

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VARIVAX pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin cu virus varicelic (viu)

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține:

Virus varicelic\* tulpina Oka/Merck (viu atenuat)  $\geq 1350$  PFU\*\*

\* Produs în celule diploide umane (MRC-5)

\*\* PFU = unități formatoare de plaje

Acest vaccin poate conține cantități infime de neomicină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă.

Pulbere albă până la aproape albă și solvent lichid limpede, incolor.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

VARIVAX este indicat pentru imunizarea împotriva varicelei la persoane cu vârsta de minimum 12 luni (vezi pct. 4.2 și 5.1).

VARIVAX poate fi administrat la sugari începând de la vârsta de 9 luni, în circumstanțe speciale, spre exemplu în conformitate cu programele naționale de vaccinare sau în situația apariției unor focare ale bolii (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.1).

VARIVAX poate fi, de asemenea, administrat persoanelor susceptibile de expunere la varicelă. Vaccinarea în interval de 3 zile de la expunere poate preveni o infecție manifestă clinic sau poate modifica evoluția infecției. În plus, există date limitate care indică faptul că vaccinarea în interval de până la 5 zile după expunere poate modifica evoluția infecției (vezi pct. 5.1).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### *Doze*

Utilizarea VARIVAX trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

#### Sugari cu vârsta sub 9 luni

VARIVAX nu trebuie administrat la sugari cu vârsta sub 9 luni.

#### Sugari cu vârsta de 9 luni sau peste

Pentru asigurarea unei protecții optime împotriva varicelei (vezi pct. 5.1) trebuie să fie administrate două doze de VARIVAX.

- Sugari cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 luni  
În cazurile în care vaccinarea este inițiată la vârste cuprinse între 9 și 12 luni, este necesară o a doua doză, care trebuie administrată după un interval de minimum 3 luni (vezi pct. 5.1).
- Persoane cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani  
La persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani, trebuie să existe un interval de cel puțin o lună între administrarea primei și celei de-a doua doze (vezi pct. 5.1).

*Observație: Recomandările oficiale aplicabile, referitoare la necesitatea administrării unei doze sau a două doze de vaccin și la intervalul dintre dozele de vaccin cu virus varicelic pot varia.*

La persoanele cu vârsta între 12 luni și 12 ani care prezintă infecție asimptomatică cu HIV [clasa CDC 1] și un procent al limfocitelor T CD4+  $\geq 25\%$  față de valoarea specifică vârstei trebuie administrate două doze, la interval de 12 săptămâni una de cealaltă.

- Persoane cu vârsta de 13 ani și peste  
Persoanelor cu vârsta de 13 ani și peste trebuie să li se administreze două doze, la interval de 4-8 săptămâni. Dacă intervalul dintre doze depășește 8 săptămâni, a doua doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil (vezi pct. 5.1).

Sunt disponibile date privind eficacitatea protecției oferite de vaccin timp de până la 9 ani de la vaccinare (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, necesitatea administrării unor doze de rapel nu a fost încă stabilită.

Dacă se administrează VARIVAX la subiecți seronegativi înaintea unei perioade planificate sau posibile de tratament imunosupresor (precum în cazul persoanelor la care urmează să se efectueze transplant de organ și a celor în faza de remisiune a unei afecțiuni maligne), în programarea vaccinărilor trebuie să se ia în calcul intervalul de după a doua doză, pentru a se putea obține protecția maximală (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Nu există date cu privire la eficacitatea protecției sau răspunsurile imune față de VARIVAX la persoane seronegative cu vârsta peste 65 de ani.

### *Mod de administrare*

Vaccinul trebuie injectat intramuscular (i.m.) sau subcutanat (s.c.).

Locurile preferate de injectare sunt în zona antero-laterală a coapsei la copiii cu vârste mai mici și în zona mușchiului deltoid la copiii cu vârste mai mari, adolescenți și adulți.

La pacienții cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare, vaccinul trebuie administrat subcutanat.

**A NU SE INJECTA INTRAVASCULAR.**

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului: Vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la orice tip de vaccin împotriva varicelei, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau la neomicină (care poate fi prezentă ca o urmă reziduală, vezi pct. 2 și 4.4).
- Discrazii sanguine, leucemie, limfoame de orice tip sau alte neoplasme maligne care afectează sistemele hematopoietic și limfatic.
- Persoane la care se administrează tratamente imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi în doze mari) (vezi pct. 4.8).
- Imunodeficiență umorală sau celulară severă (primară sau dobândită), de exemplu imunodeficiență combinată severă, agamaglobulinemie și SIDA sau infecție simptomatică cu HIV sau un procent al limfocitelor T CD4+ sub valoarea specifică vârstei: la copii cu vârsta sub 12 luni: CD4+ <25%; la copii cu vârsta între 12 și 35 de luni: CD4+ <20%; la copii cu vârsta între 35 și 59 de luni: CD4+ <15% (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Persoane cu antecedente heredo-colaterale de imunodeficiență congenitală sau ereditară, cu excepția cazului în care se demonstrează competența imună a potențialului destinatar al vaccinului.
- Tuberculoză activă netratată.
- Orice afecțiune asociată cu febră >38,5 °C; febra redusă, ca atare, nu reprezintă însă o contraindicație pentru vaccinare.
- Sarcină. Mai mult decât atât, sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Similar oricărui vaccin injectabil, trebuie să existe întotdeauna la îndemână tratament medical adecvat și posibilitatea de monitorizare, în eventualitatea unei reacții anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Ca și în cazul altor vaccinuri, există posibilitatea de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, nu numai față de substanța activă, dar și față de oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau neomicină (care poate fi prezentă ca o urmă reziduală vezi pct. 2 și 4.3).

Similar altor vaccinuri, VARIVAX nu asigură protecția completă a tuturor persoanelor cu varicelă contactată în mod natural. Studiile clinice au evaluat eficacitatea vaccinării doar începând de la 6 săptămâni după administrarea unei singure doze la persoane sănătoase cu vârsta de până la 12 ani sau la 6 săptămâni după a doua doză la subiecți cu vârste mai mari (vezi pct. 5.1).

Vaccinarea poate fi luată în considerare la pacienții cu anumite deficiențe imune în situația în care beneficiile depășesc riscurile (spre exemplu, la subiecți cu infecție cu HIV asimptomatică, cu deficite ale subclaselor de IgG, neutropenie congenitală, boală granulomatoasă cronică și afecțiuni asociate deficitului de complement).

Pacienții imunocompromiși la care acest vaccin nu este contraindicat (vezi pct. 4.3) pot să nu prezinte un răspuns la fel de bun ca subiecții imunocompetenți; prin urmare, unii dintre acești pacienți se pot îmbolnăvi de varicelă în caz de contact cu virusul, în pofida administrării adecvate a vaccinului. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de varicelă.

Persoanele vaccinate trebuie să evite să utilizeze salicilați timp de 6 săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.5).

### Transmitere

Transmiterea virusului varicelic din vaccin (tulpina Oka/Merck) care să rezulte în infecție cu virus varicelic inclusiv boala diseminată, poate avea loc în cazuri rare, de la persoane vaccinate (care dezvoltă sau nu o erupție asemănătoare varicelei) și contacti susceptibili la varicelă inclusiv persoane sănătoase precum și cele cu risc crescut (vezi pct. 4.8).

Din acest motiv, persoanele vaccinate trebuie să încerce să evite, ori de câte ori este posibil, contactul imediat cu persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă, timp de până la 6 săptămâni după vaccinare.

În situațiile în care nu se poate evita contactul cu persoanele cu risc crescut, înainte de vaccinare trebuie evaluat riscul potențial de transmitere a virusului din vaccin, comparativ cu riscul de contactare și transmitere a virusului varicelei de tip sălbatic (vezi pct. 4.8).

Persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă sunt:

- Persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.3);
- Femeile gravide fără antecedente pozitive documentate de varicelă sau analize de laborator care să demonstreze o infecție anterioară;
- Nou-născuți ale căror mame nu au antecedente pozitive documentate de varicelă sau analize de laborator care să demonstreze o infecție anterioară.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### Potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

VARIVAX nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin sau medicament. Alte vaccinuri injectabile sau alte medicamente trebuie administrate ca injecții separate și în regiuni diferite ale corpului.

### *Administrarea concomitentă cu alte vaccinuri*

VARIVAX a fost administrat la copii de vârstă mică simultan, dar în locuri diferite de injectare, cu un vaccin combinat rujeolic-urlian-rubeolic, cu vaccinul conjugat împotriva *Haemophilus influenzae* tip b, vaccinul hepatitic B, vaccinul diftero-tetano-pertussis celular și cu vaccinul poliomielitice cu administrare orală. La administrarea acestora concomitent cu VARIVAX, nu s-au înregistrat dovezi ale unei diferențe relevante clinic între răspunsurile imune la oricare dintre antigene. În cazul în care vaccinul cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) nu se administrează concomitent cu vaccinul rujeolic-urlian-rubeolic viu, trebuie să existe un interval de 1 lună între administrarea celor 2 vaccinuri cu virusuri vii.

Administrarea VARIVAX concomitent cu vaccinurile DTaP (diftero-tetano-pertussis acelar) tetravalente, pentavalente sau hexavalente nu a fost evaluată.

Vaccinarea trebuie amânată timp de cel puțin 5 luni după transfuziile de sânge sau plasmă, sau după administrarea de imunoglobulină umană normală sau imunoglobulină împotriva virusului varicelo-zosterian (VZIG).

Administrarea de preparate din sânge care conțin anticorpi împotriva virusului varicelo-zosterian, inclusiv VZIG sau alte preparate pe bază de imunoglobuline, în interval de 1 lună de la administrarea unei doze de VARIVAX poate diminua răspunsul imun la vaccin și, astfel, reduce eficacitatea protecției oferite de

acesta. Așadar, dacă nu este considerată esențială, administrarea oricăruia dintre aceste preparate trebuie evitată timp de 1 lună de la administrarea unei doze de VARIVAX.

Persoanele vaccinate trebuie să evite administrarea de salicilați timp de 6 săptămâni după vaccinarea cu VARIVAX, deoarece a fost raportată apariția sindromului Reye ca urmare a utilizării de salicilați în timpul infecției cu virus varicelic tip sălbatic (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Fertilitatea*

Nu s-au efectuat studii privind efectele VARIVAX asupra funcției de reproducere la animale. VARIVAX nu a fost evaluat în ceea ce privește potențialul de afectare a fertilității.

##### *Sarcină*

Femeile gravide nu trebuie vaccinate cu VARIVAX.

Nu au fost efectuate studii cu VARIVAX la femeile gravide.

Cu toate acestea, nu a fost raportată afectare fetală în cazul administrării de vaccinuri împotriva varicelei la femeile gravide. Nu se cunoaște dacă VARIVAX are efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere.

Sarcina trebuie evitată timp de 1 lună de la vaccinare. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie sfătuite să amâne momentul sarcinii.

##### *Alăptarea*

Din cauza riscului teoretic de transmitere a tulpinii virale din compoziția vaccinului de la mamă la sugar, VARIVAX nu este în general recomandat mamelor care alăptează (vezi și pct. 4.4). Oportunitatea vaccinării în cazul femeilor expuse, fără antecedente de varicelă sau figurând în evidențe ca seronegative pentru varicelă trebuie evaluată de la o pacientă la alta.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### **a. Rezumatul profilului de siguranță**

În cadrul studiilor clinice, a fost administrată formula congelată și formula stabilă la rece a vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) la aproximativ 17000 de persoane sănătoase cu vârsta  $\geq 12$  luni, care au fost monitorizate timp de până la 42 zile după fiecare doză. Nu s-a înregistrat nicio creștere a riscului de evenimente adverse atunci când VARIVAX a fost administrat la persoane seropozitive. Profilul de siguranță al vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) stabil la rece a fost în general similar cu profilul de siguranță pentru formulările anterioare ale vaccinului.

În cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 956 persoane sănătoase cu vârsta între 12 luni și 14 ani, dintre care 914 aveau susceptibilitate confirmată serologic la varicelă, singurele evenimente adverse apărute cu o frecvență semnificativ mai mare la persoanele vaccinate, față de cele la care s-a administrat placebo, au fost durerea (26,7% față de 18,1%) și eritemul (5,7% față de 2,4%) la locul injectării și erupție de tipul varicelei în zone diferite de cea a injectării (2,2% față de 0,2%).

În cadrul unui studiu clinic s-a administrat VARIVAX la 752 copii, fie pe cale intramusculară, fie pe cale subcutanată. Profilele de siguranță generale pentru cele două căi de administrare au fost comparabile, deși reacțiile la locul de injectare au fost mai puțin frecvente în grupul cu administrare i.m. (20,9%), decât în grupul cu administrare s.c. (34,3%).

Într-un studiu după punerea pe piață a vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck), efectuat pentru evaluarea siguranței pe termen scurt a acestuia (urmărire pe o perioadă de 30 sau 60 zile), la aproximativ 86000 copii cu vârste cuprinse între 12 luni și 12 ani și la 3600 persoane cu vârsta de minimum 13 ani și peste, nu au fost raportate niciun fel de evenimente adverse grave asociate cu administrarea vaccinului.

## **b. Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel**

### Studii clinice

În toate studiile clinice de evaluare a relației cauzale expunere-eveniment advers (5185 subiecți) au fost raportate următoarele evenimente adverse în corelație temporală cu vaccinarea:

Reacțiile adverse sunt clasificate pe categorii de frecvență folosind următoarea convenție:

*Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )*

*Persoane sănătoase cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani (1 doză)*

<b>Evenimente adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Limfadenopatie, limfadenită, trombocitopenie	Rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Cefalee, somnolență	Mai puțin frecvente
Apatie, agitație, hipersomnie, tulburări de mers, convulsii febrile, tremor	Rare
<i>Tulburări oculare</i>	
Conjunctivită	Mai puțin frecvente
Conjunctivită acută, lăcrimare, edem palpebral, iritație	Rare
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Otalgie	Rare
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Tuse, congestie nazală, congestie a căilor respiratorii, rinoree	Mai puțin frecvente
Sinuzită, strănut, congestie pulmonară, rinită, wheezing, bronșită, infecție respiratorie, pneumonie	Rare
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Anorexie	Mai puțin frecvente
<i>Infecții și infestări</i>	
Infecții la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
Gastroenterită, otită, otită medie, faringită, varicelă, exantem viral, infecție virală	Mai puțin frecvente
Infecție, sindrom pseudogripal	Rare

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Diaree, vărsături	Mai puțin frecvente
Durere abdominală, greață, hematochezie, ulcerații bucale	Rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată de tipul varicelei (număr mediu de 5 leziuni generalizate)	Frecvente
Dermatită de contact, eritem, prurit, urticarie	Mai puțin frecvente
Hiperemie cutanată, vezicule, dermatită atopică, erupție cutanată asemănătoare urticariei, contuzie, dermatită, erupție cutanată indusă de medicamente, infecție cutanată	Rare
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Durere musculo-scheletică, mialgie, rigiditate	Rare
<i>Tulburări vasculare</i>	
Extravazare	Rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Febră	Foarte frecvente
Eritem la locul injectării, erupție cutanată tranzitorie, durere/sensibilitate/inflamație, tumefiere și erupție de tipul varicelei (număr median de 2 leziuni la locul injectării)	Frecvente
Astenie/fatigabilitate, echimoză la locul injectării, hematom, indurație, erupție cutanată tranzitorie, stare generală de rău	Mai puțin frecvente
Eczemă la locul injectării, nodul, căldură, erupție cutanată tranzitorie asemănătoare urticariei, modificare de culoare, inflamație, rigiditate, edem/tumefiere, senzație de căldură, senzație de căldură la atingere	Rare
<i>Tulburări psihice</i>	
Iritabilitate	Frecvente
Plâns, insomnie, tulburări de somn	Mai puțin frecvente

*Persoane sănătoase cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani (2 doze la interval  $\geq 3$  luni)*

Au fost raportate următoarele evenimente adverse temporal corelate cu vaccinarea la persoane cu vârsta între 12 luni și 12 ani la care s-a administrat vaccinul cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck): diaree, convulsie febrilă, febră, artrită postinfecțioasă, vărsături.

Rata evenimentelor adverse sistemice apărute în studiile clinice după a doua doză de VARIVAX a fost în general similară cu sau mai mică decât cea observată în cazul primei doze. Ratele reacțiilor adverse la locul injectării (preponderent eritem și tumefiere) au fost mai mari după a doua doză (vezi pct. 5.1 pentru descrierea studiului).

Persoane sănătoase cu vârsta de 13 ani și peste (la majoritatea s-au administrat 2 doze la interval de 4 până la 8 săptămâni)

Relația cauzală nu a fost evaluată la persoane cu vârsta de 13 ani și peste, cu excepția evenimentelor adverse severe.

Cu toate acestea, următoarele evenimente au fost temporal corelate cu vaccinarea în cadrul studiilor clinice (1648 subiecți):

Evenimente adverse	Frecvență
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Erupție cutanată tranzitorie de tipul varicelei (număr median de 5 leziuni generalizate)	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Febră $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ măsurată la nivelul cavității bucale, eritem la locul injectării, durere și tumefiere	Foarte frecvente
Erupție cutanată tranzitorie la locul injectării, prurit și erupție cutanată tranzitorie de tipul varicelei (număr median de 2 leziuni la locul injectării)	Frecvente
Echimoză la locul injectării, hematom, indurație, amorțeală și senzație de căldură	Mai puțin frecvente
Hiperpigmentare, rigiditate	Rare

Supravegherea după punerea pe piață

Au existat raportări spontane ale următoarelor evenimente adverse corelate temporal cu VARIVAX în timpul utilizării după punerea pe piață la nivel mondial:

<b>Evenimente adverse<sup>+</sup></b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>
Anemie aplastică, trombocitopenie (inclusiv purpură trombocitopenică idiopatică (PTI)), limfadenopatie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>
Accident vascular cerebral, convulsii febrile și non-febrile, sindrom Guillain-Barré, mielită transversă, paralizie Bell, ataxie*, vertigo/amețeală, parestezie, sincopă
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>
Pneumonită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>
Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, purpură Henoch-Schönlein, infecții bacteriene secundare ale pielii și țesuturilor moi, inclusiv celulită
<i>Infecții și infestări</i>
Encefalită* <sup>‡</sup> , faringită, pneumonie*, varicelă (cu tulpina din vaccin), herpes zoster* <sup>‡</sup> , meningită aseptică <sup>‡</sup>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>
Iritabilitate
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>
Anafilaxie (inclusiv șoc anafilactic) și fenomene corelate precum angioedem, edem facial și edem periferic, anafilaxie la persoane cu sau fără alergii în antecedente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>
Greață, vărsături

<sup>+</sup> Întrucât aceste evenimente au fost raportate voluntar, de la nivelul unei populații de mărime incertă, nu este întotdeauna posibilă estimarea frecvenței acestora sau stabilirea unei relații cauzale cu expunerea la vaccin. În consecință, frecvența acestor evenimente adverse este considerată „necunoscută”.



\* Evenimentele adverse selectate, care au fost raportate în cazul administrării vaccinului cu virus varicelic (viu) (Oka/Merck strain) au survenit și ca urmare a infecției cu virusul varicelei de tip sălbatic. Nu există semnale privind o creștere a riscului de apariție a acestor evenimente după vaccinare, comparativ cu boala produsă de tulpinile sălbatice, provenite din studiile de supraveghere activă după punerea pe piață sau conform raportărilor pasive din cadrul supravegherii după punerea pe piață (vezi pct. 5.1).

‡ Vezi pct. c.

Erupțiile cutanate tranzitorii după vaccinare din care a fost izolată tulpina Oka/Merck au fost, în general, ușoare (vezi pct. 5.1).

### **c. Descrierea reacțiilor adverse selectate**

#### Cazuri de herpes zoster în studiile clinice

În cadrul studiilor clinice au fost raportate 12 cazuri de herpes zoster, dintre 9543 de persoane vaccinate cu vârsta între 12 luni și 12 ani pe parcursul a 84414 persoane-ani de urmărire. Incidența calculată pe baza acestora a fost de 14 cazuri la 100000 persoane-ani, comparativ cu 77 cazuri la 100000 de persoane-ani după infecția cu virus varicelic tip sălbatic. Au fost raportate 2 cazuri de herpes zoster la 1652 persoane vaccinate cu vârsta de 13 ani sau peste. Toate cele 14 cazuri au fost ușoare ca severitate și nu s-au asociat cu sechele.

În cadrul unui alt studiu clinic la persoane cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani, au fost raportate 2 cazuri de herpes zoster în grupul la care s-a administrat o doză de vaccin și niciun caz în cel la care s-au administrat două doze. Subiecții au fost urmăriți timp de 10 ani după vaccinare.

Datele furnizate de supravegherea activă la copiii imunizați cu vaccin cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) și urmăriți timp de 14 ani după vaccinare nu au relevat nicio creștere a frecvenței cazurilor de herpes zoster, față de copiii infectați cu virusul sălbatic al varicelei în perioada prevaccinală. Cu toate acestea, nu se cunoaște în prezent efectul pe termen lung al vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) asupra incidenței herpesului zoster.

#### Complicații asociate cu varicela

Au fost raportate complicații ale varicelei cauzate de tulpina din vaccin, inclusiv herpes zoster și boală diseminată, cum sunt meningita și encefalita aseptice, la persoane imunodeprimate și la persoane imunocompetente.

#### Transmitere

Conform unor rapoarte izolate de cazuri din perioada de supraveghere după punerea pe piață, virusul din vaccin poate fi transmis rar la contactii persoanelor vaccinate care dezvoltă sau nu erupție cutanată tranzitorie de tip varicelic (vezi pct. 4.4).

#### Utilizarea vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) concomitent cu alte vaccinuri pentru copii și adolescenți

Atunci când vaccinul cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) a fost administrat simultan cu vaccinul rujeolic-urlian-rubeolic (M-M-R II) la persoane cu vârste cuprinse între 12 și 23 de luni, s-a raportat apariția febrei ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ; temperatură măsurată la nivelul cavității bucale echivalentă, zilele 0-42 după vaccinare) cu o frecvență de 26-40% (vezi și pct. 4.5).

### **d. Alte grupe speciale de pacienți**

#### Persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.3)

Retinita necrozantă a fost raportată după punerea pe piață la persoane imunocompromise.

## Vârșnici

În cadrul studiilor clinice nu au fost identificate diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță între subiecții vârstnici (persoane cu vârsta  $\geq 65$  ani) și subiecții mai tineri.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Au fost raportate cazuri de administrare accidentală a unei cantități mai mari de vaccin cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) decât doza recomandată (fie prin administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată, prin administrarea mai multor injecții sau prin administrarea acestora la un interval mai scurt decât este recomandat). În conexiune cu aceste cazuri, au fost raportate următoarele evenimente adverse: eritem la locul injectării, durere, inflamație; iritabilitate; manifestări gastrointestinale (și anume, hematemeză, vărsături fecaloide, gastroenterită cu vărsături și diaree); tuse și infecție virală. Niciunul dintre cazuri nu s-a asociat cu sechele pe termen lung.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri antivirale - vaccinuri cu virusuri varicelice, codul ATC: J07BK01

#### *Evaluarea eficacității clinice*

#### *Eficacitatea la persoane cu vârsta sub 12 luni*

Eficacitatea clinică nu a fost evaluată în cazurile în care vaccinarea s-a inițiat la vârste mai mici de 12 luni.

#### *Schema de vaccinare cu 1 doză la persoane sănătoase cu vârsta de la 12 luni la 12 ani*

În studiile clinice combinate care au utilizat formulări anterioare ale vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) la doze variind între 1000 și 17000 PFU, majoritatea subiecților la care s-a administrat vaccinul cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) și care au fost expuse la virusul varicelic de tip sălbatic au obținut fie protecție completă împotriva varicelei, fie au dezvoltat o formă ușoară a bolii.

În mod concret, eficacitatea protecției vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) începând de la 42 de zile după vaccinare a fost evaluată în trei moduri diferite:

- 1) printr-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 2 ani (N=956; eficacitate 95 până la 100%; formulare cu 17430 PFU);
- 2) prin evaluarea protecției împotriva bolii după expunerea familială, pe parcursul a 7-9 ani de observație (N=259; eficacitate 81 până la 88%; formulare cu 1000-9000 PFU); și

- 3) prin compararea ratelor de incidență pe parcursul a 7-9 ani la persoanele vaccinate, comparativ cu datele colectate de la persoanele nevaccinate anterior între anii 1972 și 1978 (N=5404; eficacitate 83 până la 94%; formulare cu 1000-9000 PFU).

În cadrul unui grup de 9202 de persoane cu vârsta de 12 luni până la 12 ani cărora li s-a administrat o doză de vaccin cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck), au fost observate 1149 cazuri de infecție (apărute la peste 6 săptămâni de la vaccinare) pe parcursul unei perioade de urmărire de până la 13 ani. Dintre aceste 1149 cazuri, 20 (1,7%) au fost clasificate ca severe ( $\geq 300$  leziuni, temperatură corporală măsurată la nivelul cavității bucale  $\geq 37,8$  °C). Datele menționate mai sus, comparativ cu proporția de 36% de cazuri severe înregistrate în urma infecției cu virus varicelic de tip sălbatic la persoanele nevaccinate anterior, indică o scădere relativă de 95% a proporției de cazuri severe observate la persoanele vaccinate, care au contactat infecția după vaccinare.

Profilaxia varicelei prin vaccinare în decurs de până la 3 zile de la expunere a fost investigată în cadrul a două studii clinice controlate, de mică amploare. Primul studiu a demonstrat faptul că niciunul dintre cei 17 copii expuși la varicelă în mediu familial nu a dezvoltat boala, comparativ cu 19 din cei 19 copii nevaccinați expuși la virus. În cel de al doilea studiu placebo-controlat privind profilaxia post-expunere, unul din 10 copii din grupul vaccinat a dezvoltat varicelă, comparativ cu 12 din 13 copii din grupul cu placebo. Într-un studiu clinic necontrolat în mediu spitalicesc, la 148 pacienți, dintre care 35 erau imunodeprimați, s-a administrat o doză de vaccin cu virus varicelic la 1 până la 3 zile de la expunere și niciunul dintre aceștia nu a dezvoltat varicelă.

Datele publicate privind prevenția varicelei la 4-5 zile de la expunere sunt limitate. Într-un studiu clinic dublu-orb, 26 copii susceptibili la varicelă, ai căror frați prezentau infecție activă au fost randomizați în grupul cu administrare de placebo sau vaccin cu virus varicelic. În grupul la care s-a administrat vaccinul cu virus varicelic, 4 din 13 copii (30,8%) au dezvoltat varicelă, 3 dintre aceștia fiind vaccinați în zilele 4 și 5 de la expunere. Cu toate acestea, infecția a fost ușoară ca severitate (1, 2 și 50 leziuni). Prin contrast, 12 din cei 13 copii (92,3%) din grupul la care s-a administrat placebo au dezvoltat forma tipică de varicelă (60 până la 600 de leziuni). Prin urmare, vaccinarea la 4-5 zile după expunerea la varicelă poate modifica evoluția eventualelor cazuri secundare de varicelă.

*Schema de vaccinare cu două doze la persoane sănătoase cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani*  
Într-un studiu care a comparat administrarea unei doze (N=1114) cu administrarea a 2 doze (N=1102) la interval de 3 luni una de cealaltă, eficacitatea estimată împotriva varicelei cu orice grad de severitate pe perioada de observație de 10 ani a fost de 94% pentru schema cu 1 doză și de 98% pentru cea cu 2 doze ( $p < 0,001$ ). Rata cumulativă a incidenței varicelei pe parcursul perioadei de observație de 10 ani a fost de 7,5% după 1 doză și de 2,2% după administrarea a 2 doze. Majoritatea cazurilor de varicelă raportate la persoanele vaccinate cu 1 doză sau cu 2 doze au fost ușoare ca severitate.

*Schema de vaccinare cu două doze la persoane sănătoase cu vârsta de 13 ani sau peste.*  
Eficacitatea protecției vaccinului în urma administrării a două doze la interval de 4 sau 8 săptămâni la persoane cu vârsta de 13 ani sau peste a fost evaluată pe baza expunerii familiale în decursul a 6 până la 7 ani de la vaccinare. Rata eficacității clinice a variat între aproximativ 80% și 100%.

#### Imunogenitatea vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck)

##### *Schema de vaccinare cu 1 doză la persoane cu vârsta de la 12 luni la 12 ani*

Studiile clinice au stabilit faptul că imunogenitatea formulării stabile la rece este similară cu imunogenitatea formulărilor anterioare care au fost evaluate din punctul de vedere al eficacității.

S-a demonstrat că un titru  $\geq 5$  unități gpELISA/ml (gpELISA este un test ultrasensibil care nu este disponibil pe piața comercială) la 6 săptămâni după vaccinare este o corelare aproximativă cu protecția clinică. Nu se cunoaște însă dacă un titru  $\geq 0,6$  unități gpELISA/ml se corelează cu protecția pe termen lung.

#### Răspunsul imun umoral la persoane cu vârsta de la 12 luni la 12 ani

Seroconversia (pe baza unei valori-limită care corespunde, în general, valorii de  $\geq 0,6$  unități gpELISA/ml) a fost observată la 98% dintre 9610 persoane susceptibile cu vârste cuprinse între 12 luni și 12 ani la care s-au administrat doze variind între 1000 și 50000 PFU. La aproximativ 83% dintre aceste persoane au fost induse titruri de anticorpi împotriva varicelei  $\geq 5$  unități gpELISA/ml.

La persoanele cu vârsta între 12 și 23 luni, administrarea formulei refrigerate de VARIVAX (8000 PFU/doză sau 25000 PFU/doză) a indus formarea de anticorpi în titruri  $\geq 5$  unități gpELISA/ml la 6 săptămâni după vaccinare, la 93% dintre persoanele vaccinate.

#### Răspunsul imun umoral la persoane cu vârsta de 13 ani sau peste

O serie de studii cu vaccin cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) administrat în doze de aproximativ 900 până la 17000 PFU la 934 persoane cu vârsta de 13 ani sau peste, au demonstrat o rată de seroconversie (titru de anticorpi împotriva virusului varicelic  $\geq 0,6$  unități gpELISA/ml) de 73% până la 100% după o singură doză de vaccin. Proporția subiecților cu titruri de anticorpi  $\geq 5$  unități gpELISA/ml a variat între 22 și 80%.

După administrarea a 2 doze de vaccin (601 subiecți) în doze de la aproximativ 900 la 9000 PFU, rata de seroconversie a fost de la 97% până la 100% și proporția subiecților cu titruri de anticorpi  $\geq 5$  unități gpELISA/ml a variat între 76 și 98%.

Nu există date privind răspunsurilor imune induse de VARIVAX la persoanele seronegative pentru virusul varicelo-zosterian (VZV) cu vârsta  $\geq 65$  ani.

#### Imunitatea umorală în funcție de calea de administrare

Un studiu comparativ la 752 de subiecți cărora li s-a administrat VARIVAX fie pe cale intramusculară, fie pe cale subcutanată a demonstrat că profilul de imunogenitate este similar pentru ambele căi de administrare.

#### *Schema de vaccinare cu două doze la persoane sănătoase cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani*

În cadrul unui studiu multicentric, copiilor sănătoși cu vârste de la 12 luni până la 12 ani li s-au administrat fie 1 doză, fie 2 doze de VARIVAX, la interval de 3 luni una de cealaltă. Rezultatele cu privire la imunogenitate sunt prezentate în tabelul următor.

	VARIVAX Schema de vaccinare cu 1 doză (N = 1114)	VARIVAX Schema de vaccinare cu 2 doze (N = 1102)	
	La 6 săptămâni după vaccinare	La 6 săptămâni după prima doză	La 6 săptămâni după a 2-a doză
Rata de seroconversie	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Proporția cu titru de anticorpi anti-VZV $\geq 5$ unități gpELISA/ml (rata de seroprotecție)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Media geometrică a titrurilor (unități gpELISA/ml)	12	12,8	141,5

Rezultatele acestui studiu și a altor studii în care s-a administrat o a doua doză de vaccin la 3 până la 5 ani de la doza inițială demonstrează o creștere semnificativă a răspunsului imun sub formă de anticorpi anti-VZV după administrarea celei de-a doua doze. Titrurile de anticorpi anti-VZV după 2 doze administrate la interval de 3 până la 6 ani una de cealaltă sunt comparabile cu cele obținute atunci când cele 2 doze s-au administrat la interval de 3 luni. Ratele de seroconversie au fost de aproximativ 100% după prima doză și de 100% după a doua doză. Ratele de seroprotecție ale vaccinului ( $\geq 5$  unități gpELISA/ml) au fost de 85% după prima doză și de 100% după a doua, iar media geometrică a titrurilor (MGT) a crescut în medie de aproximativ 10 ori după a doua doză (pentru date privitoare la siguranță, vezi pct 4.8).

*Schema de vaccinare cu două doze la persoane sănătoase cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 luni la momentul administrării primei doze*

A fost derulat un studiu clinic în care combinația de vaccin rujeolic-urlian-rubeolic și vaccin cu virus varicelic (Oka/Merck) (RORV) a fost administrată conform schemei de vaccinare cu 2 doze. Dozele au fost administrate la interval de 3 luni una de cealaltă la 1620 subiecți sănătoși cu vârsta între 9 și 12 luni la momentul administrării primei doze.

Profilul de siguranță după administrarea primei și celei de-a doua doze a fost în general comparabil pentru toate cohortele.

La nivelul setului complet pentru analiză (subiecți vaccinați, indiferent de titrul de anticorpi inițial), au fost obținute rate de seroprotecție împotriva varicelei de 100% după a doua doză, indiferent de vârsta persoanei vaccinate la momentul administrării primei doze.

Ratele de seroprotecție și media geometrică a titrurilor (MGT) de anticorpi la varicelă la nivelul setului complet pentru analiză sunt furnizate în tabelul următor.

	Vaccin RORV Doza 1 la 9 luni/ Doza 2 la 12 luni/ (N = 527)		Vaccin RORV Doza 1 la 11 luni/ Doza 2 la 14 luni (N = 480)		Vaccin RORV Doza 1 la 12 luni/ Doza 2 la 15 luni (N = 466)	
	La 6 săptămâni după doza 1	La 6 săptămâni după doza 2	La 6 săptămâni după doza 1	La 6 săptămâni după doza 2	La 6 săptămâni după doza 1	La 6 săptămâni după doza 2
Rata de seroprotecție împotriva varicelei [Î 95%] (titru $\geq 5$ unități gpELISA/ml)	93,1% [90,6; 95,1]	100% [99,3; 100]	97% [95,1; 98,4]	100% [99,2; 100]	96,5% [94,4; 98,0]	100% [99,2; 100]
Media geometrică a titrurilor [Î 95%] (unități gpELISA/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

*Durata răspunsului imun*

*Schema de vaccinare cu 1 doză la persoane cu vârsta de la 12 luni la 12 ani*

În cadrul studiilor clinice care au inclus persoane sănătoase cu vârste cuprinse între 12 luni și 12 ani, monitorizate pe termen lung după schema de vaccinare cu 1 doză, au fost înregistrate titruri detectabile de anticorpi împotriva varicelei (gpELISA  $\geq 0,6$  unități/ml) la 99,1% (3092/3120) dintre subiecți la 1 an, la

99,4% (1382/1391) după 2 ani, la 98,7% (1032/1046) după 3 ani, la 99,3% (997/1004) după 4 ani, la 99,2% (727/733) după 5 ani și la 100% (432/432) după 6 ani de la vaccinare.

#### *Schema de vaccinare cu două doze la persoane cu vârsta de la 12 luni la 12 ani*

Pe parcursul a 9 ani de urmărire, MGT și proporția subiecților cu titruri de anticorpi anti-VZV  $\geq 5$  unități gpELISA/ml au fost mai mari în rândul persoanelor vaccinate cu 2 doze, decât în rândul celor vaccinate cu 1 singură doză în primul an de urmărire și comparabile pe parcursul întregii perioade de urmărire. Rata cumulată de persistență a titrurilor de anticorpi anti-VZV asociată cu ambele scheme de vaccinare s-a menținut la valori foarte mari la 9 ani după vaccinare (99% pentru grupul cu 1 doză și 98,8% pentru grupul cu 2 doze).

#### Persoane cu vârsta de 13 ani și peste

În studiile clinice care au inclus persoane sănătoase cu vârsta de 13 ani și peste la care s-au administrat 2 doze de vaccin, titrurile detectabile de anticorpi împotriva varicelei ( $\geq 0,6$  unități gpELISA/ml) au fost identificate la 97,9% (568/580) dintre subiecți la 1 an, la 97,1% (34/35) după 2 ani, la 100% (144/144) după 3 ani, la 97% (98/101) după 4 ani, la 97,5% (78/80) după 5 ani și la 100% (45/45) după 6 ani de la vaccinare.

În urma expunerii la virusul varicelic de tip sălbatic, a fost observată o creștere a titrurilor de anticorpi la persoanele vaccinate, ceea ce ar putea explica persistența evidentă pe termen lung a titrurilor de anticorpi după vaccinare în cadrul acestor studii. Nu se cunoaște durata răspunsului imun după administrarea vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) în absența contactului cu virusul de tip sălbatic (vezi pct. 4.2).

Prezența memoriei imunologice a fost demonstrată prin administrarea unei doze de rapel cu vaccinul cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) la 4 până la 6 ani după prima vaccinare la 419 persoane cu vârstă cuprinse între 1 și 17 ani la momentul administrării primei doze. MGT înainte de doza de rapel era de 25,7 unități gpELISA/ml și a crescut la 143,6 unități gpELISA/ml după aproximativ 7-10 zile de la administrarea dozei de rapel.

#### **Eficacitatea vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck)**

##### Studii observaționale asupra eficacității pe termen lung a VARIVAX

Datele de supraveghere din două studii observaționale privind eficacitatea derulate în S.U.A. au confirmat faptul că vaccinarea la scară largă împotriva varicelei reduce cu aproximativ 90% riscul de apariție a acestei boli. Mai mult decât atât, riscul redus de apariție a varicelei s-a menținut la nivelul populației pe parcursul a cel puțin 15 ani, atât la persoanele vaccinate, cât și la cele nevaccinate. Datele sugerează, de asemenea, că vaccinarea antivarielică poate diminua riscul de herpes zoster la persoanele vaccinate.

În primul studiu, un studiu prospectiv de cohortă, derulat pe termen lung, aproximativ 7600 copii imunizați cu vaccinul cu virus varicelic în al doilea an de viață au fost monitorizați activ timp de 14 ani pentru a se estima incidența varicelei și a herpesului zoster. Până la finalul studiului în 2009, 38% dintre copiii din studiu figurau în evidențe ca imunizați cu o a doua doză de vaccin cu virus varicelic. Trebuie menționat că în 2006, în S.U.A, a fost recomandată imunizarea cu a doua doză de vaccin cu virus varicelic. Pe parcursul întregii perioade de urmărire, incidența varicelei a fost de aproximativ 10 ori mai scăzută în rândul copiilor vaccinați, decât în rândul copiilor de aceeași vârstă din perioada prevaccinală (eficacitatea vaccinală estimată pe parcursul perioadei de studiu a fost între 79% și 90%). În ceea ce privește infecția cu herpes zoster, în perioada de urmărire s-au înregistrat mai puține cazuri în rândul persoanelor vaccinate împotriva varicelei decât se anticipase, pe baza ratelor observate la copiii de aceeași vârstă infectați cu virus varicelic de tip sălbatic în perioada prevaccinală (risc relativ = 0,61, ÎI 95% 0,43 – 0,89). Cazurile postvaccinale de varicelă și herpes zoster au fost de obicei ușoare ca severitate.

Într-un al doilea studiu de supraveghere pe termen lung, au fost efectuate cinci sondaje transversale cu privire la incidența varicelei, fiecare pe baza unui eșantion aleatoriu de aproximativ 8000 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 19 ani, pe o perioadă de 15 ani, din 1995 (înainte de vaccin) până în 2009. Rezultatele au evidențiat o scădere treptată a ratelor de incidență a varicelei cu 90% până la 95% în total (de aproximativ 10-20 de ori) din 1995 până în 2009 în toate grupele de vârstă, atât la copiii și adolescenții vaccinați, cât și la cei nevaccinați. În plus, a fost observată o scădere cu aproximativ 90% (de circa 10 ori) a ratelor de spitalizare pentru varicelă în toate grupele de vârstă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară pentru vaccinuri.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii preclinice convenționale privind siguranța, dar nu există alte aspecte preclinice considerate relevante pentru siguranța clinică în afara datelor incluse în alte secțiuni din RCP.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

*Pulbere:*

Zahăr

Gelatină hidrolizată

Uree

Clorură de sodiu

L-glutamat monosodic

Fosfat disodic anhidru

Dihidrogen fosfat de potasiu

Clorură de potasiu

Pentru informațiile cu privire la componentele reziduale prezente în cantități infime, vezi pct. 2, 4.3 și 4.4.

*Solvent:*

Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Vaccinul nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

**2 ani.**

După reconstituire, vaccinul trebuie utilizat imediat. Cu toate acestea, s-a demonstrat stabilitatea acestuia după reconstituire pe un interval de 30 de minute, la temperaturi între +20°C și +25°C.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**A nu se congela.**

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### *Flacon*

Pulbere în flacon de 3 ml (sticlă tip I) cu dop (cauciuc butilic) și capac detașabil tip flip-off (aluminiu).

### *Seringă preumplută*

Solvent în seringă preumplută de 1 ml (sticlă tip I) cu piston (cauciuc clorobutilic) și capac de protecție (cauciuc butadien-stirenice), fără ac.

Solvent în seringă preumplută de 1 ml (sticlă tip I) cu piston (cauciuc clorobutilic) și capac de protecție (cauciuc butadien-stirenice), cu 2 ace separate incluse în blister.

Ambalaj cu una sau zece doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare**

Înainte de reconstituire, flaconul conține o pulbere albă spre aproape albă iar seringă preumplută conține un solvent limpede, incolor. Vaccinul reconstituit este un lichid limpede, incolor spre galben pal.

A se evita contactul cu dezinfectanții.

Pentru reconstituirea vaccinului, se utilizează exclusiv solventul din seringă preumplută.

Este important să se utilizeze seringă și ac sterile, separate pentru fiecare pacient, pentru a preveni transmiterea agenților infecțioși de la o persoană la alta.

Un ac trebuie folosit pentru reconstituire și un ac separat, nou, pentru injectare.

### *Instrucțiuni de preparare a vaccinului*

Pentru a atașa acul, acesta trebuie plasat ferm în vârful seringii și fixat prin răsucire cu un sfert de rotație (90°).

Se injectează întregul conținut al seringii preumplute în flaconul care conține pulberea. Se agită ușor pentru a obține un amestec omogen.

Vaccinul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. Vaccinul nu trebuie utilizat dacă sunt observate particule sau dacă acesta nu se prezintă după reconstituire ca un lichid limpede, incolor spre galben pal.

**Se recomandă ca vaccinul să se administreze imediat după reconstituire, pentru a minimiza pierderea potenței. A se arunca vaccinul reconstituit dacă nu este utilizat în interval de 30 de minute.**

**A nu se congela vaccinul reconstituit.**

Se extrage întregul conținut al flaconului într-o seringă, se schimbă acul și se injectează vaccinul pe cale subcutanată sau intramusculară.



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.  
Bulevardul Poligrafiei, Nr. 1A, Etaj 5, Sectorul 1, București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15287/2024/01-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Octombrie 2019  
Reautorizare – Ianuarie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024