

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

VARIVAX prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
cjepivo protiv varičele (živo)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

virus varičele\* soj Oka/Merck (živi, atenuirani)  $\geq 1350$  PFU\*\*

\* Proizveden na ljudskim diploidnim (MRC-5) stanicama

\*\* PFU = jedinice stvaranja plakova (engl. *plaque-forming units*)

Ovo cjepivo može sadržavati neomicin u tragovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pomoćne tvari:

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak i bistro, bezbojno tekuće otapalo.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

VARIVAX je indiciran za cijepljenje protiv varičele osoba u dobi od 12 mjeseci i više (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

VARIVAX se može primijeniti dojenčadi od navršениh 9 mjeseci u posebnim okolnostima, kao što je pridržavanje nacionalnog kalendara cijepljenja ili u slučaju epidemije (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1).

VARIVAX se također može primijeniti osjetljivim osobama koje su bile izložene varičeli. Cijepljenje unutar 3 dana od izloženosti virusu može spriječiti klinički vidljivu infekciju ili promijeniti tijek infekcije. Uz to, postoje ograničeni podaci koji ukazuju da cijepljenje i do 5 dana od izlaganja virusu može promijeniti tijek infekcije (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

*Doziranje*

Primjena cjepiva VARIVAX mora se temeljiti na službenim preporukama.

### Osobe mlađe od 9 mjeseci

VARIVAX se ne smije primijeniti osobama mlađima od 9 mjeseci.

### Osobe starije od 9 mjeseci

Da bi se osigurala optimalna zaštita od varičele, osobe moraju primiti dvije doze cjepiva VARIVAX (vidjeti dio 5.1).

- Osobe u dobi od 9 do 12 mjeseci  
U situaciji kada je cijepljenje započeto u dobi između 9 i 12 mjeseci, potrebna je druga doza koja se mora primijeniti nakon razdoblja od najmanje 3 mjeseca (vidjeti dio 5.1).
- Osobe u dobi od 12 mjeseci do 12 godina  
U osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina, između prve i druge doze mora proteći najmanje jedan mjesec (vidjeti dio 5.1).

*Napomena: važeće službene preporuke mogu se razlikovati u pogledu toga jesu li potrebne jedna ili dvije doze i u pogledu vremenskog razmaka između doza cjepiva koje sadrži virus varičele.*

Osobe u dobi od 12 mjeseci do 12 godina s asimptomatskom HIV-infekcijom [CDC razred 1] s dobno specifičnim postotkom CD4+ T-limfocita  $\geq 25\%$  moraju primiti dvije doze u razmaku od 12 tjedana.

- Osobe u dobi od 13 godina i starije  
Osobe u dobi od 13 godina i starije moraju primiti dvije doze u razmaku od 4 do 8 tjedana. Ako je vremenski razmak između dviju doza dulji od 8 tjedana, drugu dozu treba primijeniti što prije (vidjeti dio 5.1).

Dostupni podaci pokazuju da djelotvorna zaštita traje do 9 godina nakon cijepljenja (vidjeti dio 5.1). Međutim, još nije utvrđeno je li potrebno docjepljivanje.

Ako se VARIVAX primjenjuje seronegativnim osobama prije razdoblja planirane ili moguće buduće imunosupresije (kao što su oni koji čekaju transplantaciju organa i oni u remisiji zloćudne bolesti), kod odabira trenutka cijepljenja treba uzeti u obzir razdoblje nakon druge doze prije nego što se može očekivati maksimalna zaštita (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nema podataka o djelotvornosti zaštite ili imunološkom odgovoru na cjepivo VARIVAX u seronegativnih osoba starijih od 65 godina.

### *Način primjene*

Cjepivo treba ubrizgati intramuskularno (i.m.) ili supkutano (s.c.).

Preporučena mjesta za primjenu injekcije su anterolateralno područje natkoljenice u mlade djece i deltoidno područje u starije djece, adolescenata i odraslih.

Cjepivo se mora primijeniti supkutano u bolesnika s trombocitopenijom ili nekim poremećajem koagulacije.

### **NE UBRIZGAVATI INTRAVASKULARNO.**

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene cjepiva: vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na bilo koje cjepivo protiv varičele, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili neomicin (koji može biti prisutan u tragovima kao ostatna tvar, vidjeti dijelove 2 i 4.4).
- Krvne diskrazije, leukemija, limfomi bilo koje vrste ili druge zloćudne novotvorine koje zahvaćaju krvni i limfni sustav.
- Osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju (uključujući visoke doze kortikosteroida) (vidjeti dio 4.8)
- Teška humoralna ili stanična (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinirana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i SIDA ili simptomatska HIV-infekcija ili dobno specifičan postotak CD4+ T-limfocita u djece mlađe od 12 mjeseci: CD4+ <25%; djece u dobi između 12 i 35 mjeseci: CD4+ <20%; djece u dobi između 36 i 59 mjeseci: CD4+ <15% (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Osobe s urođenom ili nasljednom imunodeficijencijom u obiteljskoj anamnezi, osim ako je dokazana imunokompetencija mogućeg primatelja cjepiva.
- Aktivna neliječena tuberkuloza.
- Bilo koja bolest s povišenom tjelesnom temperaturom >38,5°C; međutim, blago povišena tjelesna temperatura nije sama po sebi kontraindikacija za cijepljenje.
- Trudnoća. Štoviše, trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.6).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljeditivost

Kako bi se poboljšala sljeditivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kao i kod svih cjepiva koja se ubrizgavaju, potrebno je uvijek imati na raspolaganju odgovarajuću medicinsku opremu i lijekove za zbrinjavanje i nadzor u slučaju da nakon primjene cjepiva nastupi rijetka anafilaktička reakcija.

Kao i kod drugih cjepiva, postoji mogućnost reakcija preosjetljivosti, ne samo na djelatnu tvar nego i na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili neomicin (koji može biti prisutan u tragovima kao ostatna tvar, vidjeti dijelove 2 i 4.3).

Kao ni druga cjepiva, ni VARIVAX neće u potpunosti zaštititi sve osobe od prirodne infekcije varičelom. U kliničkim ispitivanjima se procjenjivala djelotvornost počevši od 6 tjedana nakon primjene jedne doze u zdravih osoba u dobi do 12 godina ili 6 tjedana nakon primjene druge doze u starijih ispitanika (vidjeti dio 5.1).

Cijepljenje se može razmotriti u bolesnika s određenim imunodeficijencijama u kojih je korist primjene veća od rizika (npr. asimptomatski HIV-bolesnici, deficijencije podklase IgG, kongenitalna neutropenija, kronična granulomatozna bolest i bolesti deficijencije komplementa).

Imunokompromitirani bolesnici koji nemaju kontraindikacije za ovo cijepljenje (vidjeti dio 4.3) možda neće odgovoriti jednako dobro kao imunokompetentne osobe; zato se neki od tih bolesnika u slučaju kontakta mogu zaraziti varičelom unatoč pravilnoj primjeni cjepiva. Ove je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova varičele.

Cijepljene osobe moraju izbjegavati primjenu salicilata tijekom 6 tjedana nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.5).

### Prijenos

Rijetko se može dogoditi prijenos virusa varičele iz cjepiva (soj Oka/Merck) prilikom kontakta cijepljenih osoba (koje razviju ili ne razviju osip sličan varičeli) s osobama podložnima varičeli, uključujući zdrave kao i visokorizične osobe, što može dovesti do infekcije varičelom, uključujući diseminiranu bolest (vidjeti dio 4.8).

Stoga kad god je to moguće, cijepljene osobe trebaju pokušati izbjegavati boravak u blizini osjetljivih visokorizičnih osoba do 6 tjedana nakon cijepljenja.

U situacijama kada se kontakt s visokorizičnim osobama ne može izbjeći, potrebno je prije cijepljenja procijeniti rizik od prijenosa virusa iz cjepiva u odnosu na rizik od dobivanja i prijenosa divljeg tipa virusa varičele (vidjeti dio 4.8).

Osjetljive visokorizične osobe su:

- imunokompromitirane osobe (vidjeti dio 4.3);
- trudnice u kojih nije dokumentirano da su preboljele vodene kozice ili nema laboratorijskog dokaza prethodne infekcije;
- novorođenčad u čijih majki nije dokumentirano da su preboljele vodene kozice ili nema laboratorijskog dokaza prethodne infekcije.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### Kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

VARIVAX se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima u istoj štrcaljki. Druga cjepiva ili lijekovi koji se ubrizgavaju moraju se primijeniti zasebnim injekcijama na druga mjesta na tijelu.

### *Istodobna primjena s drugim cjepivima*

VARIVAX je bio primijenjen maloj djeci u isto vrijeme, ali na drugo mjesto injekcije s kombiniranim cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele, konjugiranim cjepivom protiv bakterije *Haemophilus influenzae* tipa b, cjepivom protiv hepatitisa B, cjepivom protiv difterije/tetanus/celularnim cjepivom protiv pertusisa i oralnim virusnim cjepivom protiv poliomijelitisa. Nije bilo dokaza klinički važne razlike u imunološkom odgovoru na neki od antigena kod istodobne primjene s cjepivom VARIVAX. Ako se cjepivo protiv varičele (živo) (soj Oka/Merck) ne daje istodobno sa živim virusnim cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele, vremenski razmak između primjene 2 živa virusna cjepiva mora iznositi 1 mjesec.

Nije procijenjena istodobna primjena cjepiva VARIVAX i tetravalentno, pentavalentno ili heksavalentno baziranih cjepiva (difterija, tetanus i acelularno cjepivo protiv pertusisa [DTaP]).

Cijepljenje treba odgoditi za najmanje 5 mjeseci nakon transfuzije krvi ili krvne plazme ili primjene normalnog humanog imunoglobulina ili varičela-zoster imunoglobulina (VZIG).

Primjena krvnih pripravaka koji sadrže protutijelo na varičela-zoster virus, uključujući VZIG ili drugih imunoglobulinskih pripravaka unutar 1 mjeseca od primjene doze cjepiva VARIVAX može smanjiti imunološki odgovor na cjepivo i tako smanjiti djelotvornost zaštite tim cjepivom. Stoga je potrebno

izbjegavati primjenu takvih pripravaka unutar 1 mjeseca nakon primjene doze cjepiva VARIVAX osim ako se to smatra neophodnim.

Cijepljene osobe moraju izbjegavati uzimanje salicilata tijekom 6 tjedana nakon cijepljenja cjepivom VARIVAX jer je nakon uzimanja salicilata tijekom infekcije divljim tipom virusa varičele zabilježen Reyeov sindrom (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Plodnost*

Reproduktivna ispitivanja na životinjama s cjepivom VARIVAX nisu provedena. Mogućnost da VARIVAX smanji plodnost nije procijenjena.

##### *Trudnoća*

Trudnice se ne smiju cijepiti cjepivom VARIVAX.

Nisu provedena ispitivanja cjepiva VARIVAX u trudnica.

Međutim, kad su se cjepiva protiv varičele primjenjivala u trudnica nisu bila zabilježena oštećenja fetusa. Nije poznato može li VARIVAX naškoditi fetusu kad se primjenjuje u trudnica i može li utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Trudnoću treba izbjegavati tijekom 1 mjeseca nakon cijepljenja. Ženama koje namjeravaju zatrudnjati treba savjetovati da pričekaju.

##### *Dojenje*

Budući da teoretski postoji rizik od prijenosa soja virusa iz cjepiva s majke na dijete, VARIVAX se općenito ne preporučuje dojiljama (vidjeti također dio 4.4). Cijepljenje izloženih žena koje nisu preboljele varičele ili za koje se zna da su seronegativne na varičelu treba procijeniti u pojedinačnom slučaju.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### **a. Sažetak sigurnosnog profila**

U kliničkim su ispitivanjima formulacije cjepiva protiv varičele (živo) (soj Oka/Merck), stabilne pri zamrzavanju i čuvanju u hladnjaku, primijenjene u približno 17 000 zdravih osoba u dobi  $\geq 12$  mjeseci koje su bile praćene do 42 dana nakon svake doze. Čini se da rizik od štetnih događaja kod primjene cjepiva VARIVAX nije bio povišen u seropozitivnih osoba. Sigurnosni profil cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) koje je stabilno pri čuvanju u hladnjaku općenito je bio sličan sigurnosnom profilu ranijih formulacija tog cjepiva.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u 956 zdravih osoba u dobi od 12 mjeseci do 14 godina, od kojih je 914 imalo serološku potvrdu da su osjetljivi na varičelu, jedini štetni događaji koji su nastali u značajno većoj stopi kod cijepljenih osoba nego u onih koji su primili placebo bili su bol (26,7% naspram 18,1%) i crvenilo (5,7% naspram 2,4%) na mjestu injekcije te osip sličan varičeli izvan mjesta injekcije (2,2% naspram 0,2%).

U kliničkom je ispitivanju 752 djece primilo VARIVAX ili intramuskularno ili supkutano. Opći sigurnosni profil kod ova dva puta primjene bio je usporediv, iako su reakcije na mjestu injekcije bile manje česte u skupini cijepljenoj intramuskularno (20,9%) nego u skupini cijepljenoj supkutano (34,3%).

U ispitivanju nakon stavljanja u promet cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck), provedenog radi procjene kratkoročne sigurnosti primjene (praćenje od 30 do 60 dana) u približno 86 000 djece u dobi od 12 mjeseci do 12 godina te u 3600 osoba u dobi od 13 godina i starijih, nisu bile prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s cjepivom.

## b. Tablični sažetak nuspojava

### Klinička ispitivanja

U svim kliničkim ispitivanjima u kojima se procjenjivala uzročnost (5185 ispitanika), zabilježene su sljedeće nuspojave vremenski povezane s cijepljenjem:

Nuspojave su navedene prema učestalosti u skladu sa sljedećom konvencijom:

*Vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )*

### Zdrave osobe u dobi od 12 mjeseci do 12 godina (1 doza)

<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
limfadenopatija, limfadenitis, trombocitopenija	rijetko
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
glavobolja, somnolencija	manje često
apatija, nervoza, agitacija, hipersomnija, abnormalni snovi, emocionalne promjene, poremećen hod, febrilne konvulzije, tremor	rijetko
<i>Poremećaji oka</i>	
konjunktivitis	manje često
akutni konjunktivitis, suzenje, edem vjeđe, nadražaj	rijetko
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
bol u uhu	rijetko
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	
kašalj, kongestija nosa, respiratorna kongestija, rinoreja	manje često
sinusitis, kihanje, plućna kongestija, epistaksa, rinitis, piskanje pri disanju, bronhitis, respiratorna infekcija, pneumonija	rijetko
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
anoreksija	manje često
<i>Infekcije i infestacije</i>	
infekcija gornjih dišnih puteva	često
influenca, gastroenteritis, otitis, upala srednjeg uha, faringitis, varičela, virusni egzantem, virusna infekcija	manje često
infekcija, kandidijaza, bolest slična gripi, neotrovni ugriz/ubod	rijetko
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
proljevanje, povraćanje	manje često

bol u abdomenu, mučnina, vjetrovi, hematokezija, ulkus u ustima	rijetko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
osip, osip nalik ospicama/rubeli, osip nalik variceli (generalizirani medijan 5 lezija)	često
kontaktni dermatitis, pelenski osip, eritem, crvena miliarija, pruritus, urtikarija	manje često
navale crvenila, vezikula, atopijski dermatitis, ekcem, akne, herpes simpleks, osip nalik koprivnjači, kontuzija, dermatitis, medikamentozna erupcija, impetigo, infekcija kože, ospice, opekline od sunca	rijetko
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Mišićno-koštana bol, mialgija, bol u kuku, nozi ili vratu, ukočenost	rijetko
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
ekstravazacija	rijetko
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
vrućica	vrlo često
eritem na mjestu injekcije, osip, bol/osjetljivost na dodir/jača bol, otok i osip nalik variceli (mjesto injekcije medijan 2 lezije)	često
astenija/umor, ekhimoza na mjestu injekcije, hematoma, induracija, osip, malaksalost	manje često
ekcem na mjestu injekcije, kvržica, toplina, osip nalik koprivnjači, promjena boje, upala, ukočenost, trauma, hrapavost/suhoća, edem/oticanje, osjećaj topline, toplina na dodir, krvarenje na mjestu venepunkcije, abnormalnost usana	rijetko
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
razdražljivost	često
plakanje, nesanicna, poremećaj spavanja	manje često

Zdrave osobe u dobi od 12 mjeseci do 12 godina (primili 2 doze u razmaku od  $\geq 3$  mjeseca)

Sljedeće ozbiljne nuspojave vremenski povezane s cijepljenjem prijavljene su u osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina koje su dobile cjepivo protiv varicelle (živo) (stoj Oka/Merck): proljev, febrilne konvulzije, vrućica, postinfektivni artritis, povraćanje.

Stope sistemskih kliničkih nuspojava nakon primjene druge doze cjepiva VARIVAX bile su općenito slične ili niže od onih opaženih uz prvu dozu. Stope reakcija na mjestu injekcije (prvenstveno eritem i oticanje) bile su više nakon primjene druge doze (vidjeti dio 5.1 za opis ispitivanja).

Zdrave osobe u dobi od 13 godina i starije (većina je primila 2 doze u razmaku od 4 do 8 tjedana)

Uzročnost nije bila procijenjena u osoba u dobi od 13 godina i starijih, osim za ozbiljne nuspojave. Međutim, u svim kliničkim ispitivanjima (1648 ispitanika) sljedeće su nuspojave bile vremenski povezane s cijepljenjem:

Nuspojave	Učestalost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
osip nalik variceli (generalizirani medijan 5 lezija)	često

<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
vrućica $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ mjerena oralno, eritem na mjestu injekcije, bol na dodir i oticanje	vrlo često
osip na mjestu injekcije, pruritus i osip nalik variceli (mjesto injekcije medijan 2 lezije)	često
ekhimozna na mjestu injekcije, hematoma, induracija, utrnulost i toplina	manje često
težina, hiperpigmentacija, ukočenost	rijetko

#### Praćenje nakon stavljanja cjepiva u promet

Sljedeće su nuspojave spontano prijavljene kao vremenski povezane s cjepivom VARIVAX tijekom primjene nakon stavljanja u promet širom svijeta:

<b>Nuspojave<sup>+</sup></b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>
aplastična anemija, trombocitopenija (uključujući idiopatsku trombocitopeničnu purpuru (ITP)), limfadenopatija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>
cerebrovaskularni incident, febrilne i nefebrilne konvulzije, Guillain-Barréov sindrom, transverzalni mijelitis, Bellova paraliza, ataksija*, vrtoglavica/omaglica, parestezija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>
pneumonitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>
Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, Henoch-Schönleinova purpura, sekundarne bakterijske infekcije kože i mekih tkiva, uključujući impetigo and celulitis
<i>Infekcije i infestacije</i>
encefalitis <sup>‡</sup> , faringitis, pneumonija*, varicela (cjepni soj), herpes zoster <sup>*‡</sup> , aseptični meningitis <sup>‡</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>
razdražljivost
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>
anafilaksija (uključujući anafilaktički šok) i s time povezane pojave poput angioneurotskog edema, edema lica i perifernih edema, anafilaksija u osoba s alergijom ili bez alergije u anamnezi
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>
Mučnina, povraćanje

<sup>+</sup> Budući da su ovi događaji dobrovoljno prijavljeni iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu povezanost s izloženošću cjepivu.

Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava opisuje se kao „nepoznato“.

\* Ove odabrane nuspojave prijavljene kod primjene cjepiva protiv varicelle (živo) (soj Oka/Merck) također su posljedica infekcije divljim tipom virusa varicelle. S obzirom na ispitivanja aktivnog praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet ili pasivnog prijavljivanja tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet, nema indikacija da je rizik od ovih nuspojava povećan nakon cijepjenja u usporedbi s bolešću izazvanom divljim tipom (vidjeti dio 5.1).

<sup>‡</sup> Vidjeti dio c.

Osipi nakon cijepjenja gdje je izoliran virus soja Oka/Merck uglavnom su bili blagi (vidjeti dio 5.1).



### c. Opis odabranih nuspojava

#### Slučajevi herpes zosteru u kliničkim ispitivanjima

U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno 12 slučajeva herpes zosteru u 9543 cijepljenih osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina tijekom 84 414 osoba-godina praćenja. Rezultat izračuna incidencije na temelju tih podataka iznosio je najmanje 14 slučajeva na 100 000 osoba-godina, u usporedbi sa 77 slučajeva na 100 000 osoba-godina nakon infekcije divljim tipom virusa varičele. U 1652 cijepljenih osoba u dobi od 13 godina i starijih prijavljena su 2 slučaja herpes zosteru. Svih 14 slučajeva bili su blagi i nisu zabilježene nikakve posljedice.

U drugom kliničkom ispitivanju u osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina prijavljena su 2 slučaja herpes zosteru u skupini koja je primila jednu dozu cjepiva, dok u skupini koja je primila dvije doze nije prijavljen nijedan slučaj. Ispitanici su bili praćeni 10 godina nakon cijepljenja.

Podaci prikupljeni aktivnim praćenjem djece cijepljene cjepivom protiv varičele (živim) (soj Oka/Merck) i praćene 14 godina nakon cijepljenja pokazali su da nema povećanja učestalosti pojave herpes zosteru u usporedbi s djecom koja su preboljela varičele uzrokovane divljim tipom virusa u vrijeme dok se nije provodilo cijepljenje. Međutim, dugoročni učinak cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) na incidenciju herpes zosteru za sada nije poznat (vidjeti dio 5.1).

#### Komplikacije povezane s varičelom

Komplikacije varičele uzrokovane cjepnim sojem, uključujući herpes zoster i diseminiranu bolest kao što su aseptični meningitis i encefalitis, prijavljene su i u imunokompromitiranih i u imunokompetentnih osoba.

#### Prijenos

Na temelju izoliranih opisa slučajeva tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet, cjepni virus rijetko se može prenijeti osobama u kontaktu s cijepljenim osobama koje razviju ili ne razviju osip nalik varičeli (vidjeti dio 4.4).

#### Istodobna primjena cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) s drugim pedijatrijskim cjepivima

Kad se cjepivo protiv varičele (živo) (soj Oka/Merck) davalo istodobno s cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele (M-M-R II) djeci u dobi od 12 do 23 mjeseca, zabilježena je vrućica ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ; oralni ekvivalent, u razdoblju od 0. do 42. dana nakon cijepljenja) u stopi od 26% do 40% (vidjeti također dio 4.5).

### d. Druge posebne populacije

#### Imunokompromitirane osobe (vidjeti dio 4.3)

Nakon stavljanja cjepiva u promet, u imunokompromitiranih osoba prijavljen je nekrotizirajući retinitis.

#### Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima nisu pronađene razlike u sigurnosnom profilu između starijih (osobe u dobi od  $\geq 65$  godina) i mlađih ispitanika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Preoziranje

Prijavljena je nehotična primjena veće doze cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) od preporučene (bilo da je ubrizgana veća doza od preporučene, dano više od jedne injekcije ili da je vremenski razmak između injekcija bio kraći od preporučenog). U tim su slučajevima zabilježeni sljedeći štetni događaji: crvenilo na mjestu injekcije, bolnost na mjestu injekcije, upala na mjestu injekcije; razdražljivost; probavne tegobe (tj. hematemeza, povraćanje fekalnog sadržaja, gastroenteritis s povraćanjem i proljevom); kašalj i virusna infekcija. Ni u jednom od tih slučajeva nije bilo dugotrajnih posljedica.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: virusna cjepiva – virusi varičele

ATK oznaka: J07BK01

*Procjena kliničke djelotvornosti*

*Djelotvornost u osoba mlađih od 12 mjeseci*

Klinička djelotvornost nije procijenjena kad se s cijepljenjem započelo u mlađih od 12 mjeseci.

*Režim cijepljenja jednom dozom u zdravih osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina*

U kombiniranim kliničkim ispitivanjima u kojima su se primjenjivale ranije formulacije cjepiva protiv varičele (živih) (soj Oka/Merck) u dozama u rasponu od približno 1000 do 17 000 PFU, većina ispitanika koji su primili cjepivo protiv varičele (živo) (soj Oka/Merck) i bili izloženi divljem tipu virusa bili su ili potpuno zaštićeni od vodenih kozica ili su razvili blaži oblik bolesti.

Konkretno, djelotvornost zaštite cjepivom protiv varičele (živim) (soj Oka/Merck) počevši od 42. dana nakon cijepljenja procijenjena je na tri različita načina:

- 1) dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjem u trajanju od 2 godine (N=956; djelotvornost od 95% do 100%; formulacija je sadržavala 17 430 PFU);
- 2) procjenom zaštite od bolesti nakon izloženosti u kućanstvu tijekom 7 do 9 godina promatranja (N=259; djelotvornost od 81% do 88%; formulacija je sadržavala 1000 do 9000 PFU); i
- 3) usporedbom stopa pojave vodenih kozica tijekom 7 do 9 godina u cijepljenika i podataka povijesnih kontrola iz razdoblja od 1972. do 1978. godine (N=5404; djelotvornost od 83% do 94%; formulacija je sadržavala 1000 do 9000 PFU).

U skupini od 9202 osobe u dobi od 12 mjeseci do 12 godina koje su primile dozu cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) opaženo je 1149 slučajeva infekcije (nastale više od 6 tjedana nakon cijepljenja) u razdoblju praćenja do 13 godina. Od tih 1149 slučajeva, 20 (1,7%) ih je bilo kategorizirano kao teški (broj lezija  $\geq 300$ , oralno mjerena tjelesna temperatura  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ). Gore navedeni podaci, u usporedbi s udjelom od 36% teških slučajeva opaženih nakon infekcije divljim tipom virusa u necijepljenih povijesnih kontrola, odgovara relativnom smanjenju za 95% udjela teških slučajeva opaženih u cijepljenika koji su dobili infekciju nakon cijepljenja.

Profilaksa varičele cijepljenjem do 3 dana nakon izloženosti ispitana je u dva mala klinički kontrolirana ispitivanja. Prvo je ispitivanje pokazalo da nijedno od 17 djece nije razvilo varičelu nakon izloženosti u

kućanstvu u usporedbi s 19 od 19 necijepljenih koji su bili u kontaktu s virusom. U drugom placebom kontroliranom ispitivanju profilakse nakon izloženosti, jedno od 10 djece u skupini cijepljenih naspram 12 od 13 djece u skupini koja je primila placebo razvilo je varičelu. U nekontroliranom ispitivanju u bolnici, 148 bolesnika od kojih je 35 bilo imunokompromitirano primilo je dozu cjepiva protiv varičele 1 do 3 dana nakon izloženosti i nijedno nije razvilo varičelu.

Objavljeni podaci o sprječavanju varičele 4-5 dana nakon izloženosti su ograničeni. U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 26 osjetljive braće i sestara djece s aktivnom varičelom randomizirano je kako bi primilo ili placebo ili cjepivo protiv varičele. U skupini cijepljenoj protiv varičele, 4 od 13 djece (30,8%) razvilo je varičelu, među kojima je 3 djece bilo cijepljeno 4. do 5. dan nakon izloženosti. Međutim, bolest je bila blaga (1, 2 odnosno 50 lezija). Nasuprot tome, 12 od 13 djece (92,3%) u skupini koja je primila placebo razvilo je tipičnu varičelu (60 do 600 lezija). Stoga cijepljenje 4-5 dana nakon izloženosti varičeli može modificirati tijekom eventualnih sekundarnih slučajeva varičela.

#### *Režim cijepjenja dvjema dozama u zdravih osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina*

U ispitivanju u kojem se 1 doza (N=1114) usporedila s 2 doze (N=1102) primijenjene u razmaku od 3 mjeseca, procijenjena djelotvornost protiv bolesti varičele svih stupnjeva težine u razdoblju promatranja od 10 godina iznosila je 94% za 1 dozu i 98% za 2 doze ( $p < 0,001$ ). Kumulativna stopa varičele u tom razdoblju promatranja od 10 godina iznosila je 7,5% nakon 1 doze i 2,2% nakon 2 doze. Varičela je bila blaga u većini slučajeva prijavljenih u primatelja 1 doze ili 2 doza.

#### *Režim cijepjenja dvjema dozama u zdravih osoba u dobi od 13 godina i starijih*

Djelotvornost zaštite nakon primjene dvije doze u razmaku od 4 ili 8 tjedana u osoba u dobi od 13 godina i starijima procijenjena je na temelju izloženosti u kućanstvu tijekom 6 do 7 godina nakon cijepjenja. Stopa kliničke djelotvornosti bila je u rasponu od približno 80% do 100%.

#### Imunogenost cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck)

##### *Režim cijepjenja jednom dozom u osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina*

Kliničkim je ispitivanjima ustanovljeno da je imunogenost formulacije koja je stabilna dok se čuva u hladnjaku slična imunogenosti ranijih formulacija čija je djelotvornost bila procijenjena.

Pokazalo se da titar od  $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml (gpELISA visoko je osjetljiv test koji nije komercijalno dostupan) 6 tjedana nakon cijepjenja približno korelira s kliničkom zaštitom. Međutim, nije poznato korelira li titar od  $\geq 0,6$  gpELISA jedinica/ml s dugoročnom zaštitom.

##### Humoralni imunološki odgovor u osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina

Serokonverzija (na temelju granične vrijednosti testa koja uglavnom odgovara  $\geq 0,6$  gpELISA jedinica/ml) bila je opažena u 98% od 9610 osjetljivih osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina koje su primile doze u rasponu od 1000 do 50 000 PFU. Titar protutijela na varičelu od  $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml bio je induciran u približno 83% tih osoba.

U osoba u dobi od 12 do 23 mjeseca, primjena cjepiva VARIVAX stabilnog pri čuvanju u hladnjaku (8000 PFU/dozi ili 25 000 PFU/dozi) inducirala je titar protutijela na varičelu od  $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml 6 tjedana nakon cijepjenja u 93% cijepljenih osoba.

##### Humoralni imunološki odgovor u osoba u dobi od 13 godina i starijih

Nekoliko kliničkih ispitivanja cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) u rasponu doza od približno 900 do 17 000 PFU u 934 osobe u dobi od 13 godina i starijih pokazalo je stopu serokonverzije (titar protutijela na varičelu  $\geq 0,6$  gpELISA jedinica/ml) nakon 1 doze cjepiva u rasponu od 73% do 100%. Udio ispitanika s titrom protutijela od  $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml kretao se u rasponu od 22% do 80%.

Nakon primjene 2 doze cjepiva (601 ispitanik), kad su doze bile u rasponu od približno 900 do 9000 PFU, stopa serokonverzije iznosila je od 97% do 100%, a 76% do 98% ispitanika imalo je titar protutijela  $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml.

Nema podataka o imunološkom odgovoru na VARIVAX u osoba u dobi od  $\geq 65$  godina koje su seronegativne na varičela-zoster virus (VZV).

#### Humoralna imunost prema putu primjene

Komparativno ispitivanje u 752 ispitanika koji su primili VARIVAX bilo intramuskularnim ili supkutanim putem pokazalo je sličan profil imunogenosti kod oba puta primjene.

#### *Režim cijepjenja dvjema dozama u zdravih osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina*

U multicentričnom ispitivanju, zdrava djeca u dobi od 12 mjeseci do 12 godina primila su ili 1 dozu cjepiva VARIVAX ili 2 doze u razmaku od 3 mjeseca. Rezultati imunogenosti prikazani su u sljedećoj tablici.

	VARIVAX režim cijepjenja 1 dozom (N=1114)	VARIVAX režim cijepjenja 2 dozama (N=1102)	
	6 tjedana nakon cijepjenja	6 tjedana nakon 1. doze	6 tjedana nakon 2. doze
Stopa serokonverzije	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Postotak s titrom protutijela na VZV $\geq 5$ gpELISA jedinica/ml (stopa seroprotekcije)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Geometrijska srednja vrijednost titra (gpELISA jedinica/ml)	12,0	12,8	141,5

Rezultati ovog i drugih ispitivanja u kojima se druga doza cjepiva primijenila 3-6 godina nakon početne doze pokazuju značajno pojačanje odgovora protutijela na VZV primjenom druge doze. Razine protutijela na VZV nakon 2 doze dane u razmaku od 3 do 6 godina usporedive su s onima dobivenima kad su se 2 doze dale u razmaku od 3 mjeseca. Stope serokonverzije bile su približno 100% nakon prve doze i 100% nakon druge doze. Stope seroprotekcije cjepivom ( $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml) iznosile su približno 85% nakon prve i 100% nakon druge doze, a geometrijska srednja vrijednost titra (GMT) prosječno se povećala za približno 10 puta nakon druge doze (za sigurnost primjene vidjeti dio 4.8).

#### *Režim cijepjenja dvjema dozama u zdravih osoba u dobi od 9 do 12 mjeseci u vrijeme primjene prve doze*

Kliničko ispitivanje kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (Oka/Merck) (MMRV) primijenjenog prema rasporedu za 2 doze, primijenjene u razmaku od 3 mjeseca, provedeno je u 1620 zdravih ispitanika koji su u vrijeme primjene prve doze bili u dobi od 9 do 12 mjeseci.

Sigurnosni profil nakon 1. i 2. doze uglavnom je bio usporediv između svih dobnih kohorti.

U cijelom skupu podataka za analizu (cijepljeni ispitanici bez obzira na njihov titar protutijela na početku ispitivanja), stope seroprotekcije od 100% na varičelu dobivene su nakon 2. doze neovisno o dobi cijepjenika kod primjene prve doze.

Stope seroprotekcije i geometrijske srednje vrijednosti titra (GMT) na varičelu u cijelom skupu podataka za analizu prikazane su u sljedećoj tablici.

	MMRV cjepivo 1. doza u dobi od 9 mjeseci / 2. doza u dobi od 12 mjeseci (N=527)		MMRV cjepivo 1. doza u dobi od 11 mjeseci / 2. doza u dobi od 14 mjeseci (N=480)		MMRV cjepivo 1. doza u dobi od 12 mjeseci / 2. doza u dobi od 15 mjeseci (N=466)	
	6 tjedana nakon 1. doze	6 tjedana nakon 2. doze	6 tjedana nakon 1. doze	6 tjedana nakon 2. doze	6 tjedana nakon 1. doze	6 tjedana nakon 2. doze
Stopa seroprotekcije na varičelu [95% CI] (titar $\geq 5$ gpELISA jedinica/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]
Geometrijska srednja vrijednost titra [95% CI] (gpELISA jedinica/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

#### *Trajanje imunološkog odgovora*

##### *Režim cijepljenja jednom dozom u osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina*

U onim kliničkim ispitivanjima u kojima su dugotrajno praćene zdrave osobe u dobi od 12 mjeseci do 12 godina nakon cijepljenja jednom dozom, mjerljiva protutijela na varičelu (gpELISA  $\geq 0,6$  jedinica/ml) bila su prisutna u 99,1% (3092/3120) 1 godinu nakon cijepljenja, 99,4% (1382/1391) 2 godine nakon cijepljenja, 98,7% (1032/1046) 3 godine nakon cijepljenja, 99,3% (997/1004) 4 godine nakon cijepljenja, 99,2% (727/733) 5 godina nakon cijepljenja i 100% (432/432) 6 godina nakon cijepljenja.

##### *Režim cijepljenja dvjema dozama u osoba u dobi od 12 mjeseci do 12 godina*

Tijekom 9 godina praćenja, GMT i postotak ispitanika s titrom protutijela na VZV  $\geq 5$  gpELISA jedinica/ml bili su viši u primatelja 2 doze nego u primatelja 1 doze tijekom prve godine praćenja i usporedive tijekom cijelog razdoblja praćenja. Kumulativna stopa trajanja prisutnosti protutijela na VZV kod oba režima cijepljenja ostala je vrlo visoka nakon 9 godina (99,0% u skupini koja je primila 1 dozu i 98,8% u skupini koja je primila 2 doze).

##### Osobe u dobi od 13 godina i starije

U kliničkim ispitivanjima u zdravih osoba u dobi od 13 godina i starijih koje su primile 2 doze cjepiva, mjerljiva protutijela na varičelu (gpELISA  $\geq 0,6$  jedinica/ml) bila su prisutna u 97,9% (568/580) 1 godinu nakon cijepljenja, 97,1% (34/35) 2 godine nakon cijepljenja, 100% (144/144) 3 godine nakon cijepljenja, 97,0% (98/101) 4 godine nakon cijepljenja, 97,5% (78/80) 5 godina nakon cijepljenja i 100% (45/45) 6 godina nakon cijepljenja.

Jako povišenje razine protutijela u cjepjenika opaženo je nakon izloženosti divljem tipu varičele, što bi moglo objasniti prividno dugotrajnu prisutnost protutijela nakon cijepljenja u tim ispitivanjima. Nije poznato koliko traje imunološki odgovor nakon primjene cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck) kad nema pojačanja odgovora divljim tipom virusa (vidjeti dio 4.2).

Imunološko pamćenje dokazano je pri docjepljivanju cjepivom protiv varičele (živim) (soj Oka/Merck) 4 do 6 godina nakon prvog cijepljenja u 419 osoba koje su u vrijeme prve injekcije bile u dobi od 1 do 17 godina. GMT prije docjepljivanja iznosio je 25,7 gpELISA jedinica/ml i povećao se na 143,6 gpELISA jedinica/ml približno 7-10 dana nakon docjepljivanja.

### **Učinkovitost cjepiva protiv varičele (živog) (soj Oka/Merck)**

#### **Opservacijska ispitivanja dugotrajne učinkovitosti cjepiva VARIVAX**

Podaci prikupljeni tijekom praćenja djelotvornosti u dva američka opservacijska ispitivanja potvrdili su da procijepljenost protiv varičele smanjuje rizik od varičele za približno 90%. Nadalje, smanjeni rizik od varičele održao se na razini cijele populacije tijekom najmanje 15 godina i u cijepljenih i u necijepljenih osoba. Podaci također ukazuju na to da cijepljenje protiv varičele može smanjiti rizik od herpes zosteru u cijepljenih osoba.

U prvom ispitivanju, dugotrajnom prospektivnom kohortnom ispitivanju, približno 7600 djece cijepljeno 1995. godine u drugoj godini života cjepivom protiv varičele aktivno je praćeno 14 godina kako bi se procijenila pojavnost varičele i herpes zosteru. Do kraja ispitivanja 2009. godine, znalo se da je 38% djece u ispitivanju primilo drugu dozu cjepiva protiv varičele. Treba napomenuti da se 2006. godine u SAD-u preporučivala druga doza. Tijekom cijelog razdoblja praćenja, incidencija varičele bila je približno 10 puta niža među cijepljenom djecom nego među djecom iste dobi u razdoblju dok se nije provodilo cijepljenje (procijenjena učinkovitost cjepiva u razdoblju ispitivanja bila je između 73% i 90%). U pogledu herpes zosteru, tijekom razdoblja praćenja bilo je manje slučajeva herpes zosteru među cijepljenima protiv varičele nego što se očekivalo iz stopa u djece iste dobi koja su preboljela varičelu uzrokovanu divljim tipom virusa u razdoblju dok se nije provodilo cijepljenje (relativni rizik = 0,61, 95% CI 0,43 – 0,89). Slučajevi varičele i zosteru u cijepljene djece bili su obično blagi.

U drugom dugotrajnom ispitivanju praćenja primjene, tijekom 15 godina – od 1995. (prije cjepiva) do 2009. godine – provedeno je pet presječnih ispitivanja incidencije varičele od kojih je svako uključilo slučajni uzorak od približno 8000 djece i adolescenata u dobi od 5 do 19 godina. Rezultati su pokazali postupno sniženje stopa varičele za ukupno 90% do 95% (približno 10 do 20 puta) od 1995. do 2009. godine u svim dobnim skupinama, i u cijepljene i u necijepljene djece i adolescenata. Osim toga, u svim je dobnim skupinama opaženo smanjenje stope hospitalizacije zbog varičele za približno 90% (približno 10 puta).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Za cjepiva nije potrebna procjena farmakokinetičkih svojstava.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Konvencionalna neklinička ispitivanja sigurnosti primjene nisu provedena, ali nema nekliničkih razloga za zabrinutost koji bi se smatrali važnima za kliničku sigurnost primjene osim podataka uključenih u druge dijelove ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

# **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Prašak:*  
saharoza  
hidrolizirana želatina

ureja  
natrijev klorid  
natrijev L-glutamat  
bezvodni natrijev difosfat  
kalijev dihidrogenfosfat  
kalijev klorid

Za informacije o tvarima koje su zaostale u tragovima, vidjeti dijelove 2, 4.3 i 4.4.

*Otapalo:*  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

**2 godine.**

Nakon rekonstitucije cjepivo se mora odmah primijeniti. Međutim, dokazana je stabilnost cjepiva tijekom 30 minuta na temperaturi između +20°C i +25°C.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**Ne zamrzavati.**

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

*Bočica*

Prašak u bočici (staklo tipa I) od 3 ml s čepom (butilna guma) i „flip-off“ poklopcem (aluminij).

*Napunjena štrcaljka*

Otapalo u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) od 1 ml s čepom klipa (klorbutilna guma) i zatvaračem vrha (stiren-butadienska guma), bez igle

Otapalo u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) od 1 ml s čepom klipa (klorbutilna guma) i zatvaračem vrha (stiren-butadienska guma), s 2 zasebne igle u blisteru

Otapalo u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) od 1 ml s čepom klipa (klorbutilna guma) i pričvršćenom iglom.

Pakiranje od jedne i deset doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije rekonstitucije bočica sadrži bijeli do bjelkasti prašak, a napunjena štrcaljka sadrži bistro i bezbojno tekuće otapalo. Rekonstituirano cjepivo bistra je i bezbojna do blijedožuta tekućina.

Izbjegavajte kontakt s dezinficijensima.

Za rekonstituciju cjepiva koristite se samo otapalom priloženim u napunjenoj štrcaljki.

Važno je za svakog pacijenta upotrijebiti novu sterilnu štrcaljku i iglu kako bi se spriječio prijenos infektivnih agensa s jedne osobe na drugu.

Za rekonstituciju je potrebno upotrijebiti jednu iglu, a za injekciju drugu, novu iglu.

#### *Upute za pripremu cjepiva*

Da biste pričvrstili iglu, čvrsto je postavite na vrh štrcaljke i dodatno zategnite zakretanjem za četvrtinu kruga (90°).

Ubrizgajte cijeli sadržaj napunjene štrcaljke u bočicu koja sadrži prašak. Nježno protresite kako bi se sadržaj temeljito promiješao.

Rekonstituirano cjepivo potrebno je vizualno pregledati kako bi se potvrdilo da ne sadrži nikakve strane čestice i/ili da nema promjena u fizičkom izgledu. Cjepivo se ne smije primijeniti ako se u njemu primijete bilo kakve čestice ili ako nakon rekonstitucije ne izgleda kao bistra i bezbojna do blijedožuta tekućina.

**Preporučuje se primijeniti cjepivo odmah nakon rekonstitucije kako bi se minimizirao gubitak potentnosti. Rekonstituirano cjepivo mora se baciti ako se ne primijeni unutar 30 minuta.**

**Rekonstituirano cjepivo ne smije se zamrzavati.**

Izvučite sav sadržaj bočice u štrcaljku, zamijenite iglu i ubrizgajte cjepivo supkutanim ili intramuskularnim putem.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Ivana Lučića 2a, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-920622763

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. srpnja 2020.