorix-Tetra) med 6 ukers mellomrom. Vaksineeffekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad og mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella observert etter en primær oppfølgingsperiode på 2 år (median varighet 3,2 år) og etter en utvidet oppfølgingsperiode på 6 år (median varighet 6,4 år) og 10 år (median varighet 9,8 år). Data er presentert i tabellen under.

| **Gruppe** | **Tid** | **Effekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad** | **Effekt mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella** |
|---|---|---|---|
| **GSKs monovalent varicella (Oka) vaksine** (Varilrix) **1 dose N = 2487** | År 2 | 65,4% (97,5% KI: 57,2;72,1) | 90,7% (97,5% KI: 85,9;93,9) |
| | År 6[(1)] | 67,0% (95% KI: 61,8;71,4) | 90,3% (95% KI: 86,9;92,8) |
| | År 10[(1)] | 67,2% (95% CI: 62,3; 71,5) | 89,5% (95% CI: 86,1; 92,1) |
| **GSKs kombinert vaksine mot meslinger, kusma, rubella og varicella (Oka) vaksine** (Priorix Tetra) **2 doser N = 2489** | År 2 | 94,9% (97,5% KI: 92,4;96,6) | 99,5% (97,5% KI: 97,5;99,9) |
| | År 6[(1)] | 95,0% (95% KI: 93,6;96,2) | 99,0% (95% KI: 97,7;99,6) |
| | År 10[(1)] | 95,4% (95% KI: 94,0; 96,4) | 99.1% (95% KI: 97,9; 99,6) |

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

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

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

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

*Post-eksponeringsprofylakse*

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

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

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

Immunrespons etter subkutan administrasjon

*Friske personer*

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

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

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

Immunrespons etter intramuskulær administrasjon

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Evaluering av farmakokinetiske egenskaper er ikke nødvendig for vaksiner.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

Pulver:
Aminosyrer (inneholder fenylalanin og prolin)
Laktose
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)

Væske:
Vann til injeksjonsvæsker.

### 6.2 Uforlikeligheter

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

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering skal vaksinen brukes så snart som mulig. Dersom dette ikke er mulig, må den oppbevares ved romtemperatur (25 °C) og brukes innen 90 minutter etter rekonstituering, eller oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) og brukes innen 8 timer etter rekonstituering.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 ° C – 8 ° C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Varilrix leveres som:
- Pulver til 1 dose i et hetteglass (type I-glass) med propp (butylgummi).
- Oppløsningsvæske til 1 dose i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp (butylgummi) og sprøytehette av gummi på spissen.

Sprøytehetten og stempelproppen i den ferdigfylte sprøyten samt proppen i hetteglasset er laget av syntetisk gummi.

Pakningsstørrelser på 1 eller 10; med 1 eller 2 separate kanyler eller uten kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

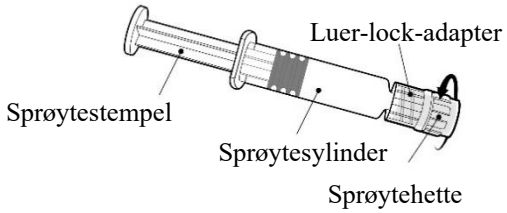
**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Oppløsningsvæsken og den rekonstituerte vaksinen skal inspiseres visuelt før rekonstituering eller administrering. På grunn av mindre variasjoner i pH kan den rekonstituerte vaksinen variere i farge fra klar fersken til rosa. Den **kan inneholde gjennomskinnelige produktrelaterte partikler**. Dette er normalt og svekker ikke effekten av vaksinen.

**Ikke administrer vaksinen dersom den har en annen farge eller inneholder andre partikler.**

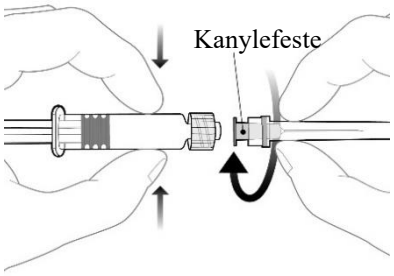
Vaksinen må rekonstitueres ved å tilsette hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske til hetteglasset som inneholder pulveret ved å bruke en egnet kanyle (21G til 25G).

For å feste kanylen til sprøyten, les bruksanvisningen nøye.




Hold sprøyten i sprøytesylinderen, ikke i sprøytestempelet eller i Luer-lock-adapteren (LLA).

Skru løs sprøytehetten ved å vri den mot klokken.




For å feste kanylen, koble kanylefestet forsiktig til LLA-en og drei en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låser seg.

Hold kanylen i samme akse som sprøyten. Dersom dette ikke gjøres, kan LLA-en bli deformert og begynne å lekke.

Dersom LLA-en løsner under montering av sprøyten, skal en ny vaksinedose (ny sprøyte og nytt hetteglass) brukes.

Rekonstituer vaksinen som beskrevet nedenfor.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sylinderen. Dersom dette skjer, skal vaksinen ikke administreres.

1. Tilsett oppløsningsvæsken til pulveret. Rist godt til pulveret er fullstendig oppløst i oppløsningsvæsken. Etter rekonstituering skal vaksinen brukes så snart som mulig.

2. Trekk opp hele innholdet i hetteglasset.

3. En ny kanyle skal brukes ved administrering av vaksinen. Skru løs kanylen fra sprøyten og fest injeksjonskanylen ved å gjenta trinnene ovenfor.

Kontakt med desinfeksjonsmidler skal unngås (se pkt 4.4).

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

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8265

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

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

## 10. OPPDATERINGSDATO

24.06.2026

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Varilrix pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Vaksine mot vannkopper (levende)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Varicella zoster-virus[1] Oka-stamme (levende, svekket) ikke mindre enn $10^{3,3}$ PFU[2]

[1] dyrket i humane diploide celler (MRC-5)
[2] plaque-forming units

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Denne vaksinen inneholder 6 mg sorbitol, 331 mikrogram fenylalanin og 402 mikrogram prolin per dose (se pkt 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

Bruken av Varilrix bør være basert på offisielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonsskjema for Varilrix skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

*Friske personer*

*Spedbarn i alderen fra 9 måneder til 11 måneder (inklusiv)*

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

*Andre pediatriske populasjoner*

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

*Byttbarhet*

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

Administrasjonsmåte

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

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

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

**4.3 Kontraindikasjoner**

Varilrix er kontraindisert hos pasienter med alvorlig humoral eller cellulær (primær eller ervervet) immunsvikt som (se også pkt. 4.4):
- har immunsvikttilstander med totalt antall lymfocytter mindre enn 1200/$mm^3$;
- det foreligger andre tegn på redusert cellulær immunitet (f.eks. pasienter med leukemi, lymfomer, bloddyskrasi, klinisk manifestert hiv-infeksjon);
- mottar eller nylig har mottatt immunsuppressiv behandling (inkludert høye doser av kortikosteroider). Varilrix er ikke kontraindisert hos personer som får topikal eller lavdose parenterale kortikosteroider (f.eks. for astmaprofylakse eller substitusjonsbehandling);
- alvorlig kombinert immunsvikt;
- agammaglobulinemi;
- aids eller symptomatisk hiv-infeksjon eller en aldersspesifikk CD4+ T-lymfocytt prosentandel hos barn under 12 måneder: CD4+ <25 %; barn mellom 12-35 måneder: CD4+ <20 %; barn mellom 36-59 måneder: CD4+ <15 %.

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

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

Graviditet skal unngås 1 måned etter vaksinering (se pkt. 4.6).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

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

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

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

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

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

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

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

Varilrix skal ikke injiseres intravaskulært eller intradermalt.

Overføring

Overføring av Oka varicella vaksinevirus til seronegative nærkontakter fra vaksinerte med hudlesjoner har forekommet i svært sjeldne tilfeller. Overføring av Oka varicella vaksinevirus fra en vaksinert uten hudlesjoner til en seronegativ nærkontakt kan ikke utelukkes. Sammenlignet med friske vaksinerte har leukemipasienter en større sannsynlighet for å utvikle papulovaskulært utslett (se også pkt. 4.8). Også i disse tilfellene var sykdomsforløpet hos nærkontakter mildt.
Vaksinerte personer bør, selv de som ikke får varicella-lignende utslett, forsøke å unngå kontakt, når det er mulig, med mottakelige personer med høy risiko ved varicellainfeksjon i opptil 6 uker etter vaksinasjon. Under omstendigheter der kontakt med mottakelige peroner med høy risiko ved varicellainfeksjongruppen er uunngåelig, bør den potensielle risikoen for

overføring av varicella-vaksineviruset veies mot risikoen for smitte og overføring av villtype varicellavirus.
Personer med høy risiko ved varicellainfeksjon inkluderer:
- immunsvekkede personer (se pkt. 4.3 og 4.4);
- gravide uten dokumentasjon på gjennomgått varicellainfeksjon (vannkopper) eller laboratoriebevis på tidligere infeksjon;
- nyfødte av mødre uten dokumentasjon på at de har hatt vannkopper eller laboratoriebevis på tidligere infeksjon.

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

Personer med høy risiko for alvorlig varicella

Det foreligger kun en begrenset mengde data for Varilrix fra kliniske studier (+4 °C formulering) hos pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig varicella.
Vaksinering kan vurderes for pasienter med visse immunsvikttilstander hvor fordelene oppveier risikoene (f. eks. personer med asymptomatisk hiv, IgG-subklassemangel, kongenital neutropeni, kronisk granulomatøs sykdom og komplementmangel).
Immunkompromitterte pasienter som ikke har noen kontraindikasjon for denne vaksinen (se pkt. 4.3) kan respondere svakere enn immunkompetente personer, derfor kan noen av disse pasientene få varicella ved eksponering, til tross for riktig administrasjon av vaksinen. Disse pasientene bør observeres nøye for tegn på varicella.

På grunn av den potensielle risikoen for svekket vaksinerespons og/eller spredning av sykdom, skal det tas hensyn til tidsintervallet mellom vaksinering med Varilrix og immunsuppressiv behandling (se pkt. 4.3).

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

Encefalitt

Encefalitt har blitt rapportert ved bruk av levende, svekkede varicella-vaksiner etter markedsføring. Fatale utfall er sett i noen tilfeller, spesielt hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.3). Vaksinerte/foresatte bør instrueres til å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom de/deres barn etter vaksinering opplever symptomer som antyder encefalitt, som tap eller redusert nivå av bevissthet, kramper eller ataksi sammen med feber og hodepine.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Denne vaksinen inneholder 6 mg sorbitol.
Denne vaksinen inneholder 331 mikrogram fenylalanin per dose. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU).
Denne vaksinen inneholder 402 mikrogram prolin. Prolin kan være skadelig for pasienter med hyperprolinemi.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eventuell tuberkulinprøve skal utføres før eller på samme tid som vaksinasjon, da det er rapportert at levende virusvaksiner kan føre til en midlertidig reduksjon av sensitiviteten for

tuberkulin. Denne anergien kan vare opp til 6 uker etter vaksinasjon. For å unngå falske negative resultater bør tuberkulinprøve ikke utføres i denne perioden.

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

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

Samtidig bruk med andre vaksiner

*Friske personer*

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

Forskjellige vaksiner til injeksjon skal alltid gis på forskjellige injeksjonssteder.

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

Gravide skal ikke vaksineres med Varilrix.
Fosterskader har imidlertid ikke blitt dokumentert hos gravide som har mottatt varicellavaksine.

Fertile kvinner

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen data tilgjengelig.

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

**Kliniske studier**

*Friske personer*

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

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

Bivirkningene som er rapportert er listet i henhold til følgende frekvens:
Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)
Svært sjeldne (≤1/10 000)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i fallende alvorlighetsgrad.

| **Systemorganklasse*** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Mindre vanlige | øvre luftveisinfeksjon, faryngitt |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Mindre vanlige | lymfadenopati |
| Psykiatriske lidelser | Mindre vanlige | irritabilitet |
| Nevrologiske sykdommer | Mindre vanlige | hodepine, søvnighet |
| Øyesykdommer | Sjeldne | konjunktivitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Mindre vanlige | hoste, rhinitt |
| Gastrointestinale sykdommer | Mindre vanlige | oppkast, kvalme |

| | | |
|---|---|---|
| | | |
| | Sjeldne | diaré, magesmerte |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige | utslett |
| | Mindre vanlige | virusutslett, kløe |
| | Sjeldne | urtikaria |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Mindre vanlige | artralgi, myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | smerte, erytem |
| | Vanlige | pyreksi (oral/aksillær temperatur ≥ 37,5 °C eller rektal temperatur ≥ 38,0 °C) †, hevelse på injeksjonsstedet† |
| | Mindre vanlige | pyreksi (oral/aksillær temperatur > 39,0 °C eller rektal temperatur >39,5 °C), utmattelse, malaise |

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi
† Hevelse på injeksjonsstedet og pyreksi ble rapportert svært vanlig i studier utført hos ungdom og voksne. Hevelse på injeksjonsstedet ble også rapportert som svært vanlig etter andre dose blant barn under 13 år.

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

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

Overvåking etter markedsføring

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

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

* I henhold til MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminologi
† se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Encefalitt er rapportert etter vaksinering med levende, svekkede varicella-vaksiner. Fatale utfall er sett i noen tilfeller, spesielt hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

### 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

*Effekt og effektivitet*

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

| **Gruppe** | **Tid** | **Effekt mot bekreftet varicella av enhver alvorlighetsgrad** | **Effekt mot moderat eller alvorlig bekreftet varicella** |
|---|---|---|---|
| **GSKs monovalent varicella (Oka) vaksine** (Varilrix) **1 dose N = 2487** | År 2 | 65,4% (97,5% KI: 57,2;72,1) | 90,7% (97,5% KI: 85,9;93,9) |
| | År 6(1) | 67,0% (95% KI: 61,8;71,4) | 90,3% (95% KI: 86,9;92,8) |
| | År 10(1) | 67,2% (95% CI: 62,3; 71,5) | 89,5% (95% CI: 86,1; 92,1) |
| **GSKs kombinert vaksine mot meslinger, kusma, rubella og varicella (Oka) vaksine** (Priorix Tetra) **2 doser N = 2489** | År 2 | 94,9% (97,5% KI: 92,4;96,6) | 99,5% (97,5% KI: 97,5;99,9) |
| | År 6(1) | 95,0% (95% KI: 93,6;96,2) | 99,0% (95% KI: 97,7;99,6) |
| | År 10(1) | 95,4% (95% KI: 94,0; 96,4) | 99.1% (95% KI: 97,9; 99,6) |

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

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

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

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

*Post-eksponeringsprofylakse*

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

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

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

Immunrespons etter subkutan administrasjon

*Friske personer*

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

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

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

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

*Personer med høy risiko for alvorlig varicella*

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

Immunrespons etter intramuskulær administrasjon

Immunogenisiteten av Varilrix administrert intramuskulært er basert på en komparativ studie der 283 friske barn i alderen 11 til 21 måneder mottok GSKs kombinerte meslinger, kusma,

rubella og varicellavaksine (som inneholdt samme virusstamme som Varilrix) enten subkutant eller intramuskulært. Sammenlignbar immunogenisitet ble demonstrert for begge administrasjonsveier.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluering av farmakokinetiske egenskaper er ikke nødvendig for vaksiner.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

Pulver:
Aminosyrer (inneholder fenylalanin og prolin)
Laktose
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)

Væske:
Vann til injeksjonsvæsker.

### 6.2 Uforlikeligheter

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

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering skal vaksinen brukes så snart som mulig. Dersom dette ikke er mulig, må den oppbevares ved romtemperatur (25 °C) og brukes innen 90 minutter etter rekonstituering, eller oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) og brukes innen 8 timer etter rekonstituering.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Varilrix leveres som:
- Pulver til 1 dose i et hetteglass (type I-glass) med propp (butylgummi).
- Oppløsningsvæske til 1 dose i en ampulle (type I-glass).

Proppen i hetteglasset er laget av syntetisk gummi.

Pakningsstørrelse på 10.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningsvæsken og den rekonstituerte vaksinen skal inspiseres visuelt før rekonstituering eller administrering. På grunn av mindre variasjoner i pH kan den rekonstituerte vaksinen variere i farge fra klar fersken til rosa. Den **kan inneholde gjennomskinnelige produktrelaterte partikler**. Dette er normalt og svekker ikke effekten av vaksinen.

**Ikke administrer vaksinen dersom den har en annen farge eller inneholder andre partikler.**

Vaksinen må rekonstitueres ved å tilsette hele innholdet i ampullen med oppløsningsvæske til hetteglasset som inneholder pulveret ved å bruke en egnet kanyle (21G til 25G).

Rist godt til pulveret er fullstendig oppløst i oppløsningsvæsken.

Etter rekonstituering skal vaksinen brukes så snart som mulig.

Hele innholdet i hetteglasset skal trekkes opp.

Det skal brukes en ny kanyle når vaksinen skal administreres.

Kontakt med desinfeksjonsmidler skal unngås (se pkt. 4.4).

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

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8265

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

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

## 10. OPPDATERINGSDATO

24.06.2026