

EMEA-H-C-xxxx-WS-1392 -

IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

EMEA-H-C-xxxx-WS-1392 -

IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VARIVAX poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

Varicellavaccin (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Varicellavirus** (Oka/Merck-stam) (levend, verzwakt) \geq 1350 PFU***

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

***PFU = Plaque forming units

Dit vaccin kan sporen van neomycine bevatten (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Hulpstoffen:

Voor een 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

VARIVAX is aangewezen voor de vaccinatie tegen varicella bij personen vanaf de leeftijd van 12 maanden (zie rubriek 4.2 en 5.1).

VARIVAX kan worden toegediend aan kinderen vanaf de leeftijd van 9 maanden in speciale omstandigheden, zoals voor het afstemmen op nationale vaccinatieschema's of in geval van een uitbraak (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.1).

VARIVAX kan ook worden toegediend aan vatbare individuen die aan het varicella virus zijn blootgesteld. Vaccinatie binnen 3 dagen na de blootstelling kan de ziekte voorkomen of zijn klinische verloop beïnvloeden. Echter zijn er beperkte data 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

VARIVAX moet worden gebruikt volgens de officiële aanbevelingen.

Individuen jonger dan 9 maanden

VARIVAX mag niet worden toegediend aan individuen jonger dan 9 maanden.

Individen vanaf 9 maanden

Individen dienen twee doses VARIVAX te krijgen om een optimale bescherming tegen varicella te verzekeren (zie rubriek 5.1).

- Individen van 9 maanden tot 12 maanden
In situaties waarbij de vaccinatie wordt begonnen tussen de leeftijd van 9 en 12 maanden, is een tweede dosis vereist en dient deze te worden toegediend na een minimaal interval van 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Individen van 12 maanden tot 12 jaar
Voor individuen van 12 maanden tot 12 jaar moet er minstens een maand liggen tussen de eerste en tweede dosis (zie rubriek 5.1).

Opmerking: de toepasselijke officiële aanbevelingen kunnen variëren naargelang de behoefte aan één of twee doses en de interval tussen de doses van vaccins die varicella bevatten.

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

- Individen van 13 jaar en ouder
Individen 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 data beschikbaar betreffende het beschermende effect tot 9 jaar na de vaccinatie (zie rubriek 5.1). Tot op heden is echter de noodzaak van een booster-dosis nog niet vastgesteld.

Als VARIVAX aan seronegatieve personen wordt toegediend vóór een periode van geplande of mogelijk toekomstige immuunsuppressie (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 noodzakelijke interval na de tweede dosis voordat maximale bescherming kan worden bereikt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Er zijn geen data betreffende het beschermende effect of de immunrespons op VARIVAX bij seronegatieve personen ouder dan 65 jaar.

Wijze van toediening

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

De voorkeursinjectiesites 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 eventuele coagulatiestoornissen.

NIET INTRAVASCULAIR INJECTEREN.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel: zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor enig varicella vaccin, voor één van de hulpstoffen of voor gelatine of neomycine (die als restsporen aanwezig kunnen zijn, zie rubrieken 4.4 en 6.1).
- Bloeddyscrasieën, leukemie, lymfomen van alle types, of andere maligne neoplasmen van het bloed en lymfestelsel.
- Personen die immunosuppressieve therapie (inclusief hoge doses corticosteroïden) krijgen.
- Ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, bv. ernstige gecombineerde immunodeficiëntie, agammaglobulinemie en AIDS of symptomatische HIV-infectie of een leeftijdsspecifiek CD4+ T-lymfocytenpercentage bij kinderen jonger dan 12 maanden: CD4+ <25%; kinderen tussen 12-35 maanden: CD4+ <20%; kinderen tussen 36-59 maanden: CD4+ <15% (zie rubriek 4.4).
- 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

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 hulpstoffen en restsporen die in het vaccin aanwezig zijn waaronder gehydrolyseerde gelatine en neomycine (zie rubriek 2 en 6.1).

Zoals ook voor andere vaccins geldt, beschermt VARIVAX niet alle individuen volledig tegen natuurlijk verworven varicella. In klinische studies werd enkel de werkzaamheid geëvalueerd vanaf 6 weken na een enkelvoudige dosis bij gezonde individuen 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 (bv. asymptomatische HIV-patiënten, deficiënties van IgG-subklassen, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en ziektes met complementdeficiëntie).

Er is een kans dat patiënten met een verzwakt immuunsysteem 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 dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van varicella.

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

Transmissie

In zeldzame gevallen kan transmissie van vaccivirus optreden tussen gezonde gevaccineerde individuen die al dan niet een varicella-achtige uitslag ontwikkelen en gezonde vatbare contactpersonen, zwangere contactpersonen en contactpersonen met immunosuppressie (zie rubriek 4.8).

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

In omstandigheden waarin contact met hoogrisico-individuen niet te vermijden is, moet vóór de vaccinatie het potentiële risico van transmissie van het vaccivirus worden afgewogen tegen het risico van het krijgen en overdragen van het in de natuur voorkomende varicella virus (zie rubriek 4.8).

Vatbare individuen met een hoog risico zijn:

- Immunogecompromitteerde individuen (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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

VARIVAX 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

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

Gelijktijdige toediening van VARIVAX 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 VARIVAX kunnen de immuunrespons op het vaccin, en daarmee het beschermende effect verminderen. Daarom moet toediening van deze producten binnen 1 maand na een dosis VARIVAX worden vermeden, tenzij dit van wezenlijk belang wordt geacht.

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

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Met VARIVAX werden geen reproductiestudies uitgevoerd bij dieren. VARIVAX werd niet onderzocht op potentiële gevolgen op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met VARIVAX.

Er zijn geen studies met VARIVAX gedaan bij zwangere vrouwen.

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

Zwangerschap dient gedurende 1 maand na de vaccinatie te 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 VARIVAX in 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 van 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 koelkaststabele formuleringen van het varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) toegediend aan ongeveer 17.000 gezonde individuen van 12 maanden of ouder, die tot 42 dagen na elke dosis werden opgevolgd. Seropositieve individuen bleken na vaccinatie met VARIVAX geen hoger risico op bijwerkingen te hebben. Het veiligheidsprofiel van het koelkaststabele varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) was in het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel van eerdere formuleringen van het vaccin.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 956 gezonde individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 14 jaar, van wie bij 914 serologisch was vastgesteld dat ze vatbaar waren voor varicella, waren de enige bijwerkingen die significant vaker bij de gevaccineerden dan bij de placebo-groepen voorkwamen, 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 VARIVAX intramusculair of subcutaan toegediend. Het algemene veiligheidsprofiel van beide toedieningswijzen was vergelijkbaar, hoewel lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats minder frequent waren in de IM groep (20,9%) in vergelijking met de SC groep (34,3%).

In een postmarketing-studie 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 12 jaar, en bij 3.600 individuen van 13 jaar en ouder werden geen ernstige vaccingerelateerde bijwerkingen gerapporteerd.

b. Samenvattingstabel van de bijwerkingen

Klinische studies

In de klinische studies waarin causaliteit werd beoordeeld (5.185 proefpersonen) werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd, waarbij een tijdsrelatie tussen de bijwerking en vaccinatie gezien werd:

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens hun frequentie op basis van de volgende overeenkomst:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), *Vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *Zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Gezonde individuen in de leeftijd van 12 maanden tot 12 jaar (1 dosis)

Bijwerkingen	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Lymfadenopathie, lymfadenitis, trombocytopenie	Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn, somnolentie	Soms
Apathie, zenuwachtigheid, agitatie, hypersomnie, droomstoornissen, emotionele veranderingen, abnormale gang, koortsstuiptjes, tremor	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctivitis	Soms
Acute conjunctivitis, tranen, ooglid oedeem, irritatie	Zelden
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Oorpijn	Zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Hoesten, nasale congestie, respiratoire congestie, lopende neus	Soms
Sinusitis, niezen, pulmonaire congestie, epistaxis, rinitis, piepende ademhaling, bronchitis, respiratoire infectie, pneumonie	Zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Anorexia	Soms
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak
Influenza, gastro-enteritis, otitis, otitis media, faryngitis, varicella, viraal exantheem, virale infectie	Soms
Infectie, candidiasis, griepachtige ziekte, niet-giftige beet/steek	Zelden
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Diarree, braken	Soms
Buikpijn, misselijkheid, flatulentie, hemochezie, mondulcus	Zelden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Uitslag, mazelen-/rubella-achtige uitslag, varicella-achtige uitslag (gegeneraliseerd mediaan van 5 letsels)	Vaak
Contactdermatitis, luieruitslag, erytheem, miliaria rubra, pruritus, urticaria	Soms

EMEA-H-C-xxxx-WS-1392 -

IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)

Flushing, vesikel, atopisch dermatitis, eczeem, acné, herpes simplex, urticaria-achtige uitslag, contusie, dermatitis, geneesmiddeleneruptie, impetigo, huidinfectie, mazelen, zonnebrand	Zelden
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Musculoskeletale pijn, myalgie, pijn in heup, been of nek, stijfheid	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Extravasatie	Zelden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts	Zeer vaak
Erytheem op de injectieplaats, uitslag, pijn/gevoeligheid/pijnlijk gevoel, zwelling en varicella-achtige uitslag (mediaan van 2 letsels op de plaats van toediening)	Vaak
Asthenie/moeheid; ecchymose, hematoom, induratie, uitslag op de injectieplaats; malaise	Soms
Eczeem op de injectieplaats, bult, warmte, urticaria-achtige uitslag, verkleuring, ontsteking, stijfheid, trauma, ruwheid/droogheid, oedeem/zwelling, warm gevoel, warm bij aanraking; bloeding op de plaats van de venapunctie, lipaandoening	Zelden
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Vaak
Huilen, slapeloosheid, slaapprobleem	Soms

Gezonde individuen van 12 maanden tot 12 jaar (2 doses toegediend met een interval van ≥ 3 maanden)

De volgende ernstige bijwerkingen die een tijdsrelatie hadden met de vaccinatie, werden gerapporteerd bij personen in de leeftijd van 12 maanden tot 12 jaar, die varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) kregen: diarree, koortsinsult, koorts, post-infectieuze artritis, braken.

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

Gezonde individuen van 13 jaar of ouder (die meestal 2 doses kregen met een interval van 4 tot 8 weken)

Bij individuen van 13 jaar of ouder werd de causaliteit alleen beoordeeld voor de ernstige bijwerkingen. Echter, tijdens klinische studies (1.648 proefpersonen) werden de volgende bijwerkingen in de tijd geassocieerd met de vaccinatie:

Bijwerkingen	Frequentie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Varicella-achtige uitslag, (gegeneraliseerd mediaan van 5 letsels)	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ oraal; erytheem, pijn en zwelling op de injectieplaats	Zeer vaak
Uitslag op de injectieplaats, pruritus en varicella-achtige uitslag (mediaan van 2 letsels op de plaats van toediening)	Vaak
Ecchymose, hematoom op de injectieplaats, induratie, verdoofd en warm gevoel	Soms
Zwaar gevoel, hyperpigmentatie, stijfheid	Zelden

Postmarketing-surveillance

De volgende bijwerkingen werden spontaan gemeld in een tijdsrelatie met VARIVAX tijdens wereldwijd postmarketing-gebruik.

Bijwerkingen[†]
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>
Aplastische anemie, trombocytopenie (met inbegrip van idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)), lymfadenopathie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>
Cerebrovasculair accident; febrile en non-febrile convulsies; Guillain-Barré-syndroom; myelitis transversa; paralyse van Bell; ataxie*; duizeligheid/licht in het hoofd; paresthesie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>
Pneumonitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>
Stevens-Johnson-syndroom; multiform erythema; Henoch-Schönlein-purpura; secundaire bacteriële infecties van de huid en zachte weefsels, waaronder impetigo en cellulitis
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>
Encefalitis*; faryngitis; pneumonie*; varicella (vaccin stam); herpes zoster*‡, aseptische meningitis‡
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>
Prikkelbaarheid
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>
Anafylaxis (met inbegrip van anafylactische shock) en aanverwante verschijnselen als angioneurotisch oedeem, faciaal oedeem en perifeer oedeem; anafylaxis bij individuen met of zonder een allergische voorgeschiedenis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>
Nausea, 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 varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) werden gerapporteerd, komen ook voor bij infecties met het in de natuur voorkomende varicella virus. 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 virus (zie rubriek 5.1).

‡ Zie rubriek c.

Postvaccinatie-uitslag waarbij de Oka/Merck-stam werd geïsoleerd, was in het algemeen mild (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 9.543 gevaccineerde personen in de leeftijd van 12 maanden tot 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 'wild-type' varicella virus. Bij 1.652 gevaccineerde individuen van 13 jaar en ouder werden 2 gevallen van herpes zoster gerapporteerd. Alle 14 gevallen waren mild en er werden geen sequellen gerapporteerd.

In een andere klinische studie bij individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar, werden in de groep die 1 dosis ontving 2 gevallen van herpes zoster gerapporteerd. Er werden geen gevallen gerapporteerd in de twee doses groep. De personen werden tot 10 jaar na vaccinatie gevolgd.

Gegevens afkomstig van de actieve opvolging van kinderen die gevaccineerd werden met varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) en gedurende 14 jaar na de vaccinatie opgevolgd werden, toonden geen verhoging van de frequentie van herpes zoster vergeleken met kinderen die in de periode vóór de vaccinatie wildtype varicella hadden. Het langetermijneffect van varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam) op de incidentie van herpes zoster is momenteel echter 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 of immunocompetente personen.

Transmissie

Op basis van geïsoleerde case reports uit de post-marketing surveillance kan het vaccinvirus in zeldzame gevallen worden overgedragen op contacten van de gevaccineerden die al dan niet een varicella-achtige uitslag ontwikkelden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) met andere pediatrische vaccins

Bij gelijktijdige toediening van varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) met mazelen-bof-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 de vaccinatie) gerapporteerd (zie ook rubriek 4.5).

d. Andere specifieke populatie

Immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.3)

Necrotiserende retinitis is gemeld als bijwerking bij immuungecompromitteerde personen na het op de markt brengen van het vaccin.

Ouderen

Ervaring in klinische studies heeft geen verschillen in het veiligheidsprofiel aangetoond tussen oudere (individuen ≥ 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. Afdeling Vigilantie. EUROSTATION II. Victor Hortaplein, 40/40. B-1060 Brussel. (Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9. Overdosering

Accidentele toediening van meer dan de aanbevolen dosis varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) werd gerapporteerd (er werd ofwel een grotere dan de aanbevolen dosis geïnjecteerd, of er

werd meer dan 1 injectie gegeven ofwel was het interval tussen de injecties korter dan aanbevolen). Van deze gevallen werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd: roodheid, pijn, ontsteking op de injectieplaats; prikkelbaarheid; gastro-intestinale klachten (d.w.z. haematemesis, fecaal 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 groep: virus vaccins – varicella virussen

ATC-code: JO7BK01

Evaluatie van de klinische werkzaamheid

Werkzaamheid bij individuen jonger dan 12 maanden

De klinische werkzaamheid werd niet beoordeeld bij vaccinatie van individuen jonger dan 12 maanden.

Schema met één dosis bij gezonde individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar

In gecombineerde klinische trials met eerdere formuleringen van het varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) in doses variërend van ongeveer 1.000 tot 17.000 PFU was het merendeel van de proefpersonen die het varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) kregen en werden blootgesteld aan het in de natuur voorkomende varicella virus, volledig beschermd tegen waterpokken, of kreeg een mildere vorm van de ziekte.

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

- 1) in een dubbelblinde, placebogecontroleerde trial over 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 1.000-9.000 PFU); en
- 3) door vergelijking van de waterpokkenincidentie over 7 tot 9 jaar bij gevaccineerden met historische controledata vanaf 1972 tot en met 1978 (n = 5.404; werkzaamheid 83 tot 94%; formulering met 1.000-9.000 PFU).

In een groep van 9.202 individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar, die een dosis van het varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) hadden gekregen, werden 1.149 gevallen waargenomen die een infectie doormaakten (die meer dan 6 weken na de vaccinatie optraden) over een follow-up-periode tot 13 jaar. Van deze 1.149 gevallen werden er 20 (1,7%) geclassificeerd als ernstig (aantal laesies \geq 300, orale lichaamstemperatuur \geq 37,8 °C). De genoemde data corresponderen, in vergelijking met de 36% ernstige gevallen die werden gezien na infectie met het in de natuur voorkomende varicella virus bij ongevaccineerde historische controlepersonen, met een relatieve vermindering van 95% van de hoeveelheid ernstige gevallen bij de ingeënte personen, die na de vaccinatie een infectie kregen.

Profylaxe van varicella door vaccinatie tot maximaal 3 dagen na blootstelling aan de ziekte werd onderzocht in twee kleine gecontroleerde studies. De eerste studie toonde aan dat geen van de 17 gevaccineerde kinderen varicella ontwikkelde na blootstelling in de thuissituatie. Daarentegen hebben alle 19 niet gevaccineerde kinderen varicella ontwikkeld. In de tweede placebogecontroleerde studie kreeg enkel 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 immunogecompromitteerd waren, 1 tot 3 dagen na de blootstelling een dosis varicella vaccin; geen van deze patiënten ontwikkelde varicella.

Data gepubliceerd met betrekking tot de preventie van varicella bij vaccinatie 4 tot 5 dagen na de blootstelling, zijn beperkt. In een dubbelblinde trial kregen 26 kinderen, vatbaar voor varicella als gevolg van contact met broers en zussen met actieve varicella, willekeurig ('at random') placebo of varicella vaccin. In de groep die varicella vaccin kreeg, ontwikkelden 4 van de 13 kinderen (30,8%) varicella, terwijl 3 van deze kinderen waren gevaccineerd op dag 4 of 5. De ziekte was echter mild (1, 2 en 50 laesies). In de placebogroep ontwikkelden daarentegen 12 van de 13 kinderen (92,3%) typische varicella (60 tot 600 laesies). Hieruit valt af te leiden dat vaccinatie binnen 4 tot 5 dagen na de blootstelling wellicht het verloop van secundaire gevallen van varicella beïnvloedt.

Schema met twee doses bij gezonde individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar

In een vergelijkend onderzoek van één dosis (N=1.114) met twee doses (N=1.102), 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 individuen met één of twee doses was goedaardig.

Schema met twee doses bij gezonde individuen van 13 jaar en ouder

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

Immunogeniteit van varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam)

Schema met één dosis bij gezonde individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar

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

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

Humorale immuunrespons bij individuen in de leeftijd van 12 maanden tot 12 jaar

Seroconversie (op basis van de cut-off waarde van de test, die in het algemeen correspondeert met $\geq 0,6$ gpELISA-units/ml) werd gezien bij 98% van de 9.610 vatbare individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar, die een dosis kregen variërend van 1.000 tot 50.000 PFU. Bij ongeveer 83% van deze individuen werden een varicella-antilichaamtiter ≥ 5 gpELISA-units/ml geïnduceerd.

IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)

Bij individuen van 12 tot 23 maanden oud induceerde toediening van gekoelde VARIVAX (8.000 PFU/dosis of 25.000 PFU/dosis) een varicella-antilichaamtiter ≥ 5 gpELISA-units/ml 6 weken na de vaccinatie bij 93% van de gevaccineerde individuen.

Humorale immuunrespons bij individuen van 13 jaar en ouder

Bij 934 individuen van 13 jaar en ouder bleek in een aantal klinische trials met het varicella vaccin (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 van proefpersonen met een antilichaamtiter ≥ 5 gpELISA-units/ml varieerde van 22 tot 80%.

Na 2 vaccinaties (601 proefpersonen) met doses variërend van ongeveer 900 tot 9.000 PFU trad seroconversie op bij 97 tot 100% van de proefpersonen, terwijl het percentage van proefpersonen met een antilichaamtiter ≥ 5 gpELISA-units/ml tussen 76 en 98% lag.

Er zijn geen data beschikbaar met betrekking tot de immuunrespons als gevolg van toediening van VARIVAX bij personen ≥ 65 jaar die seronegatief waren voor varicellazostervirus (VZV).

Humorale immuniteit volgens toedieningswijze

Een vergelijkende studie bij 752 personen die VARIVAX via intramusculaire of via subcutane route kregen toegediend toonde een gelijkaardig immunogeniciteitsprofiel van beide toedieningswijzen aan.

Schema met twee doses bij gezonde individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar

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

	VARIVAX Schema met één dosis (N = 1.114)	VARIVAX Schema met twee doses (N = 1.102)	
	6 weken na vaccinatie	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- antilichaamspiegels ≥ 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 aanvankelijke dosis laten een significant effect door herhaling 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 titer (GMT's) zijn ongeveer vertienvoudigd na de tweede dosis (voor de veiligheid zie rubriek 4.8).

EMEA-H-C-xxxx-WS-1392 -**IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)***Schema met twee doses bij gezonde individuen van 9 tot 12 maanden bij de eerste dosis*

Er is een klinische studie uitgevoerd naar het gecombineerde bof, mazelen, rubella en varicella (Oka/Merck) (BMRV) vaccin met een schema van 2 doses en een interval van 3 maanden bij 1.620 gezonde personen vanaf de leeftijd van 9 tot 12 maanden ten tijde van de eerste dosis.

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

Bij de volledige analyseset (gevaccineerde personen, ongeacht hun antilichaamtiter op baseline) werden seroprotectiepercentages van 100% opgetekend voor varicella na de tweede dosis, ongeacht de leeftijd van het gevaccineerde individu bij de eerste dosis.

De seroprotectiepercentages en geometrische gemiddelde titers (GMT's) voor varicella voor de volledige analyseset staan in de volgende tabel.

	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 ≥ 5 gpELISA-eenh/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 titsers [95% BI] (gpELISA-eenh/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 individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar*

In de klinische studies met gezonde individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar, waarin de proefpersonen na vaccinatie met 1 dosis langdurig werden gevolgd, waren 1 jaar na de vaccinatie detecteerbare varicella-antilichamen (gpELISA $\geq 0,6$ units/ml) aanwezig bij 99,1% (3.092/3.120), 2 jaar na de vaccinatie bij 99,4% (1.382/1.391), 3 jaar na de vaccinatie bij 98,7% (1.032/1.046), 4 jaar na de vaccinatie bij 99,3% (997/1.004), 5 jaar na de vaccinatie bij 99,2% (727/733) en 6 jaar na de vaccinatie bij 100% (432/432) van de proefpersonen.

Schema met twee doses bij individuen in de leeftijdsgroep van 12 maanden tot 12 jaar

Gedurende een follow-up-periode van 9 jaar waren de GMT's en het percentage individuen met VZV-antilichaamspiegels ≥ 5 gpELISA-units/ml bij individuen die twee doses hebben gekregen hoger dan die van individuen die één dosis hebben gekregen in het eerste follow-up-jaar en vergelijkbaar tijdens de gehele follow-up-periode. 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).

Individuen van 13 jaar of ouder

In klinische studies met gezonde individuen van 13 jaar of ouder, die 2 doses vaccin kregen waren 1 jaar na de vaccinatie detecteerbare varicella-antilichamen (gpELISA $\geq 0,6$ units/ml) aanwezig bij

97,9% (568/580), 2 jaar na de vaccinatie bij 97,1% (34/35), 3 jaar na de vaccinatie bij 100% (144/144), 4 jaar na de vaccinatie bij 97,0% (98/101), 5 jaar na de vaccinatie bij 97,5% (78/80) en 6 jaar na de vaccinatie bij 100% (45/45) van de proefpersonen.

Bij gevaccineerden is na blootstelling aan het in de natuur voorkomende varicella virus 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 varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) in afwezigheid van wildtype-‘boosting’ is niet bekend (zie rubriek 4.2).

Het immuungeheugen werd aangetoond door toediening van een booster-dosis varicella vaccin (levend) (Oka/Merck-stam) 4 tot 6 jaar na de eerste vaccinatie bij 419 individuen die ten tijde van de eerste injectie 1 tot 17 jaar oud waren. De GMT (geometrisch gemiddelde titer) 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.

Effectiviteit van het varicellavaccin (levend) (Oka/Merck-stam)

Observerend onderzoek naar de effectiviteit van VARIVAX op lange termijn

Gegevens afkomstig van twee Amerikaanse observatie-onderzoeken naar de effectiviteit hebben bevestigd dat wijdverspreide varicellavaccinatie de kans op varicella met ongeveer 90% verlaagt. Bovendien bleef het gedaalde risico op het krijgen van varicella op populatieniveau gedurende ten minste 15 jaar behouden, zowel bij gevaccineerde als bij niet-gevaccineerde personen. De gegevens wijzen er ook op dat varicellavaccinatie het risico van herpes zoster bij gevaccineerde personen kan verlagen.

In het eerste onderzoek, een prospectief, langetermijn-cohortonderzoek, werden ongeveer 7.600 kinderen, die in 1995 in hun tweede levensjaar waren gevaccineerd met varicellavaccin, gedurende 14 jaar actief opgevolgd om een schatting te kunnen maken van het optreden van varicella en herpes zoster. Aan het einde van het onderzoek, in 2009, was van 38% van de kinderen uit het onderzoek bekend dat zij een tweede dosis varicellavaccin hadden gekregen. (In 2006 werd in de V.S. een tweede dosis varicellavaccin aangeraden.) Over de hele follow-up was de incidentie van varicella ongeveer 10 maal lager bij gevaccineerden dan bij kinderen van dezelfde leeftijd in de periode vóór vaccinatie (de geschatte effectiviteit van het vaccin over de onderzoeksperiode lag tussen de 73% en 90%). Met betrekking tot herpes zoster waren er tijdens de follow-upperiode onder gevaccineerden met varicellavaccin minder gevallen van herpes zoster dan men zou verwachten op basis van de percentages bij kinderen van dezelfde leeftijd met wildtype varicella in de periode vóór vaccinatie (relatief risico = 0,61; 95% BI: 0,43 - 0,89). Gevallen van doorbraak van varicella en zoster waren doorgaans mild van aard.

In een tweede langetermijn-opvolgingsonderzoek werden vijf cross-sectionele onderzoeken uitgevoerd naar de incidentie van varicella over een periode van 15 jaar, elk bij een willekeurige groep van ongeveer 8.000 kinderen en adolescenten tussen 5 tot 19 jaar oud, lopend van 1995 (pre-vaccinatie) tot 2009. De resultaten lieten van 1995 tot 2009 een geleidelijke afname zien van de percentages varicella met globaal 90% tot 95% (ongeveer met een factor 10 tot 20) in alle leeftijdsgroepen en zowel bij gevaccineerde als bij niet-gevaccineerde kinderen en adolescenten. Bovendien werd in alle leeftijdsgroepen een afname van het percentage ziekenhuisopnames in verband met varicella waargenomen met ongeveer 90% (ongeveer een factor 10).

5.2. Farmacokinetische gegevens

Voor vaccins is geen evaluatie van de farmacokinetische gegevens vereist.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Traditionele preklinische veiligheidsstudies werden niet uitgevoerd, maar er zijn geen preklinische problemen die relevant voor de klinische veiligheid worden geacht 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

Het vaccin mag niet met andere medicinale producten worden gemengd.

Dit vaccin mag niet worden gereconstitueerd met andere geneesmiddelen met uitzondering van de medicijnen die worden genoemd in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

24 maanden (2 jaar)

Na bereiding moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter 'in gebruik'-stabiliteit aangetoond gedurende 30 minuten tussen +20 °C en +25 °C.

Verwijder het vaccin als het niet binnen 30 minuten na de bereiding is gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C) . Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet invriezen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon

EMEA-H-C-xxxx-WS-1392 -

IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)

3-ml-injectieflacon (glas) met stopper (butylrubber) en flip-off dop (aluminium).

Voorgevulde spuit

Voorgevulde 1-ml-spuit (glas) met plunjerstop (chlorobutylrubber) en afneembare dop (styreen-butadieen rubber), zonder injectienaald, of voorgevulde 1-ml-spuit (glas) met plunjerstop (chlorobutylrubber) en afneembare dop (styreen-butadieen rubber), met 2 afzonderlijke injectienaalden in de blister of voorgevulde 1-ml-spuit (glas) met plunjerstop (chlorobutylrubber) met injectienaald.

1 of 10 per verpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale instructies voor het verwijderen en andere instructies

Aanwijzingen voor de bereiding van het vaccin

Vermijd contact met desinfectantia.

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

In de buitenverpakking van de presentaties met voorgevulde spuit zonder injectienaald kunnen 2 afzonderlijke injectienaalden beschikbaar zijn: één injectienaald zal worden gebruikt voor de reconstitutie en een andere voor de injectie.

De injectienaald moet in het uiterste van de spuit worden geduwd door het uitvoeren van een omwenteling van 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. Zuig de hele inhoud op in dezelfde meegeleverde spuit en injecteer het vaccin via de subcutane of intramusculaire route.

Het bereide vaccin moet visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of een verandering van het uiterlijk. Het vaccin mag niet worden gebruikt als vaste deeltjes waarneembaar zijn of als het vaccin er na reconstitutie niet uitziet als een heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Het is belangrijk dat voor elke patiënt een aparte steriele spuit en injectienaald wordt gebruikt, om te voorkomen dat infectieuze agentia van het ene individu op het andere worden overgedragen.

Alle ongebruikte medicinale producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

MSD Belgium BVBA/SPRL, Lynx Binnenhof 5, B-1200 Brussel, Tel: +32(0)27766211, dpoc_belux@merck.com.

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

EMEA-H-C-xxxx-WS-1392 -

IT/H/0114/001/WS/098 (update the section 4.8 "Undesirable effects" of the SmPC in order to include the term "meningitis", and clarification on previously reported terms of encephalitis and herpes zoster)

BE255954

9. **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/10/2003

Datum van hernieuwing van de vergunning: 14/11/2008

10. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2018

