

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VARILRIX, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

VARILRIX on lüofiliseeritud, *Varicella zoster*-viiruse Oka tüve nõrgestatud elusvaktsiin, mis on saadud viiruse paljundamisel MRC5 inimese diploidrakkude kultuuris.

VARILRIX vastab Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) poolt esitatud nõuetele bioloogiliste substantside ja tuulerõugete vaktsiinide kohta.

Lahustatud vaktsiini 0,5 ml annus sisaldab minimaalselt $10^{3,3}$ lüüsilaike moodustavat ühikut (PFU) *Varicella zoster*-viirust.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti .

VARILRIX on kas pisut kreemikat kuni kollakat värvi või roosakat värvi pulber.
Süstelahuse lahusti on läbipaistev ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varicella zoster-viiruse infektsiooni vastane aktiivne immuniseerimine immuunsuseta isikutel alates 12-elukuust.

Vaktsineerimisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lahustatud vaktsiin on selge lahus, mille värvus võib varieeruda heleroosast roosani.
0,5 ml lahustatud vaktsiini sisaldab ühe immuniseerimisannuse.

Annustamine **Terved isikud**

Lapsed alates 12-elukuust kuni 12-eluaastani (kaasa arvatud)

Manustada 2 annust tagamaks optimaalne kaitse tuulerõugete vastu (vt lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused)

Teine annus tuleks manustada vähemalt 6 nädalat pärast esimese annuse manustamist, kuid mitte mingil juhul enne 4 nädala möödumist.

Noorukid ja täiskasvanud alates 13. eluaastast

Manustada 2 annust.

Teine annus tuleks manustada vähemalt 6 nädalat pärast esimese annuse manustamist, kuid mitte mingil juhul enne 4 nädala möödumist.

Kõrge nakatumisriskiga patsiendid

Kõrge nakatumisriskiga patsientidel võib olla vajalik lisaannuse manustamine.

Võrdväärsus

- Ühe VARILRIX'i annuse võib manustada neile, kes on juba saanud ühe annuse mõnda teist tuulerõugete vastast vaktsiini.
- Pärast ühe annuse VARILRIX'i manustamist võib manustada neile ühe annuse mõnda teist tuulerõugete vastast vaktsiini.

Manustamisviis

VARILRIX'i manustatakse naha alla, eelistatavalt õlavarre (deltalihase) piirkonda.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja lahustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vaktsiin on vastunäidustatud teadaoleva süsteemse ülitundlikkuse korral neomütsiini suhtes, kuid anamneesis olev kontaktdermatiit neomütsiinile ei ole vastunäidustuseks.

Rasedus. Rasestumisest tuleb hoiduda 1 kuu jooksul pärast vaktsineerimist (vt lõik 4.6).

Tõsine humoraalne või rakutasandil (esmane või omandatud) immuunpuudulikkus, nt tõsine kombineeritud immuunpuudulikkus, agammaglobulineemia ja AIDS või sümptomaatiline HIV nakkus või vanusest sõltuv CD4+ T-lümfotsüütide protsendimäär lastel vanuses alla 12 kuu: CD4+ < 25%; lastel vanuses 12 kuni 35 kuud: CD4+ < 20%; lastel vanuses 36 kuni 59 kuud: CD4+ < 15% (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske kuluga palavikulise haiguse korral tuleb VARILRIX'i manustamine edasi lükata. Kerge infektsiooni esinemine muidu tervel isikul ei ole vastunäidustuseks.

Nagu teistegi süstitavate vaktsiinide puhul, tuleb patsienti pärast vaktsineerimist mõnda aega jälgida ning harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni puhuks hoida vajalikud esmaabivahendid käepärast.

Sarnaselt teiste tuulerõugete vaktsiinidega on VARILRIX'iga vaktsineeritud isikute seas täheldatud üksikuid tuulerõugete haigusjuhte. Need haigusjuhud on tavaliselt kerged, esineb vähem lööbeelemente, palavikku ja kõha kui haigestunud vaktsineerimata isikutel.

Oka vaktsiini viiruse ülekandumist vaktsineeritud seronegatiivsetele kontaktisikutele on täheldatud väga harva. Vaktsiini viiruse ülekannet ei ole täheldatud juhtudel, kui pärast vaktsineerimist on süstekoht ilma igasuguste põletikunähtudeta.

Kergekujuline lööve tervetel kontaktisikutel näitab, et viirus jääb pärast ülekandumist nõrgestatuks.

VARILRIX'i ei tohi manustada nahasiseselt. VARILRIX'i ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veeni.

Sünkoop (minestamine) võib tekkida pärast või isegi enne ükskõik missugust vaktsineerimist psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele. Oluline on rakendada abinõusid minestusest tingitud vigastuste vältimiseks.

Valikulise immuunpuudulikkusega patsiente võib vaksineerida juhul, kui saadav kasu ületab riskid (nt asümptomaatilise HIV korral, IgG alamklassi puudulikkused, kaasasündinud neutropeenia, krooniline granulomatoosne haigus ning komplemendi süsteemi puudulikkus). Immuunpuudulikkusega patsiendid, kellel puuduvad selle vaksineerimise suhtes vastunäidustused (vt lõik 4.3), ei pruugi reageerida sama hästi kui immuunsusega isikud, mistõttu mõned neist patsientidest võivad kontakti korral siiski tuulerõugetesse nakatuda. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tuulerõugete sümptomite suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui eelnevalt on manustatud immuunoglobuliine või teostatud vereülekanne, tuleb vaksineerimine vähemalt kolm kuud edasi lükata, kuna vaktsiini toime tõenäoliselt väheneb passiivselt omandatud *Varicella zoster*-viiruse antikehade tõttu.

Salitsülaate ei tohi manustada 6 nädala jooksul pärast vaksineerimist, kuna nende kasutamisel *Varicella zoster*-viiruse infektsiooni ajal on esinenud Reye' sündroomi.

Terved isikud

VARILRIX'i võib manustada samal ajal koos teiste vaktsiinidega. Erinevad süstitavad vaktsiinid tuleb alati manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Kui VARILRIX'i ei manustata samaaegselt leetrivaktsiiniga, siis nende vaktsiinide manustamise vaheline intervall peab olema vähemalt üks kuu, kuna leetrivaktsiin võib lühiajaliselt suruda maha rakulise immuunvastuse.

Kõrge nakatumisriskiga patsiendid

VARILRIX'iga samal ajal ei tohi manustada teisi nõrgestatud elusvaktsiine. Inaktiveeritud vaktsiine võib manustada olenemata VARILRIX'i kasutamisest, kui ei esine spetsiifilisi vastunäidustusi. Erinevad süstitavad vaktsiinid tuleb alati manustada erinevatesse süstekohtadesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi VARILRIX'iga vaksineerida.

Siiski ei ole dokumenteeritud lootekahjustusi, kui raseduse ajal on tuulerõugete vastu vaksineeritud. Rasestumisest tuleb hoiduda 1 kuu jooksul pärast vaksineerimist. Naistele, kes kavatsevad rasestuda, tuleb soovitada see edasi lükata.

Imetamine

Vaktsiini kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilised uuringud

Terved isikud

Vaktsiini reaktogeensuse kliinilistes uuringutes osales üle 7900 isiku. Uuringutes manustati vaktsiini kas eraldi või kombinatsioonis teiste vaktsiinidega. Vaktsiini ohutusprofiil põhineb VARILRIX'i 5369 annuse manustamisel lastele, noorukitele ja täiskasvanutele.

Teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgneva esinemissageduse järgi:

Väga sage: ($\geq 1/10$)
Sage: ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv: ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv: ($< 1/10\ 000$)

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Aeg-ajalt: ülemiste hingamisteede infektsioonid, farüngiit.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: lümfadenopaatia.

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: ärritatavus.

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: peavalu, uimasus.

Silma kahjustused:

Harv: konjunktiviit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: riniit, köha.

Seedetrakti häired:

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine;

Harv: kõhuvalu, kõhulahtisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve;

Aeg-ajalt: tuulerõugetele sarnane lööve, sügelus;

Harv: nõgestõbi.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Aeg-ajalt: liigesvalu, lihaskoevalu.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: paikne punetus, valu;

Sage: süstekoha turse*, palavik (kaenlaalune/suukaudne $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ või rektaalne $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)*;

Aeg-ajalt: palavik (kaenlaalune/suukaudne $> 39,0^{\circ}\text{C}$ või rektaalne $> 39,5^{\circ}\text{C}$), väsimus, halb enesetunne.

Peale teise annuse manustamist võis täheldada suurenenud valu, punetuse ja turse esinemist võrreldes esimese annuse manustamisega.

*Noorukitel ja täiskasvanutel läbi viidud uuringutes teatati väga sageli tursest süstekohal ja palaviku tekkest. Alla 13 aasta vanustel lastel kirjeldati turset väga sageli ka pärast teise annuse manustamist.

Reaktogeensuse profiili erinevusi ei täheldatud algselt seropositiivsetel ja seronegatiivsetel isikutel.

Kõrge nakatumisriskiga patsiendid

Kõrge nakatumisriskiga patsientide kohta on kliiniliste uuringute andmed vähesed. Vaktsiiniga seotud reaktsioonid (põhiliselt papulo-vesikulaarne lööve ja palavik) on tavaliselt kerged. Nagu ka tervetel isikutel, on süstekoha punetus, turse ja valu kerged ja mööduvad.

Turustamisjärgsed andmed

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Herpes zoster.**

Immuunsüsteemi häired:

Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid.

Närvisüsteemi häired:

Krambid, tserebellaarne ataksia.**

** Sellest kõrvaltoimest on teatatud ka metsiku *Varicella zoster*-viiruse infektsiooni tulemusena. Ei ole täheldatud, et vaksineerimine tõstaks antud kõrvaltoime esinemise riski, võrreldes metsikut tüüpi viirusinfektsiooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud juhtudest, kus VARILRIX'i on manustatud rohkem, kui soovitatav. Üleannustamise sümptomiteks on letargia ja krambid. Teistel üleannustamise juhtudel ei ole teatatud üleannustamisega seotud kõrvaltoimete tekkest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvaktsiinid,

ATC-kood: J07BK01.

VARILRIX kutsub esile kliiniliselt mitteväljendunud *Varicella zoster* - viiruse infektsiooni.

Teatava kaitse võib tagada immuniseerimine kuni 72 tundi pärast viirusega kokkupuudet.

Kaitse näitajaks on antikehade olemasolu.

Tõhusus

GlaxoSmithKline'i (GSK) *monovalentse* Oka/RIT (Varilrix) ja Priorix-Tetra vaktsiinide tõhusust tuulerõugetesse haigestumise ennetamisel on hinnatud suures randomiseeritud kliinilises uuringus, mis sisaldas aktiivse kontrollina GSK kombineeritud leetrite-mumpsipunetiste vaktsiini (Priorix). Uuring on läbi viidud Euroopas, kus puudub rutiinne tuulerõugevastane vaksineerimine. 12...22 kuu vanustele lastele manustati kuuenädalase vahega kaks annust Priorix-Tetra't (N=2279) või üks annus Varilrix'i (N=2263) ja neid jälgiti ligikaudu 35 kuud pärast vaksineerimist (pikaajaline 10-aastane jälgimine veel kestab). Täheldatud vaktsiini tõhusus võrreldes epidemioloogiliselt või PCR-iga (polümeraasi ahelreaktsioon) kinnitatud ükskõik millise raskusastmega tuulerõugeinfektsiooni vastu (määratletud eelnevalt täpsustatud skaala abil) oli 94,9% (97,5% CI: 92,4; 96,6%) pärast kahe annuse Priorix-Tetra manustamist ja 65,4% (97,5% CI: 57,2; 72,1%) pärast ühe annuse Varilrix manustamist. Vaktsiini tõhusus mõõduka või raske kinnitatud tuulerõugeinfektsiooni vastu oli pärast kahe annuse Priorix-Tetra manustamist 99,5% (97,5% CI: 97,5; 99,9%) ja pärast ühe annuse Varilrix manustamist 90,7% (97,5% CI: 85,9; 93,9%).

Soomes tehtud uuringus, mis oli spetsiaalselt välja töötatud Varilrix vaktsiini tõhususe hindamiseks, jälgiti 493 last vanuses 10...30 elukuud ligikaudu 2,5 aasta jooksul pärast vaksineerimist ühe annusega. Kaitsev tõhusus oli 100% (95% CI: 80; 100%) tuulerõugete tavapäraste või raskete kliiniliste juhtude (≥ 30 villi) ja 88% (95% CI: 72; 96%) kõigi seroloogiliselt kinnitatud tuulerõugejuhtude vastu (vähemalt 1 vill või paapul).

Varilixi ühe annuse tõhusust hinnati mitmesugustes olukordades (puhangud, juhukontrolliga uuringud ja andmebaasi uuringud), ja see oli kõigi tuulerõugete juhtude korral vahemikus 20...92%, keskmise raskusega kuni raskekujulise haiguse korral 86...100%.

Varilix'i üks annus vähendas tuulerõugetest tingitud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete külastuste arvu lastel vastavalt kokku 81% ja 87%.

Tõhususe andmed näitavad suuremat kaitset ja vaktsineerimisele vaatamata saadud tuulerõugete esinemissageduse vähenemist pärast kahe annuse vaktsiini manustamist võrreldes ühe annuse manustamisega.

Immuunvastus

Terved isikud

11 kuu kuni 21 kuu vanuste laste serokonversiooni määr, mõõdetud ELISA (50 mRÜ/ml) ühikutes 6 kuud peale vaktsineerimist, oli 89,6% peale ühte vaktsiiniannust ja 100% peale teist vaktsiiniannust.

9 kuu kuni 12 aasta vanuste laste üldine serokonversiooni määr, mõõdetud immunofluorestsentskatsega (*Immunofluorescence Assay* – IFA) 6 nädalat peale vaktsineerimist, oli >98% peale ühte vaktsiiniannust. 12...15 kuu vanustel lastel püsisid antikehad vähemalt 7 aastat pärast ühe annusega vaktsineerimist.

9 kuu kuni 6 aasta vanuste laste serokonversiooni määr, mõõdetud IFA-ga 6 nädalat peale vaktsineerimist, oli 100% peale teist vaktsiiniannust. Teise annuse manustamise järgselt täheldati antikehade tiitri märkimisväärtset (geomeetrilise keskmise tiitri [GMT] 5...26-kordset) tõusu.

13 aasta vanuste ja vanemate isikute serokonversiooni määr, mõõdetud IFA-ga 6 nädalat peale vaktsineerimist, oli 100% peale teist annust. Aasta pärast vaktsineerimist olid kõik uuritud isikud endiselt seroposiitvused.

Kliinilistes uuringutes oli enamik vaktsineeritud isikuid, kes puutusid järgnevalt kokku metsiku viirusega, kas täielikult kaitstud kliiniliselt väljendunud tuulerõugete eest või tekkis neil haiguse kergem vorm (st vähem lööbeelemente, palaviku puudumine).

Puuduvad piisavad andmed selleks, et hinnata efektiivsust tuulerõugete komplikatsioonide (nt entsefaliit, hepatiit või pneumoonia) vastu.

Kõrge nakatumisriskiga patsiendid

Kõrge nakatumisriskiga patsientide kohta on kliiniliste uuringute andmed väga vähesed. Neil patsientidel oli üldine serokonversioon $\geq 80\%$.

Kõrge nakatumisriskiga patsientidel võib pärast vaktsineerimist olla näidustatud antikehade regulaarne määramine, et kindlaks teha revaktsineerimise vajadus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vaktsiinide puhul ei ole farmakokineetiliste omaduste hindamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldise ohutuse uurimiseks korraldatud prekliinilised loomkatsed ei ole näidanud mingeid võimalikke ohte inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Aminohapped,
Inimalbumiin,
Laktoos, veevaba,
Neomütsiinsulfaat,
Mannitool,
Sorbitool.

Lahusti:
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

VARILRIX'i ei tohi segada teiste vaktsiinidega ühes süstlas.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast vaktsiini üleslahustamist on selle keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 90 minuti jooksul säilitamisel temperatuuril kuni 25°C või 8 tunni jooksul säilitamisel temperatuuril 2°...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Külmumine ei kahjusta lüofiliseeritud vaktsiini omadusi.

Lahustit võib hoida külmkapis või temperatuuril kuni 25°C.

Kui vaktsiine säilitatakse tsentraalses külmlaos, tuleb neid transportida külmas (2°C...8°C).

Lahustatud vaktsiin on soovitatav ära kasutada kohe (vt lõik 6.3 „Kõlblikkusaeg“).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

VARILRIX on kas pisut kreemikat kuni kollakat värvi või roosakat värvi pulber üheannuselises klaasviaalis.

Steriilne lahusti on läbipaistev ja värvitu süstevesi ampullis või süstlis.

Ampullid ja süstlid on valmistatud I tüüpi neutraalklaasist, mis vastab Euroopa farmakopöa nõuetele.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks

Sõltuvalt pH-st võib lahustatud vaktsiini värvus varieeruda heleroosast roosani. Enne manustamist tuleb lahustit ja lahustatud vaktsiini visuaalselt kontrollida tahkete osakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes. Nimetatud muutuste esinemisel on lahusti või vaktsiini kõlbmatu.

Juhised vaktsiini lahustamiseks ampullides oleva lahustiga

VARILRIX'i lahustamiseks tuleb kogu ampullis olev lahusti lisada vaktsiini viaali. Seejärel tuleb viaali korralikult loksutada, et pulber täielikult lahustuks. Pärast vaktsiini lahustamist tuleb see koheselt ära kasutada. Vaktsiini manustamiseks tuleb kasutada uut nõela. Süstasse tuleb tõmmata kogu viaali sisu.

Juhised vaktsiini lahustamiseks süstlis oleva lahustiga

VARILRIX'i lahustamiseks tuleb kogu süstlis olev lahusti lisada vaktsiini viaali. Nõela kinnitamiseks süstla külge vaadake allolevat joonist. VARILRIX'iga kaasasolev süstal võib joonisel olevast süstlast natuke erineda.

Nõel

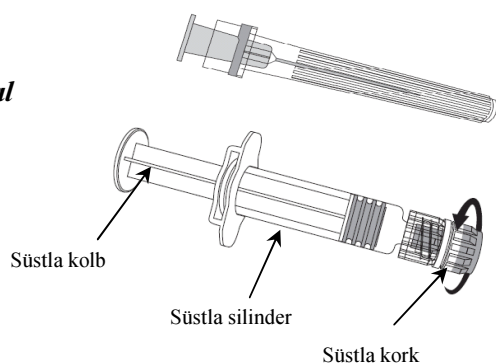
Nõela kaitse



7



Süstal



1. Hoides süstla silindrit ühes käes (ärge hoidke kolvist) keerake süstla kork vastupäeva lahti.
2. Nõela kinnitamiseks keerake see päripäeva süstla otsa, kuni tunnete, et see on kinni (vaadake joonist).
3. Eemaldage nõela kaitse, mis võib vahel raskesti ära tulla.

Lisage lahusti pulbrile. Seejärel tuleb viaali korralikult loksutada, et pulber täielikult lahustuks. Pärast vaktsiini lahustamist tuleb see kohekselt ära kasutada. Vaktsiini manustamiseks tuleb kasutada uut nõela. Süstasse tuleb tõmmata kogu viaali sisu.

Enne vaktsiini süstimist peab laskma alkoholil või muul desinfitseerival vahendil nahalt aurustuda, kuna nad võivad viirust inaktiveerida.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

256299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.04.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014