

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROVARIVAX, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Varicellavaccin (levend)

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

Varicella-zostervirus\*\* (Oka/Merck-stam) (levend, verzwakt)  $\geq 1350$  PFU\*\*\*

\*\* Geproduceerd in humane diploïde cellen (MRC-5)

\*\*\* PFU = Plaquevormende eenheden

Dit vaccin kan een sporenhoeveelheid neomycine bevatten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Wit tot gebroken wit poeder en helder, kleurloos vloeibaar oplosmiddel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

PROVARIVAX is geïndiceerd voor de vaccinatie tegen varicella bij personen vanaf 12 maanden (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

PROVARIVAX kan in speciale gevallen worden toegediend aan kinderen vanaf 9 maanden, bijvoorbeeld wanneer dit in overeenstemming is met de nationale vaccinatieschema's of in geval van een uitbraak (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

PROVARIVAX kan ook worden toegediend aan vatbare personen die aan het varicella-zostervirus (VZV) zijn blootgesteld. Vaccinatie binnen 3 dagen na de blootstelling kan een klinisch verlopende infectie voorkomen of het verloop van de infectie beïnvloeden. Aanvullend zijn er beperkte gegevens die erop wijzen dat vaccinatie tot 5 dagen na de blootstelling het verloop van de infectie kan beïnvloeden (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

PROVARIVAX moet worden gebruikt op basis van de officiële aanbevelingen.

#### Kinderen jonger dan 9 maanden

PROVARIVAX mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 9 maanden.

### Kinderen vanaf 9 maanden

Kinderen moeten twee doses PROVARIVAX krijgen om een optimale bescherming tegen varicella te garanderen (zie rubriek 5.1).

- Kinderen van 9 maanden tot 12 maanden  
In gevallen waarbij met de vaccinatie wordt begonnen tussen 9 en 12 maanden, is een tweede dosis vereist. Deze moet worden toegediend na een minimum interval van 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar  
Voor kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar moet er minstens een maand liggen tussen de eerste en tweede dosis (zie rubriek 5.1).

*Opmerking: officiële aanbevelingen die van toepassing zijn kunnen variëren wat betreft de behoefte aan één of twee doses en het interval tussen de doses van vaccins die varicella bevatten.*

Kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar met een asymptomatische hiv-infectie [CDC-klasse 1] met een leeftijdsspecifiek CD4+-T-lymfocytenpercentage  $\geq 25\%$  moeten twee doses krijgen, met een interval van 12 weken.

- Personen van 13 jaar en ouder  
Personen van 13 jaar en ouder moeten twee doses krijgen, met een interval van 4-8 weken. Als het interval tussen de doses langer is dan 8 weken, moet de tweede dosis zo snel mogelijk worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Er zijn gegevens beschikbaar over het beschermende effect tot 9 jaar na de vaccinatie (zie rubriek 5.1). Tot op heden is de noodzaak van een booster dosis echter nog niet vastgesteld.

Als PROVARIVAX aan seronegatieve personen wordt toegediend vóór een periode van geplande of mogelijk toekomstige immunosuppressie (zoals personen die wachten op een orgaantransplantatie en personen die in remissie zijn van een maligne ziekte), moet het schema van de vaccinaties rekening houden met het interval na de tweede dosis voordat maximale bescherming kan worden verwacht (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Er zijn geen gegevens over het beschermende effect of de immunrespons op PROVARIVAX bij seronegatieve personen ouder dan 65 jaar.

### Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair (IM) of subcutaan (SC) worden toegediend.

De voorkeursinjectieplaatsen zijn de anterolaterale gebieden van de dij bij jongere kinderen en de deltapier bij oudere kinderen, jongeren en volwassenen.

Het vaccin moet subcutaan worden toegediend bij patiënten met trombocytopenie of een coagulatiestoornis.

### **NIET INTRAVASCULAIR INJECTEREN.**

Voorzorgen die moeten worden genomen voor het hanteren of toedienen van het product: zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor een varicellavaccin, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor neomycine (dat als restsporen aanwezig kan zijn, zie rubrieken 2 en 4.4).
- Bloeddyscrasieën, leukemie, lymfomen van alle types, of andere maligne neoplasma's van het bloed en lymfestelsel.

- Personen die immunosuppressieve therapie (inclusief hoge doses corticosteroïden) krijgen (zie rubriek 4.8).
- Ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, bijvoorbeeld ernstige gecombineerde immunodeficiëntie, agammaglobulinemie en aids of symptomatische hiv-infectie, of een leeftijdsspecifiek CD4+-T-lymfocytenpercentage bij kinderen jonger dan 12 maanden: CD4+ < 25 %; bij kinderen van 12 tot en met 35 maanden: CD4+ < 20 %; bij kinderen van 36 tot en met 59 maanden: CD4+ < 15 % (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Personen met een familiegeschiedenis van congenitale of aangeboren immunodeficiëntie, tenzij is aangetoond dat de potentiële ontvanger van het vaccin immunocompetent is.
- Actieve onbehandelde tuberculose.
- Elke ziekte gepaard gaand met koorts > 38,5 °C; lage koorts is op zichzelf echter geen contra-indicatie voor vaccinatie.
- Zwangerschap. Daarnaast moet zwangerschap tot 1 maand na vaccinatie worden voorkomen (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet een adequate medische behandeling en opvolging onmiddellijk beschikbaar zijn voor het zeldzame geval dat na toediening van het vaccin een anafylactische reactie optreedt.

Zoals ook voor andere vaccins geldt, bestaat de kans op een overgevoeligheidsreactie, niet alleen op het werkzame bestanddeel, maar ook op de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of neomycine (dat als restsporen aanwezig kan zijn, zie rubrieken 2 en 4.3).

Zoals ook voor andere vaccins geldt, beschermt PROVAVAX niet alle personen volledig tegen natuurlijk verworven varicella. In klinische studies werd alleen de werkzaamheid geëvalueerd vanaf 6 weken na een enkelvoudige dosis bij gezonde kinderen tot 12 jaar, of vanaf 6 weken na de tweede dosis bij oudere proefpersonen (zie rubriek 5.1).

Vaccinatie kan worden overwogen bij patiënten met geselecteerde immunodeficiënties bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's (bijvoorbeeld asymptomatische hiv-patiënten, deficiënties van IgG-subklassen, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en ziektes met complementdeficiëntie).

Er is een kans dat immuungecompromitteerde patiënten die geen contra-indicatie hebben voor deze vaccinatie (zie rubriek 4.3) niet zo goed reageren als immunocompetente patiënten; daarom kunnen sommige van deze patiënten in geval van contact varicella krijgen, ondanks een juiste toediening van het vaccin. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verschijnselen van varicella.

Gevaccineerden moeten gedurende 6 weken na vaccinatie het gebruik van salicylaten vermijden (zie rubriek 4.5).

##### Overdracht

In zeldzame gevallen kan overdracht van vaccin-varicella-zostervirus (Oka/Merck-stam) met als gevolg varicella-infectie waaronder gedissemineerde ziekte optreden tussen ontvangers van het vaccin (die al dan niet een varicella-achtige uitslag ontwikkelen) en contactpersonen die vatbaar zijn voor varicella, waaronder zowel gezonde als hoog-risico-personen (zie rubriek 4.8).

Daarom moeten gevaccineerden, indien mogelijk, gedurende de eerste 6 weken na vaccinatie nauw contact proberen te vermijden met vatbare personen met een hoog risico.

In omstandigheden waarin contact met hoog-risico-personen niet te vermijden is, moet vóór de vaccinatie het potentiële risico van overdracht van het vaccinvirus worden afgewogen tegen het risico van het krijgen en overdragen van het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus (zie rubriek 4.8).

Vatbare personen met een hoog risico zijn:

- Immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.3)
- Zwangere vrouwen zonder gedocumenteerde positieve geschiedenis van waterpokken of zonder laboratoriumgegevens van eerdere infectie
- Pasgeborenen van moeders zonder gedocumenteerde positieve geschiedenis van waterpokken of zonder laboratoriumgegevens van eerdere infectie.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### Kalium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

PROVARIVAX mag niet in dezelfde spuit worden gemengd met een ander vaccin of een ander geneesmiddel. Andere injecteerbare vaccins of andere geneesmiddelen moeten via een aparte injectie op een andere plaats van het lichaam worden toegediend.

#### *Gelijktijdige toediening met andere vaccins*

PROVARIVAX werd gelijktijdig, maar op een andere injectieplaats, met een gecombineerd bof-mazelen-rubellavaccin, *Haemophilus influenzae* type b-conjugaatvaccin, hepatitis B-vaccin, difterie-tetanus-'whole cell'-pertussisvaccin, en oraal poliovirusvaccin toegediend aan peuters. Er waren geen aanwijzingen voor enig klinisch relevant verschil in immuunrespons op een van de antigenen bij gelijktijdige toediening met PROVARIVAX. Als varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) niet gelijktijdig met levend bof-mazelen-rubellavaccin wordt toegediend, moet een interval van 1 maand in acht worden genomen tussen de twee vaccinaties met de levende vaccins.

Gelijktijdige toediening van PROVARIVAX en tetravalente, pentavalente of hexavalente (difterie, tetanus en acellulaire pertussis [DTaP]) gebaseerde vaccins is niet onderzocht.

Vaccinatie moet minstens 5 maanden worden uitgesteld na een bloed- of plasmatransfusie, of na toediening van normaal humaan immuunglobuline of varicella-zoster-immuunglobuline (VZIG).

Toediening van bloedproducten die antilichamen tegen het varicella-zostervirus bevatten, waaronder VZIG of andere immuunglobulinepreparaten, binnen 1 maand na een dosis PROVARIVAX kunnen de immuunrespons op het vaccin, en daarmee het beschermende effect verminderen. Daarom moet toediening van deze producten binnen 1 maand na een dosis PROVARIVAX worden vermeden, tenzij dit van wezenlijk belang wordt geacht.

Gevaccineerden moeten gedurende 6 weken na vaccinatie met PROVARIVAX het gebruik van salicylaten vermijden omdat na gebruik van salicylaten, bij infecties met het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus, het reyesyndroom werd gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen reproductieonderzoeken bij dieren verricht met PROVARIVAX. Het is niet beoordeeld of het voortplantingsvermogen aangetast kan worden door PROVARIVAX.

### Zwangerschap

Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met PROVARIVAX.

Er zijn geen studies met PROVARIVAX gedaan bij zwangere vrouwen.

Schade aan de foetus is echter niet gedocumenteerd wanneer varicellavaccins aan zwangere vrouwen werden gegeven. Het is niet bekend of PROVARIVAX bij toediening aan een zwangere vrouw foetale schade kan veroorzaken of invloed heeft op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap moet gedurende 1 maand na vaccinatie worden vermeden. Vrouwen die zwanger willen worden moet worden aangeraden daarmee te wachten.

### Borstvoeding

Omdat theoretisch de kans bestaat dat het vaccivirus van de moeder op het kind wordt overdragen, wordt PROVARIVAX over het algemeen niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven (zie ook rubriek 4.4). Vaccinatie van blootgestelde vrouwen met een negatieve voorgeschiedenis van varicella of van vrouwen die seronegatief zijn voor varicella moet op individuele basis worden beoordeeld.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies gedaan naar de invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### **a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

In klinische studies werden bevroren en koelkaststabile formuleringen van het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) toegediend aan ongeveer 17.000 gezonde personen van 12 maanden of ouder, die tot 42 dagen na elke dosis werden gevolgd. Seropositieve personen bleken na vaccinatie met PROVARIVAX geen hoger risico op bijwerkingen te hebben. Het veiligheidsprofiel van het koelkaststabile varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) was in het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel van eerdere formuleringen van het vaccin.

Er is een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 956 gezonde personen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 14 jaar, van wie bij 914 personen serologisch was vastgesteld dat ze vatbaar waren voor varicella. De enige bijwerkingen die significant vaker bij de gevaccineerden dan bij de placebogroep voorkwamen, waren pijn (26,7 % versus 18,1 %) en roodheid (5,7 % versus 2,4 %) op de injectieplaats en een varicella-achtige uitslag op andere plaatsen dan de injectieplaats (2,2 % versus 0,2 %).

In een klinische studie kregen 752 kinderen PROVARIVAX intramusculair of subcutaan toegediend. Het algemene veiligheidsprofiel van beide toedieningswegen was vergelijkbaar, hoewel lokale reacties op de injectieplaats minder frequent waren in de IM-groep (20,9 %) in vergelijking met de SC-groep (34,3 %).

In een postmarketingonderzoek met varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) waarin de veiligheid op korte termijn (follow-up van 30 of 60 dagen) werd geëvalueerd bij ongeveer 86.000 kinderen in de

leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar, en bij 3600 personen van 13 jaar en ouder werden geen ernstige vaccingerelateerde bijwerkingen gerapporteerd.

## b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

### Klinische onderzoeken

In de klinische onderzoeken waarin causaliteit werd beoordeeld (5185 proefpersonen) werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd, waarbij een tijdsrelatie tussen de bijwerking en vaccinatie gezien werd:

Bijwerkingen worden ingedeeld onder frequentiekopjes volgens de volgende conventie:

*Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ), *Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *Soms* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *Zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

*Gezonde kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot en met 12 jaar (1 dosis)*

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Lymfadenopathie, lymfadenitis, trombocytopenie	Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn, somnolentie	Soms
Apathie, agitatie, hypersomnie, afwijkende manier van lopen, koortsstuipt, tremor	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctivitis	Soms
Acute conjunctivitis, tranende ogen, ooglidooedeem, irritatie	Zelden
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Oorpijn	Zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Hoesten, verstopte neus, luchtwegverstopping, loopneus	Soms
Sinusitis, niezen, longstuwing, rhinitis, piepende ademhaling, bronchitis, luchtweginfectie, pneumonie	Zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Anorexie	Soms
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Bovenste-luchtweginfectie	Vaak
Gastro-enteritis, otitis, otitis media, faryngitis, waterpokken, viraal exantheem, virale infectie	Soms
Infectie, griepachtige ziekte	Zelden
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Diarree, braken	Soms
Buikpijn, misselijkheid, bloederige ontlasting, mondulcus	Zelden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Uitslag, maculopapuleuze uitslag, waterpokkenachtige uitslag (gegeneraliseerde mediaan van 5 laesies)	Vaak
Contactdermatitis, erytheem, pruritus, netelroos	Soms
Overmatig blozen, blaasje, atopische dermatitis, netelroosachtige uitslag, kneuzing, dermatitis, geneesmiddeleneruptie, huidinfectie	Zelden
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Skeletspierstelselpijn, myalgie, stijfheid	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Extravasatie	Zelden

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts	Zeer vaak
Erytheem op de injectieplaats, uitslag, pijn/gevoeligheid/vervelend gevoel, zwelling en waterpokkenachtige uitslag (mediaan van 2 laesies op de injectieplaats)	Vaak
Asthenie/moeheid, ecchymose op de injectieplaats, hematoom, induratie, uitslag, malaise	Soms
Eczeem op de injectieplaats, knobbel, warmte, netelroosachtige uitslag, verkleuring, ontsteking, stijfheid, oedeem/zwelling, warm gevoel, warm bij aanraking	Zelden
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Vaak
Huilen, slapeloosheid, slaapstoornis	Soms

Gezonde kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar (2 doses toegediend met een tussenpoos van  $\geq 3$  maanden)

De volgende ernstige bijwerkingen, die in de tijd geassocieerd waren met de vaccinatie, werden gerapporteerd bij kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar, die varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) kregen: diarree, koortsstuipen, koorts, postinfectieuze artritis, braken.

De percentages van systemische klinische bijwerkingen na een tweede dosis PROVAVAX waren meestal vergelijkbaar met of lager dan deze die bij de eerste dosis werden gezien. De percentages van de reacties op de injectieplaats (vooral erytheem en zwelling) waren hoger na een tweede dosis (zie rubriek 5.1 voor de onderzoeksbeschrijving).

Gezonde personen van 13 jaar en ouder (die meestal 2 doses kregen met een tussenpoos van 4 tot 8 weken)

Bij personen van 13 jaar en ouder werd de causaliteit alleen beoordeeld voor de ernstige bijwerkingen. In de klinische studies (1648 proefpersonen) waren echter de volgende bijwerkingen in de tijd geassocieerd met de vaccinatie:

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Waterpokkenachtige uitslag, (gegeneraliseerde mediaan van 5 laesies)	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts $\geq 37,7$ °C oraal, erytheem op de injectieplaats, pijn en zwelling	Zeer vaak
Uitslag op de injectieplaats, pruritus en waterpokkenachtige uitslag (mediaan van 2 laesies op de injectieplaats)	Vaak
Ecchymose op de injectieplaats, hematoom, induratie, doof gevoel en warm gevoel	Soms
Hyperpigmentatie, stijfheid	Zelden

Postmarketing-surveillance

De volgende bijwerkingen, in de tijd geassocieerd met PROVAVAX, zijn spontaan gemeld tijdens wereldwijd postmarketing-gebruik.

<b>Bijwerkingen<sup>+</sup></b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>
Aplastische anemie, trombocytopenie (waaronder idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)), lymfadenopathie



<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>
Cerebrovasculair accident, convulsies met of zonder koorts, guillain-barrésyndroom, myelitis transversa, facialisparalyse, ataxie*, vertigo/duizeligheid, paresthesie, flauwvallen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>
Pneumonitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>
Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, henoeh-schönleinpurpura, secundaire bacteriële infecties van de huid en zachte weefsels, waaronder cellulitis
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>
Encefalitis*‡, faryngitis, pneumonie*, waterpokken (vaccinstam), herpes zoster*‡, aseptische meningitis‡
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>
Prikkelbaarheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>
Anafylaxis (waaronder anafylactische shock) en gerelateerde symptomen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem, anafylaxis bij personen met of zonder een allergische voorgeschiedenis
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>
Misselijkheid, braken

+ Omdat deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van een onbekende grootte is het niet altijd mogelijk om betrouwbaar de frequentie ervan in te schatten of een causaal verband vast te stellen met blootstelling aan het vaccin. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen gekwalificeerd als ‘niet bekend’.

\* Deze geselecteerde bijwerkingen die met varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) werden gerapporteerd, komen ook voor bij infecties met het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus. Postmarketing-studies met actieve surveillance en postmarketing-rapportage van passieve surveillance hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat er na vaccinatie een hoger risico zou zijn op deze bijwerkingen dan na ziekte met het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus (zie rubriek 5.1).

‡ Zie rubriek c.

Postvaccinatie-uitslag waarbij de Oka/Merck-stam werd geïsoleerd, was in het algemeen licht (zie rubriek 5.1).

### **c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

#### Gevallen van herpes zoster in klinische studies

In klinische studies werden 12 gevallen van herpes zoster gerapporteerd bij 9543 gevaccineerde kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar tijdens 84.414 persoonsjaren van follow-up. Dit resulteerde in een berekende incidentie van minstens 14 gevallen per 100.000 persoonsjaren, vergeleken met 77 gevallen per 100.000 persoonsjaren na infectie met het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus. Bij 1652 gevaccineerde personen van 13 jaar en ouder werden 2 gevallen van herpes zoster gerapporteerd. Alle 14 gevallen waren licht en er werden geen complicaties gerapporteerd.

In een ander klinisch onderzoek bij kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar, werden in de groep die 1 dosis ontving 2 gevallen van herpes zoster gerapporteerd. Er werden geen gevallen gerapporteerd in de twee-dosesgroep. De personen werden tot 10 jaar na vaccinatie gevolgd.

Actieve-surveillancegegevens van kinderen gevaccineerd met varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) die 14 jaar na vaccinatie gevolgd werden, toonden geen verhoogde frequentie van herpes zoster vergeleken met kinderen met voorafgaande in de natuur voorkomende varicella tijdens de pre-vaccinatieperiode. Echter, het langetermijneffect van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) op de incidentie van herpes zoster is momenteel niet bekend (zie rubriek 5.1).

### Complicaties geassocieerd met varicella

Complicaties van varicella door de vaccinstam, waaronder herpes zoster en gedissemineerde ziekte zoals aseptische meningitis en encefalitis zijn gemeld bij immuungecompromitteerde en immunocompetente personen.

### Overdracht

Gebaseerd op geïsoleerde gevallen uit de postmarketing-surveillance, kan het vaccinvirus in zeldzame gevallen worden overgedragen op contacten van de gevaccineerden die al dan niet een varicella-achtige uitslag ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

### Gelijktijdig gebruik van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) met andere pediatrische vaccins

Bij gelijktijdige toediening van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) met bof-mazelen-rubellavaccin (M-M-R II) aan kinderen van 12 tot 23 maanden oud werd bij 26-40 % koorts ( $\geq 38,9$  °C; oraal equivalent, dag 0 tot 42 na vaccinatie) gerapporteerd (zie ook rubriek 4.5).

## **d. Andere speciale populaties**

### Immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.3)

Necrotiserende retinitis is postmarketing gemeld bij immuungecompromitteerde personen.

### Ouderen

Ervaring in klinische studies heeft geen verschillen in het veiligheidsprofiel aangetoond tussen oudere (personen  $\geq 65$  jaar) en jongere proefpersonen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Accidentele toediening van meer dan de aanbevolen dosis varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) werd gerapporteerd (er werd een hogere dan de aanbevolen dosis geïnjecteerd, er werd meer dan 1 injectie gegeven of het interval tussen de injecties was korter dan aanbevolen). Van deze gevallen werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd: roodheid, pijn, ontsteking op de injectieplaats; prikkelbaarheid; gastro-intestinale klachten (dat wil zeggen haematemesis, fecaloïde braken, gastro-enteritis met braken en diarree); hoesten en virale infectie. Geen van de gevallen had complicaties op lange termijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: virusvaccins – varicella-zostervirussen

ATC-code: JO7BK01

#### *Evaluatie van de klinische werkzaamheid*

##### *Werkzaamheid bij kinderen jonger dan 12 maanden*

De klinische werkzaamheid is niet beoordeeld wanneer vaccinatie werd gestart voor de leeftijd van 12 maanden of jonger.

*Schema met één dosis bij gezonde kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar*

In gecombineerde klinische studies met eerdere formuleringen van het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) in doses variërend van ongeveer 1000 tot 17.000 PFU was het merendeel van de proefpersonen die het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) kregen en werden blootgesteld aan het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus, volledig beschermd tegen waterpokken, of kreeg een lichtere vorm van de ziekte.

In het bijzonder werd het beschermende effect van het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) vanaf 42 dagen na vaccinatie op drie verschillende manieren geëvalueerd:

- 1) in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gedurende 2 jaar (n = 956; werkzaamheid 95 tot 100 %; formulering met 17.430 PFU);
- 2) door beoordeling van bescherming tegen de ziekte na blootstelling in de thuissituatie gedurende 7 tot 9 jaar van observatie (n = 259; werkzaamheid 81 tot 88 %; formulering met 1000-9000 PFU); en
- 3) door vergelijking van de waterpokkenincidentie gedurende 7 tot 9 jaar bij gevaccineerden met historische controledata vanaf 1972 tot en met 1978 (n = 5404; werkzaamheid 83 tot 94 %; formulering met 1000-9000 PFU).

In een groep van 9202 kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar, die een dosis van het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) hadden gekregen, werden 1149 gevallen waargenomen die een infectie doormaakten (die meer dan 6 weken na vaccinatie optraden) over een follow-upperiode tot 13 jaar. Van deze 1149 gevallen werden er 20 (1,7 %) geclassificeerd als ernstig (aantal laesies  $\geq$  300, orale lichaamstemperatuur  $\geq$  37,8 °C). In vergelijking met de 36 % ernstige gevallen die werden gezien na infectie met het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus bij ongevaccineerde historische controlepersonen, corresponderen de bovengenoemde gegevens met een relatieve vermindering van 95 % van de hoeveelheid ernstige gevallen bij de ingeënte personen, die na vaccinatie een infectie kregen.

Profylaxe van varicella door vaccinatie tot maximaal 3 dagen na blootstelling werd onderzocht in twee kleine gecontroleerde studies. Het eerste onderzoek toonde aan dat geen van de 17 kinderen varicella ontwikkelde na blootstelling in de thuissituatie, vergeleken met 19 van 19 niet-gevaccineerde contacten. In een tweede placebogecontroleerde studie inzake post-blootstellingprofylaxe kreeg 1 van de 10 kinderen in de vaccingroep varicella, versus 12 van de 13 kinderen in de placebogroep. In een niet-gecontroleerde studie in een ziekenhuissetting kregen 148 patiënten, van wie er 35 immuungecompromitteerd waren, 1 tot 3 dagen na de blootstelling een dosis varicellavaccin; geen van deze patiënten ontwikkelde varicella.

Gepubliceerde gegevens met betrekking tot de preventie van varicella bij vaccinatie 4 tot 5 dagen na de blootstelling, zijn beperkt. In een dubbelblinde studie kregen 26 vatbare broers en zussen van kinderen met actieve varicella willekeurig ('at random') placebo of varicellavaccin. In de groep die varicellavaccin kreeg, ontwikkelden 4 van de 13 kinderen (30,8 %) varicella, van wie 3 kinderen waren gevaccineerd op dag 4 of 5. De ziekte was echter licht (1, 2 en 50 laesies). In de placebogroep daarentegen ontwikkelden 12 van de 13 kinderen (92,3 %) typische varicella (60 tot 600 laesies). Hieruit valt af te leiden dat vaccinatie 4 tot 5 dagen na blootstelling wellicht het verloop van secundaire gevallen van varicella beïnvloedt.

*Schema met twee doses bij gezonde kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar*

In een vergelijkend onderzoek van één dosis (N = 1114) met twee doses (N = 1102), toegediend met een interval van 3 maanden, was de geëvalueerde werkzaamheid van het vaccin tegen alle gradaties van ernst van varicella gedurende een observatieperiode van 10 jaar 94 % voor één dosis en 98 % voor twee doses (p < 0,001). Gedurende deze observatieperiode van 10 jaar was het gecumuleerde

varicellapercentage 7,5 % na één dosis en 2,2 % na twee doses. Het merendeel van de gemelde gevallen van varicella bij gevaccineerde personen met één of twee doses was licht.

*Schema met twee doses bij gezonde personen in de leeftijdsgroep van 13 jaar en ouder*

Het beschermende effect na twee doses die met een interval van 4 of 8 weken werden toegediend aan personen van 13 jaar en ouder, werd geëvalueerd op basis van blootstelling in de thuissituatie gedurende 6 tot 7 jaar na vaccinatie. De klinische werkzaamheid varieerde van ongeveer 80 tot 100 %.

Immunogeniciteit van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam)

*Schema met één dosis bij gezonde kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar*

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de immunogeniciteit van de koelkast-stabiele formulering gelijk is aan de immunogeniciteit van eerdere formuleringen waarvan de werkzaamheid werd onderzocht.

Er werd aangetoond dat een titer  $\geq 5$  gpELISA-units/ml (gpELISA is een uitermate gevoelige test, die niet commercieel beschikbaar is) 6 weken na vaccinatie een nauwe correlatie heeft met klinische bescherming. Het is echter niet bekend of een titer  $\geq 0,6$  gpELISA-units/ml correleert met langdurige bescherming.

Humorale immuunrespons bij kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar

Seroconversie (op basis van de cut-offwaarde van de test, die in het algemeen correspondeert met  $\geq 0,6$  gpELISA-units/ml) werd gezien bij 98 % van de 9610 vatbare kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar, die een dosis kregen variërend van 1000 tot 50.000 PFU. Bij ongeveer 83 % van deze kinderen werd een varicella-antilichaamtiter  $\geq 5$  gpELISA-units/ml geïnduceerd.

Bij kinderen van 12 tot en met 23 maanden oud induceerde toediening van gekoelde PROVARIVAX (8000 PFU/dosis of 25.000 PFU/dosis) een varicella-antilichaamtiter  $\geq 5$  gpELISA-units/ml 6 weken na vaccinatie bij 93 % van de gevaccineerde kinderen.

Humorale immuunrespons bij personen van 13 jaar en ouder

Bij 934 personen van 13 jaar en ouder bleek in een aantal klinische trials met het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam), in doses variërend van ongeveer 900 tot 17.000 PFU, na 1 dosis vaccin seroconversie (varicella-antilichaamtiter  $\geq 0,6$  gpELISA-units/ml) te zijn opgetreden bij 73 tot 100 % van de proefpersonen. Het percentage proefpersonen met een antilichaamtiter  $\geq 5$  gpELISA-units/ml varieerde van 22 tot 80 %.

Na 2 vaccinaties (601 proefpersonen) met doses variërend van ongeveer 900 tot 9000 PFU trad seroconversie op bij 97 tot 100 % van de proefpersonen, terwijl het percentage proefpersonen met een antilichaamtiter  $\geq 5$  gpELISA-units/ml tussen 76 en 98 % lag.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de immuunrespons op PROVARIVAX bij VZV-seronegatieve personen  $\geq 65$  jaar.

Humorale immuniteit volgens toedieningswijze

Een vergelijkend onderzoek bij 752 personen die PROVARIVAX via intramusculaire of via subcutane route kregen toegediend toonde een vergelijkbaar immunogeniciteitsprofiel van beide toedieningswijzen aan.

*Schema met twee doses bij gezonde kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar*

In een multicentrisch onderzoek hebben gezonde kinderen van 12 maanden tot en met 12 jaar ofwel één dosis PROVARIVAX gekregen ofwel twee doses met 3 maanden interval. De immunogeniciteitsresultaten worden in de tabel hieronder weergegeven:

	PROVARIVAX Schema met één dosis (N = 1114)	PROVARIVAX Schema met twee doses (N = 1102)	
		6 weken na dosis 1	6 weken na dosis 2
Seroconversiepercentage	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Percentage met VZV- antilichaamtiter ≥ 5 gpELISA-units/ml (seroprotectiepercentage)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Geometrisch gemiddelde titers (gpELISA-units/ml)	12,0	12,8	141,5

De resultaten van dit onderzoek en andere onderzoeken waarbij een tweede dosis van het vaccin is toegediend 3 tot 6 jaar na de eerste dosis laten een significante stimulatie zien van de VZV-antilichaamreactie bij een tweede dosis. Na toediening van twee doses met een interval van 3 tot 6 jaar zijn de VZV-antilichaamspiegels vergelijkbaar met de VZV-antilichaamspiegels na toediening van twee doses met 3 maanden interval. De seroconversiepercentages waren ongeveer 100 % na de eerste dosis en 100 % na de tweede dosis. De seroprotectiepercentages van het vaccin (≥ 5 gpELISA-units/ml) waren ongeveer 85 % na de eerste dosis en 100 % na de tweede dosis en de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) zijn ongeveer vertienvoudigd na de tweede dosis (voor veiligheid zie rubriek 4.8).

*Schema van twee doses bij gezonde kinderen van 9 tot en met 12 maanden bij de eerste dosis*

In een klinisch onderzoek werd het gecombineerde bof-mazelen-rubella-varicellavaccin (Oka/Merck)(BMRV) toegediend volgens een schema van 2 doses met een interval van 3 maanden bij 1620 gezonde proefpersonen van 9 tot en met 12 maanden ten tijde van de eerste dosis.

Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en 2 was over het algemeen vergelijkbaar voor alle leeftidscohorten.

Bij de 'Full Analysis Set' (volledige analyseset; gevaccineerde proefpersonen, ongeacht hun antilichaamtiter bij aanvang van de studie) werden seroprotectiepercentages van 100 % gezien voor varicella na de tweede dosis, ongeacht de leeftijd van de gevaccineerde persoon bij de eerste dosis.

De seroprotectiepercentages en GMT's voor varicella bij de 'Full Analysis Set' worden in de tabel hieronder weergegeven.

	BMRV-vaccin Dosis 1 op 9 mnd Dosis 2 op 12 mnd (N = 527)		BMRV-vaccin Dosis 1 op 11 mnd Dosis 2 op 14 mnd (N = 480)		BMRV-vaccin Dosis 1 op 12 mnd Dosis 2 op 15 mnd (N = 466)	
	6 weken na dosis 1	6 weken na dosis 2	6 weken na dosis 1	6 weken na dosis 2	6 weken na dosis 1	6 weken na dosis 2

Seroprotectiepercentage voor varicella [95 %-BI] (titer $\geq$ 5 gpELISA-units/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]
Geometrische gemiddelde titers [95 %-BI] (gpELISA-units/ml)	12 [12, 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

#### *Duur van de immuunrespons*

##### *Schema met één dosis bij kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar*

In de klinische onderzoeken met gezonde kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar, waarin de proefpersonen na vaccinatie met 1 dosis langdurig werden gevolgd, waren detecteerbare varicella-antilichamen (gpELISA  $\geq$  0,6 units/ml) aanwezig bij 99,1 % (3092/3120) 1 jaar na vaccinatie, bij 99,4 % (1382/1391) 2 jaar na vaccinatie, bij 98,7 % (1032/1046) 3 jaar na vaccinatie, bij 99,3 % (997/1004) 4 jaar na vaccinatie, bij 99,2 % (727/733) 5 jaar na vaccinatie en bij 100 % (432/432) van de proefpersonen 6 jaar na vaccinatie.

##### *Schema met twee doses bij kinderen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot en met 12 jaar*

Gedurende een follow-up-periode van 9 jaar waren de GMT's en het percentage kinderen met VZV-antilichaamtiters  $\geq$  5 gpELISA-units/ml bij kinderen die twee doses hebben gekregen hoger dan die van kinderen die één dosis hebben gekregen in het eerste follow-upjaar en vergelijkbaar tijdens de gehele follow-upperiode. De gecumuleerde aanhoudende aanwezigheid van VZV-antilichamen in beide schema's bleef zeer hoog na 9 jaar follow-up (99,0 % voor de groep die één dosis heeft gekregen en 98,8 % voor de groep die twee doses heeft gekregen).

#### Personen van 13 jaar en ouder

In klinische onderzoeken met gezonde personen van 13 jaar en ouder, die 2 doses vaccin kregen waren detecteerbare varicella-antilichamen (gpELISA  $\geq$  0,6 units/ml) aanwezig bij 97,9 % (568/580) 1 jaar na vaccinatie, bij 97,1 % (34/35) 2 jaar na vaccinatie, bij 100 % (144/144) 3 jaar na vaccinatie, bij 97,0 % (98/101) 4 jaar na vaccinatie, bij 97,5 % (78/80) 5 jaar na vaccinatie en 6 jaar na de vaccinatie bij 100 % (45/45) van de proefpersonen 6 jaar na vaccinatie.

Bij gevaccineerden is na blootstelling aan het in de natuur voorkomende varicella-zostervirus een stijging van de antilichaamspiegel waargenomen. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de aanhoudende aanwezigheid van een antilichaamspiegel na vaccinatie, die in deze studies werd gevonden. De duur van de immuunrespons na toediening van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) in afwezigheid van wildtype-stimulatie is niet bekend (zie rubriek 4.2).

Het immuungeheugen werd aangetoond door toediening van een booster dosis varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) 4 tot 6 jaar na de eerste vaccinatie bij 419 personen die ten tijde van de eerste injectie 1 tot 17 jaar oud waren. De GMT was voor de booster dosis 25,7 gpELISA-units/ml en nam toe tot 143,6 gpELISA-units/ml ongeveer 7-10 dagen na de booster dosis.

#### **Werkzaamheid van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam)**

##### Observationele onderzoeken naar langetermijnwerkzaamheid van PROVAVAX

Surveillancegegevens van twee Amerikaanse observationele onderzoeken naar werkzaamheid bevestigden dat wijdverspreide varicellavaccinatie het risico op varicella verlaagt met ongeveer 90 %. Bovendien werd het verlaagde risico minstens 15 jaar in stand gehouden in de populatie bij zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde personen. De gegevens suggereren eveneens dat varicellavaccinatie het risico op herpes zoster kan verlagen bij gevaccineerde personen.

In het eerste onderzoek, een prospectief langetermijncohortonderzoek, werden ongeveer 7600 kinderen, die in 1995 in hun tweede levensjaar gevaccineerd waren met varicellavaccin, 14 jaar lang actief gevolgd om de incidentie van varicella en herpes zoster te schatten. Aan het einde van het onderzoek in 2009 was van 38 % van de onderzochte kinderen bekend dat zij een tweede dosis varicellavaccin hadden ontvangen. Het is van belang te melden dat in 2006 een tweede dosis varicellavaccin werd aangeraden in de VS. Tijdens de volledige follow-up was de incidentie van varicella ongeveer 10 maal lager onder gevaccineerden dan onder kinderen van dezelfde leeftijd in de pre-vaccinatieperiode (de geschatte werkzaamheid van het vaccin gedurende de onderzoeksperiode lag tussen 73 % en 90 %). Wat betreft herpes zoster, waren er minder gevallen van herpes zoster onder varicella-gevaccineerden tijdens de follow-upperiode dan verwacht werd van frequenties bij kinderen van dezelfde leeftijd met voorafgaande in de natuur voorkomende varicella tijdens de pre-vaccinatieperiode (relatief risico = 0,61, 95 %-BI 0,43 - 0,89). Doorbraakgevallen van varicella en zoster waren meestal licht van aard.

In een tweede langetermijnsurveillance-onderzoek werden 15 jaar lang vijf cross-sectionele metingen gedaan naar varicella-incidentie, elke in een random steekproef van ongeveer 8000 kinderen en adolescenten van 5 tot 19 jaar van 1995 (pre-vaccinatie) tot en met 2009. Resultaten lieten een geleidelijke afname zien van varicella-frequenties van in totaal 90 % tot 95 % (ongeveer 10- tot 20-voud) van 1995 tot 2009 in alle leeftijdsgroepen. Dit gold voor zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde kinderen en adolescenten. Daarnaast werd een afname waargenomen in de frequentie van ziekenhuisopnames in verband met varicella van ongeveer 90 % (ongeveer 10-voud) in alle leeftijdsgroepen.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Voor vaccins is geen evaluatie van de farmacokinetische gegevens vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Traditionele preklinische veiligheidsonderzoeken werden niet uitgevoerd, maar er zijn geen preklinische problemen die relevant worden geacht voor de klinische veiligheid naast de gegevens die in andere rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken worden vermeld.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder:*

Sucrose

Gehydrolyseerde gelatine

Ureum

Natriumchloride

Mononatrium-L-glutamaat

Watervrij dinatriumfosfaat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Kaliumchloride

Voor informatie over de restsporen, zie rubrieken 2, 4.3 en 4.4.

*Oplosmiddel:*

Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

## **6.3 Houdbaarheid**

**2 jaar.**

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter *in-use*-stabiliteit aangetoond gedurende 30 minuten bij een temperatuur tussen 20 °C en 25 °C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C). De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**Niet in de vriezer bewaren.**

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### *Injectieflacon*

Poeder in een 3 ml injectieflacon (Type I-glas) met stopper (butylrubber) en flip-off-dop (aluminium).

### *Voorgevulde spuit*

Oplosmiddel in een voorgevulde 1 ml-spuit (Type I-glas) met zuigerstopper (chlorbutylrubber) en afneembare dop (styreenbutadienrubber), zonder injectienaald.

Oplosmiddel in een voorgevulde 1 ml-spuit (Type I-glas) met zuigerstopper (chlorbutylrubber) en afneembare dop (styreenbutadienrubber), met 2 losse injectienaalden in de blister.

1 of 10 per verpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor reconstitutie bevat de injectieflacon een wit tot gebroken wit poeder en de voorgevulde spuit bevat een doorzichtig, kleurloos vloeibaar oplosmiddel. Het gereconstitueerde vaccin is een doorzichtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Vermijd contact met ontsmettingsmiddelen.

Voor de reconstitutie van het vaccin mag alleen het oplosmiddel worden gebruikt dat in de voorgevulde spuit wordt meegeleverd.

Het is belangrijk om voor elke patiënt een afzonderlijke steriele spuit en naald te gebruiken om overdracht van ziekteverwekkers van de ene op de andere persoon te voorkomen.

Er moet één naald gebruikt worden voor reconstitutie en een aparte, nieuwe naald voor injectie.

*Aanwijzingen voor de bereiding van het vaccin*



Om de injectienaald te bevestigen, moet hij stevig op de tip van de spuit worden geduwd en vastgezet door hem een kwartslag te draaien (90°).

Injecteer de hele inhoud van de voorgevulde spuit in de injectieflacon die het poeder bevat. De injectieflacon zachtjes schudden om de inhoud goed te mengen.

Het gereconstitueerde vaccin moet visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of een verandering in het uiterlijk. Het vaccin mag niet worden gebruikt als er vaste deeltjes te zien zijn of als het vaccin na reconstitutie geen doorzichtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof is.

**Het wordt aangeraden om het vaccin direct na reconstitutie toe te dienen, om verlies van werkzaamheid te minimaliseren. Gooi het gereconstitueerde vaccin weg als het niet binnen 30 minuten is gebruikt.**

**Vries het gereconstitueerde vaccin niet in.**

Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op in een spuit, verwissel de naald en injecteer het vaccin subcutaan of intramusculair.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland  
Tel.: 0800 9999000  
E-mail: [medicalinfo.nl@merck.com](mailto:medicalinfo.nl@merck.com)

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 29215

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2004  
Datum van laatste verlenging: 19 december 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 4 december 2023