1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Priorix Tetra injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten esitäytetyssä ruiskussa
Tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokote (elävä)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 0,5 ml annos käyttökuntoon saatettua rokotetta sisältää:

Elävää heikennettyä tuhkarokkovirusta (Schwarz-kantaa)[1]	vähintään $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]
Elävää heikennettyä sikotautivirusta (RIT 4385, tuotettu Jeryl Lynn-kannasta)[1]	vähintään $10^{4.4}$ $CCID_{50}$[3]
Elävää heikennettyä vihurirokkovirusta (Wistar RA 27/3-kantaa)[2]	vähintään $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]
Elävää heikennettyä vesirokkovirusta (OKA-kantaa)[2]	vähintään $10^{3.3}$ PFU[4]

[1] tuotettu kananalkiokudosviljelmissä
[2] tuotettu MRC-5 ihmisen diploidisoluviljelmissä
[3] Cell culture infective dose 50 %
[4] Plaque forming units

Tämä rokote sisältää neomysiiniä jäämäaineena. Ks. kohta 4.3

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Tämä rokote sisältää 14 mg sorbitolia per annos.
Tämä rokote sisältää 6,5 nanogrammaa para-aminobentsoehappoa per annos ja 583 mikrogrammaa fenyylialaniinia per annos (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty ruisku.
Ennen käyttökuntoon saattamista injektiokuiva-aine on valkoinen tai lievästi vaaleanpunainen jauhekakku.
Liuotin on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Priorix Tetra on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa ja vesirokkoa vastaan 11 kuukauden iästä alkaen.

Käyttö 9 – 10 kuukauden ikäisille pikkulapsille saattaa tulla kysymykseen erityistilanteissa (ks. kohta 4.2).

Huom: Priorix Tetran käytön pitää perustua virallisiin suosituksiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

11 kuukauden iästä alkaen

Priorix Tetraa annetaan 11 kuukauden iästä alkaen kaksi annosta (kumpikin annos 0,5 ml). Virallisissa suosituksissa* määritellään missä iässä Priorix Tetra tulee antaa. Suosituksissa huomioidaan tautien epidemiologinen tilanne.

Annosten väli tulee mieluiten* olla 6 viikkoa – 3 kuukautta. Toinen annos on annettava 3 kuukauden sisällä, jos ensimmäinen annos annetaan 11 kuukauden iässä. Annosten väli ei saa missään olosuhteissa olla lyhyempi kuin 4 viikkoa (ks. kohta 5.1)

Vaihtoehtoisesti virallisten suositusten mukaan*:
- yksi Priorix Tetra-annos voidaan antaa henkilöille, jotka jo ovat saaneet kerta-annoksena jotakin toista tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotetta (MMR) ja/tai kerta-annoksena jotakin toista vesirokkorokotetta.
- yksi Priorix Tetra-annos voidaan antaa henkilöille, jotka seuraavalla kerralla saavat jotakin toista tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotetta (MMR) ja/tai kerta-annoksena jotakin toista vesirokkorokotetta.

** Tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokotteiden viralliset suositukset saattavat vaihdella annosvälin ja annosten lukumäärän suhteen.*

9 – 10 kuukauden ikäiset lapset
Jos epidemiologinen tilanne vaatii rokotusohjelman aikaistamista 11 kuukauden ikäisten pikkulasten kohdalla, voidaan Priorix Tetran ensimmäinen annos antaa 9 kuukauden iästä lähtien. Toinen annos on annettava 3 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote annetaan ihon alle (s.c.) tai lihakseen (i.m.) olkavarren hartialihaksen alueelle tai reisilihaksen ulompaan etu-yläosan alueelle.

Rokote on annettava mieluiten ihon alle potilaille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö (ks. kohta 4.4).

Ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Kuten muutkin rokotteet, Priorix Tetran antaminen vakavaa akuuttia kuumetautia sairastaville on siirrettävä myöhempään ajankohtaan. Vähäinen infektio, kuten nuhakuume, ei estä rokotuksen antamista.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (lueteltu kohdassa 6.1) tai neomysiinille. Aikaisempi neomysiinin aiheuttama kosketusihottuma ei ole vasta-aihe. Kananmuna-allergia ks. kohta 4.4.

Yliherkkyys aiemmin annetulle tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja/tai vesirokkorokotteille.

Vaikea humoraalinen tai sellulaarinen (primaarinen tai hankittu) immuunikatotila, esim. SCID-oireyhtymä, agammaglobulinemia ja AIDS tai symptomaattinen HIV-tartunta tai ikäspesifinen CD4+ T-lymfosyytti % alle 12-kuukauden ikäisillä lapsilla: CD4+ <25 %; 12–35-kuukauden ikäisillä lapsilla: CD4+ < 20 %; 36–59-kuukauden ikäisillä lapsilla: CD4+ <15 % (ks. kohta 4.4).

Raskaus. Lisäksi raskautta on vältettävä 1 kuukausi rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kuten kaikkia injisoitavia rokotteita käytettäessä, asianmukainen hoitovalmius ja valvonta ovat tarpeen rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten tapahtumien varalta.

Alkoholin ja muiden desinfektioaineiden on annettava haihtua iholta ennen rokoteinjektion antamista, sillä ne voivat inaktivoida rokotteen sisältämät heikennetyt virukset.

Tuhkarokko- ja sikotautiviruskannat tuotetaan kananalkiosoluviljelmissä ja rokote saattaa siksi sisältää kananmunan jäämiä. Aikaisemmin kananmunasta anafylaktisia, anafylaktoidisia tai muita välittömiä reaktioita (esim. yleistynyt urtikaria, suun ja kurkun turpoaminen, hengitysvaikeudet, hypotensio tai shokki) saaneet pikkulapset ja lapset saattavat olla alttiina rokotteen aiheuttamille, välittömiä yliherkkyysreaktioita muistuttaville reaktioille. Tosin nämä reaktiot ovat osoittautuneet hyvin harvinaisiksi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava rokotettaessa pikkulasta tai lasta, joka kananmunan syönnin jälkeen on saanut anafylaktisen reaktion. Anafylaktisen reaktion varalta on käsillä oltava asianmukainen hoitovalmius ja valvonta.

Salisylaatteja on vältettävä 6 viikkoa jokaisen Priorix Tetra -rokotuksen jälkeen, sillä luonnollisen vesirokkotartunnan ja salisylaattien käytön yhteydessä on raportoitu Reyen syndroomaa.

Rajallinen suoja tuhkarokkoa tai vesirokkoa vastaan voidaan saavuttaa rokottamalla henkilö 72 tunnin sisällä altistumisesta luonnolliselle taudille.

Kuumekouristukset
Kuumeen ja kuumekouristusten riski oli korkeampi 5−12 päivää ensimmäisen Priorix Tetra -annoksen jälkeen verrattuna tilanteeseen, jossa tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokote ja vesirokkorokote annettiin erikseen mutta samanaikaisesti (ks. kohta 4.8 ja 5.1).

Aikaisemmat kouristukset tai suvussa esiintyneet kouristukset (mukaan lukien kuumekouristukset) edellyttävät huolellista harkintaa ennen rokotusta. Näille henkilöille ensimmäinen rokotus voidaan antaa erikseen tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotteella ja vesirokkorokotteella (ks. kohta 4.2). Henkilöitä on joka tapauksessa seurattava kuumeen varalta aikana, jolloin riski on korkea.

Tuhkarokkorokotteilla kuumeen ilmaantuvuus on yleensä korkea ensimmäisen annoksen jälkeen. Kuumeriski ei ollut kohonnut toisen annoksen jälkeen.

Immunopuutteiset potilaat
Jos hyödyt katsotaan suuremmiksi kuin riskit rokotusta voidaan harkita potilailla, joilla on tiettyjä immuunipuutoksia (esim. oireettomat HIV-kantajat, IgG-alaryhmän puutostilat, synnynnäinen neutropenia, krooninen granulomatoottinen tauti ja komplementtipuutostaudit.

Immuunipuutospotilaat, joilla tämä rokotus (ks. kohta 4.3) ei ole vasta-aiheinen, eivät ehkä reagoi rokotukseen yhtä hyvin kuin immunokompetentit henkilöt. Jotkut näistä potilaista saattavat saada tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- tai vesirokkotartunnan asianmukaisesta rokotuksesta huolimatta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokko-oireiden varalta.

Transmissio
Rokotettujen ei ole yhdessäkään tapauksessa havaittu levittäneen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkovirusta tartunnalle alttiisiin kontakteihin. Vihurirokkovirusta erittyy nieluun 7 - 28 päivän ajan rokotuksen jälkeen ja runsaimmin noin 11 päivän kuluttua. Rokotteen sisältämän Oka vesirokko-viruksen on osoitettu leviävän hyvin vähäisessä määrin seronegatiivisiin kontakteihin rokotetuilta, joilla on ihottumaa. Oka vesirokko-viruksen leviämistä seronegatiivisiin kontakteihin rokotetulta, jolla ei esiinny ihottumaa, ei voida poissulkea.

Rokotusta seuraavien 6 viikon ajan rokotettujen, myös niiden, joilla ei ilmene vesirokkotyyppistä ihottumaa, tulee mahdollisuuksien mukaan välttää läheistä kanssakäymistä sellaisten riskiryhmiin kuuluvien henkilöiden kanssa, jotka ovat alttiita vesirokkotartunnalle. Jos edellä mainittua lähikontaktia ei voida välttää, mahdollinen riski rokotteen vesirokkoviruksen leviämiselle on punnittava villin vesirokkoviruksen tartunnan ja taudin leviämisen riskiä vastaan.
Riskiryhmiin kuuluvat henkilöt, jotka ovat vesirokolle alttiita:

- Immuunivajauksesta kärsivät potilaat (ks. kohta 4.3 ja 4.4)
- Raskaana olevat naiset, joilla ei ole dokumentoitua tietoa aiemmin sairastetusta vesirokosta tai joiden laboratoriokokeissa ei näy todisteita aikaisemmasta infektiosta.
- Vastasyntyneet, joiden äideillä ei ole dokumentoitua tietoa aiemmin sairastetusta vesirokosta tai joiden äitien laboratoriokokeissa ei näy todisteita aikaisemmasta infektiosta.

Priorix Tetraa ei saa missään olosuhteissa antaa suoneen tai ihonsisäisesti.

Trombosytopenia
Trombosytopenian pahenemista tai uudelleen ilmaantumista on raportoitu henkilöillä, joille ensimmäinen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotus elävällä kannalla aiheutti trombosytopeniaa. Näillä henkilöillä on tarkoin punnittava Priorix Tetra -rokotuksen riski-hyötysuhdetta. Nämä potilaat tulisi rokottaa varoen ja mieluiten käyttäen ihonalaista annostelua.

Erityisesti nuorilla saattaa rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Kuten muidenkin rokotteiden kohdalla, suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla.
Kuten muidenkin vesirokkorokotteiden kohdalla, vesirokkoa on joskus todettu Priorix Tetraa aikaisemmin saaneilla henkilöillä. Nämä läpilyöntitapaukset ovat yleensä lieviä ja leesioita ja kuumetta on vähemmän kuin rokottamattomilla henkilöillä.

Oka-vesirokkoirokotuksen jälkeen laajalle sisäelimiin levinnyttä vesirokkoa on raportoitu hyvin harvoin, lähinnä immuunivajauspotilailla.

Vuorovaikutus serologisten kokeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Priorix Tetra sisältää para-aminobentsoehappoa. Se voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä) ja poikkeustapauksissa bronkospasmia.
Rokote sisältää 583 mikrogrammaa fenyylialaniinia per annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.
Tämä rokote sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Priorix Tetra voidaan antaa samanaikaisesti minkä tahansa seuraavan monovalenttisen rokotteen tai yhdistelmärokotteen kanssa (heksavalenttiset rokotteet mukaan lukien (DTaP-HBV-IPV/Hib)): kurkkumätä-jäykkäkouristus-soluton hinkuyskärokote (DTaP), *Haemophilus influenzae* tyyppi b-rokote (Hib), inaktivoitu poliorokote (IPV), hepatiitti B-rokote (HBV), B-seroryhmän meningokokkirokote (MenB), C-seroryhmän meningokokkikonjugaattirokote (MenC), A, C, W-135 ja Y-seroryhmien meningokokkikonjugaattirokote (MenACWY) ja 10-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote.

Riski kuumeelle, antopaikan aristukselle, ruokailutottumusten muutokselle ja ärtyneisyydelle suurentui, kun Bexsero annosteltiin yhdessä Priorix Tetran kanssa. Tämän vuoksi erillisiä rokotuksia voidaan harkita kun se on mahdollista.

Tutkimustiedot Priorix Tetran ja muiden rokotteiden samanaikaisesta annosta ovat tällä hetkellä riittämättömät.

Jos Priorix Tetra annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, on rokotteet annettava aina eri injektiokohtiin.

Serologiset tutkimukset
Mikäli tuberkuliinikoe aiotaan tehdä, se olisi tehtävä ennen rokotusta tai sen yhteydessä, sillä elävä tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokote saattaa heikentää tilapäisesti tuberkuliinin aiheuttamaa ihoreaktiota. Tämä anergia saattaa kestää enimmillään 6 viikkoa rokotuksen jälkeen, eikä tuberkuliinikoetta pitäisi tehdä tänä aikana rokottamisen jälkeen väärien negatiivisten tulosten välttämiseksi.

Mikäli rokotettava on saanut ihmisen gammaglobuliineja tai verensiirron, rokottamista on lykättävä vähintään kolme kuukautta, sillä passiivisesti saadut tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkovasta-aineet saattavat estää rokotussuojan kehittymisen.

Salisylaatteja tulee välttää 6 viikkoa jokaisen Priorix Tetra -rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys
Priorix Tetralla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

Raskaus
Raskaana olevia naisia ei saa rokottaa Priorix Tetralla.

Sikiöön kohdistuvia haittoja ei kuitenkaan ole havaittu, kun tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- tai vesirokkorokotteita on annettu raskaana oleville naisille.

Raskautta on vältettävä 1 kuukausi rokotuksen jälkeen. Raskautta suunnittelevia naisia tulee neuvoa siirtämään raskautta myöhemmäksi.

Imetys
Asianmukaiset tiedot Priorix Tetran käytöstä imetyksen aikana puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Priorix Tetran vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Priorix Tetran ei oleteta vaikuttavan ollenkaan tai vaikuttavan hyvin vähän ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yhteenveto

Alla oleva haittavaikutusprofiili perustuu kliinisissä lääketutkimuksissa raportoituihin tietoihin. Kliinisissä tutkimuksissa on annettu yli 6700 annosta ihon alle yli 4000 pikkulapselle, joiden ikä oli 9–27 kuukautta. Haittavaikutuksia raportoitiin 42 päivään asti rokottamisen jälkeen.

Yleisimmät haittavaikutukset Priorix Tetra -rokotuksen jälkeen olivat injektiokohdan kipu ja punoitus ja kuume ≥ 38 °C (peräaukosta) tai ≥ 37,5 °C (kainalosta/suusta).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten frekvenssit ilmaistaan seuraavasti:

Hyvin yleiset: (≥ 1/10)
Yleiset: (≥ 1/100 ja < 1/10)
Melko harvinaiset: (≥ 1/1000 ja < 1/100)
Harvinaiset: (≥ 1/10000 ja < 1/1000)
Hyvin harvinaiset: (< 1/10000)

<u>Kliiniset lääketutkimukset</u>

Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutukset**
Infektiot	Melko harvinaiset	ylähengitystieinfektio
	Harvinaiset	välikorvan tulehdus
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	ärtyneisyys
	Melko harvinaiset	itku, hermostuneisuus, unettomuus
Hermosto	Harvinaiset	kuumekouristukset*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	nuha
	Harvinaiset	yskä, keuhkoputkitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	korvasylkirauhasen suureneminen, ripuli, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	kipu ja punoitus injektiokohdassa, kuume (peräaukosta ≥ 38 ºC – 39,5 ºC, kainalosta/suusta: ≥ 37,5 ºC – 39 ºC)**
	Yleiset	turvotus injektiokohdassa, kuume (peräaukosta ≥ 39,5 ºC, kainalosta/suusta: ≥ 39 ºC)**
	Melko harvinaiset	letargia, huonovointisuus, uupuminen

*Kuumekouristusten riskiä ensimmäisen Priorix Tetra -annoksen jälkeen verrattiin 9−30-kuukauden ikäisillä lapsilla tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokote-annoksen aiheuttamaan riskiin sekä tilanteeseen, jossa tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokote ja vesirokkorokote annettiin samanaikaisesti mutta erikseen. Vertailu suoritettiin retrospektiivisesti tilastollisessa analyysissä. Tutkimus käsitti 82656 lasta, jotka olivat saaneet Priorix Tetraa, 149259 lasta, jotka olivat saaneet tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotetta ja 39203 lasta, jotka olivat saaneet tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotteen ja vesirokkorokotteen erikseen. Riippuen siitä, mitä määritelmää käytettiin kuumekouristusten tunnistamiseen riskin ollessa korkea 5−12 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta, kuumekouristusten insidenssi oli 2,18 (95 % CI: 1,38;3,45) tai 6,19 (95 % CI: 4,71; 8,13) 10000 henkilöä kohden Priorix Tetra -ryhmässä ja 0,49 (95 % CI: 0,19; 1,25) tai 2,55 (95 % CI: 1,67; 3,89) 10000 henkilöä kohden yhteen sovitetuissa verrokkiryhmissä.

Nämä tiedot viittaavat yhteen lisäkuumekouristustapaukseen 5882 tai 2747 Priorix Tetralla rokotettuun henkilöön nähden, verrattuna yhteen sovitettuun verrokkiryhmään, joka sai tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen tai samanaikaisen mutta erikseen annetun tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen ja vesirokkorokotteen (riskiero 1,70 (95 % CI: -1,86; 3,46) ja 3,64 (95 % CI: -6,11; 8,30) 10000 henkilö kohden vastaavasti) (Ks. kohta 5.1).

** Ensimmäisen tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-vesirokkorokotusannoksen jälkeen kuumetta on raportoitu korkeammalla insidenssillä (noin 1,5-kertaisella) kuin tilanteissa, joissa tuhkarokko-sikotauti-

vihurirokkorokotus ja vesirokkorokotus annetaan samanaikaisesti mutta eri injektiokohtiin.

Priorix Tetraa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa yli 6-vuotiailla. Priorix Tetran turvallisuusprofiili yli 6-vuotiailla on ekstrapoloitu GlaxoSmithKlinen MMR-rokotteesta (Priorix) ja monovalenttisesta Oka vesirokkorokotteesta (Varilrix) saatavilla olevista tiedoista. Haittavaikutusten, kuten kuumeen, ihottuman, kivun, turvotuksen ja punoituksen injektiokohdassa, esiintymistiheys yli 6-vuotiailla, jotka saivat Priorix- tai Varilrix-rokotuksen oli vastaava kuin alle 6-vuotiailla lapsilla, jotka saivat Priorix Tetra -rokotuksen. Näissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että kuumetta esiintyy vähemmän toisen MMR rokoteannoksen jälkeen kuin ensimmäisen. Vesirokkorokotteen reaktogeenisuus pysyy kuitenkin samana annetusta annoksesta riippumatta. Injektiopaikan turvotusta on raportoitu yleisesti lapsilla, jotka ovat saaneet Priorix-Tetra -rokotteen, kun taas Varilrix-rokotetutkimuksissa sitä on raportoitu esiintyvän hyvin yleisesti nuorilla ja aikuisilla.

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Seuraavia haittavaikutuksia on identifioitu harvoin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Koska niitä on raportoitu vapaaehtoisesti potilasryhmästä, jonka kokoa ei tunneta, niiden todellista frekvenssiä ei voida luotettavasti arvioida.

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutukset**
Infektiot	aivokalvontulehdus, herpes zoster*** tuhkarokonkaltainen oireyhtymä, sikotaudinkaltainen oireyhtymä (mukaan lukien kivestulehdus, lisäkivestulehdus ja sylkirauhasen tulehdus)
Veri ja imukudos	trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä	allergiset reaktiot (anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien)
Hermosto	aivotulehdus, pikkuaivojen tulehdus, aivoverenkiertohäiriö, Guillain–Barrén oireyhtymä, selkäytimen poikittaistulehdus, perifeerinen hermotulehdus, pikkuaivotulehduksenkaltainen oireyhtymä (mukaan lukien ohimenevä kävelyhäiriö ja ohimenevä ataksia)
Verisuonisto	vaskuliitti
Iho ja ihonalainen kudos	erythema multiforme, vesirokonkaltainen ihottuma.
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, niveltulehdus

***Tämä rokotteen aiheuttama haittavaikutus tavataan myös luonnollisen vesirokkoinfektion jälkeen. Rokotuksen ei ole todettu lisäävän herpes zoster-tapauksia luonnolliseen infektioon verrattuna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BD54

Teho

GlaxoSmithKlinen (GSK) *monovalenttisen* Oka vesirokko-rokotteen (Varilrix) ja Priorix Tetran vesirokkoa estävää vaikutusta on arvioitu laajassa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena oli GSK:n tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkoyhdistelmärokote (Priorix). Tutkimus suoritettiin useissa Euroopan maissa, joissa vesirokkorokotus ei kuulunut yleiseen rokotusohjelmaan. 12−22-kuukauden ikäisille lapsille annettiin joko kaksi annosta Priorix Tetraa kuuden viikon välein tai yksi annos Varilrixia. Rokotteiden teho epidemiologisesti todettuun tai PCR-tekniikalla (Polymerase Chain Reaction) varmistettuun, minkä tahansa asteiseen vesirokkoon (käytössä oli ennalta määritetty vaikeusasteikko) ja kohtalaiseksi tai vaikeaksi todettuun vesirokkoon on osoitettu ensimmäisen kahden vuoden seurantajakson (keskimääräinen kesto 3,2 vuotta) jälkeen. Samassa tutkimuksessa havaittiin tehon pysyvyys kuuden vuoden (keskimääräinen kesto 6,4 vuotta) ja kymmenen vuoden (keskimääräinen kesto 9,8 vuotta) pitkäaikaisseurannoissa. Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Ryhmä	**Ajoitus**	**Teho todettuun, minkä tahansa asteiseen vesirokkoon**	**Teho kohtalaiseksi tai vaikeaksi todettuun vesirokkoon**
Priorix-Tetra (2 annosta) **N = 2,489**	Vuosi 2	94.9% (97.5% CI: 92.4;96.6)	99.5% (97.5% CI: 97.5;99.9)
	Vuosi 6(1)	95.0% (95% CI: 93.6;96.2)	99.0% (95% CI: 97.7;99.6)
	Vuosi 10(1)	95.4% (95% CI: 94.0;96.4)	99.1% (95% CI:97.9;99.6)
Varilrix (1 annos) **N = 2,487**	Vuosi 2	65.4 % (97.5% CI: 57.2;72.1)	90.7% (97.5% CI: 85.9;93.9)
	Vuosi 6(1)	67.0% (95% CI: 61.8;71.4)	90.3% (95% CI: 86.9;92.8)
	Vuosi 10(1)	67.2% (95% CI: 62.3;71.5)	89.5% (95% CI: 86.1;92.1)

N = osallistuneiden rokotettujen henkilöiden lukumäärä
(1) kuvaileva analyysi

Tehokkuus

Tehokkuustiedot viittaavat korkeampaan suojatehoon ja harvempiin vesirokon läpilyöntitapauksiin, kun vesirokkorokotetta annetaan kaksi annosta yhden annoksen sijaan.

Kahden Priorix Tetra -annoksen tehokkuus vesirokkoepidemian aikana oli saksalaisissa päiväkodeissa 91 % (95 % CI: 65; 98) minkä tahansa vaikeusasteen vesirokkoa vastaan ja 94 % (95 % CI: 54,99) kohtalaista vesirokkoa vastaan. Saksassa vesirokkorokotetta suositellaan yleisessä rokotusohjelmassa lapsille 11 kuukauden iässä.

Immuunivaste

Ihon alle annetun Priorix Tetran aikaansaamaa immuunivastetta on tutkittu useassa kliinisessä tutkimuksessa. Tuhkarokon, sikotaudin ja vihurirokon vasta-aineita tutkittiin käyttämällä kaupallisia entsyymiin liitettyjä immunosorbenttimäärityksiä (ELISA). Lisäksi sikotautivasta-aineet titrattiin käyttämällä ”plaque-reduction neutralisation”-menetelmää. Laajan yhteisymmärryksen mukaan nämä serologiset parametrit kuvaavat immunologista suojatehoa. Vesirokon kohdalla käytettiin modifioitua, kaupallista, epäsuoraa immunofluoresenssimääritystä (IFA, sittemmin poistunut tuotannosta) ja kaupallista ELISA-määritystä verrattaessa Priorix Tetran antamaa immuunisuojaa GSK:n vesirokkorokotteen antamaan immuunisuojaan.

Kolme kliinistä tutkimusta on tehty Euroopassa (Itävallassa, Suomessa, Saksassa, Kreikassa, Puolassa). Niissä Priorix Tetraa annettiin noin 2000 aikaisemmin rokottamattomalle 11 - 23 kuukauden ikäiselle pikkulapselle. Rokotusohjelma käsitti kaksi annosta ja ne annettiin kuuden viikon välein. Serokonversiofrekvenssit ja keskimääräiset geometriset vasta-ainepitoisuudet/titterit (GMC/GMT) on esitetty alla olevassa taulukossa.

Vasta-aine-määritys (cut-off)	Ensimmäisen annoksen jälkeen		Toisen annoksen jälkeen	
	Serokonver-siofrekvenssit (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)	Serokonver-siofrekvenssit (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)
Tuhkarokko ELISA (150 mIU/ml)	96,4 % (CI: 95,5; 97,2)	3184,5 (CI: 3046,5;3328,7)	99,1 % (CI: 98,6; 99,5)	4828,6 (CI: 4644,3; 5020,1)
Sikotauti ELISA (231 U/ml)	91,3 % (CI: 90,0; 92,5)	976,7 (CI: 934,8; 1020,5)	98,8 % (CI: 98,2; 99,2)	1564,4 (CI: 1514,6; 1615,8)
Neutralisaatio (1:28)	95,4 % (CI: 94,3; 96,3)	147,0 (CI: 138,6; 155,8)	99,4 % (CI: 98,9; 99,7)	478,4 (CI: 455,1; 503,0)
Vihurirokko ELISA (41IU/ml)	99,7 % (CI: 99,4; 99,9)	62,2 (CI: 60,0; 64,5)	99,9 % (CI:99,6; 100)	119,7 (CI: 116,4; 123,1)
Vesirokko IFA (1:4)	97,2 % (CI: 96,3; 97,9)	97,5 (CI: 92,2; 103,1)	99,8 % (CI: 99,5; 100)	2587,8 (CI: 2454,0; 2728,9)
ELISA (50 mIU/ml)	89,4 % (CI: 87,8; 90,8)	112,0 (CI: 93,5; 134,0)	99,2 % (CI: 98,5; 99,6)	2403,9 (CI: 1962,4; 2944,6)

Serokonversiofrekvenssit ja keskimääräiset geometriset vasta-ainepitoisuudet/titterit olivat samanlaiset kuin erikseen annetulla Varilrixilla ja Priorixilla.

Suojaavat vasta-ainetasot tuhkarokkoa vastaan (≥ 150 mIU/ml) havaittiin ensimmäisen annoksen jälkeen 91−92 % pikkulapsista, kun rokotus annettiin 11 kuukauden iässä. Korkeampi osuus saavutetaan, kun ensimmäinen annos annetaan 12 kuukauden iän jälkeen

Toinen Priorix Tetra -annos nosti tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkokomponenttien serokonversiofrekvenssejä ja/tai vasta-ainepitoisuuksia. Infektion välttämiseksi annosvälin aikana on suositeltavaa antaa toinen annos kolmen kuukauden sisällä ensimmäisestä annoksesta.

Kahden annoksen rokotusohjelma näyttäisi nostavan tehoa ja vähentävän vesirokon läpilyöntitapauksia. Tämä korreloi toisen annoksen aikaansaamaan vesirokkovasta-aineiden määrän nousun kanssa. Toinen annos näyttäisi näin toimivan tehosteena.

Priorix Tetran aikaansaamaa immuunivastetta arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa rokote annettiin toisena annoksena tuhkarokko-sikotauti-vihurirokkorokotuksen (MMR) jälkeen 2−6 vuoden ikäisille lapsille. Lapset olivat aikaisemmin saaneet joko MMR-rokoteannoksen tai MMR-rokoteannoksen samanaikaisesti elävän, heikennetyn vesirokkorokotteen kanssa. Seropositiivisuudet vesirokkovasta-aineille oli 98,1 % (IFA) lapsilla, jotka olivat aikaisemmin saaneet MMR-rokotteen ja 100 % lapsilla, jotka aikaisemmin olivat saaneet MMR-rokotteen yhdessä elävän, heikennetyn vesirokkorokotteen kanssa. Seropositiivisuus oli 100 % anti-tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokkovasta-aineille molemmissa tutkimuksissa.
Immuunivaste yli 6-vuotiailla
Priorix Tetran immunogeenisuutta ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa yli 6-vuotiailla. Priorix Tetran immunogeenisuus yli 6-vuotiailla on ekstrapoloitu Priorix- ja Varilrix-rokotteista saatavilla olevista tiedoista.

Immuunivaste 9−10-kuukauden ikäisillä lapsilla
Singaporessa tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 300 tervettä pikkulasta, joiden ikä oli 9–10 kuukautta ensimmäistä rokotusta annettaessa. 153 pikkulasta sai kaksi Priorix Tetra -annosta, joiden annosväli oli kolme kuukautta ja 147 sai Priorixia ja Varilrixia. Serokonversiofrekvenssit ja keskimääräiset geometriset vasta-ainepitoisuudet/titterit olivat samanlaiset kuin annettaessa Varilrix ja Priorix erikseen. Ensimmäisen Priorix Tetra -annoksen jälkeen serokonversiofrekvenssit olivat, tuhkarokkoa lukuun ottamatta kaikille antigeeneille, verrannollisia niihin arvoihin, joita nähdään 12−24 kuukauden ikäisillä muissa tutkimuksissa. Yhden Priorix Tetra -annoksen jälkeen serokonversiofrekvenssi tuhkarokolle oli 9–10 kuukauden ikäisillä 93,3 % (95 CI: 87,6; 96,9). Ensimmäisenä ikävuotena immuunivaste saattaa jäädä puutteelliseksi, koska äidiltä saadut vasta-aineen voivat häiritä reaktiota. Tästä syystä toinen Priorix Tetra -annos on annettava kolme kuukautta ensimmäisestä annoksesta.

Lihakseen annetun Priorix Tetran immunogeenisuutta ja turvallisuutta arvioitiin yhdessä vertailevassa tutkimuksessa 328:lla 11-21 kuukauden ikäisellä lapsella, jotka saivat 2 annosta Priorix Tetraa joko lihakseen tai ihon alle. Tutkimus osoitti, että immunogeenisuus ja turvallisuusprofiili olivat verrannollisia molemmilla annostelureiteillä.

Immuunivasteen säilyminen tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan

Kliinisessä tutkimuksessa 12 - 22 kuukauden ikäiset lapset saivat kaksi annosta Priorix Tetra -rokotetta (N=2489). Tutkimuksessa kahden, kuuden ja kymmenen vuoden seurantajaksojen jälkeen havaitut seropositiivisuudet tuhkarokon, sikotaudin ja vihurirokon vasta-aineille henkilöillä, joiden vasta-aine pitoisuudet olivat määritetyn kynnysarvon tasolla tai sen yli on esitetty alla olevassa taulukossa.

Ajoitus	**Vasta-aine Tutkimus (cut-off)**		
	Tuhkarokko ELISA (150 mIU/ml)	**Sikotauti ELISA (231 U/ml)**	**Vihurirokko ELISA (4 IU/ml)**
Vuosi 2	99.1%	90.5%	100%
Vuosi 6	99.0%	90.5%	99.8%
Vuosi 10	98.5%	90.0%	97.7%

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Koska tulokset rokotteen suojaavasta tehosta vesirokkoa vastaan 10 vuoteen asti on esitetty edellä (ks. alakohta ”Teho”) ja koska saatavilla olevien immunologisten tietojen perusteella ei ole määritelty kynnysarvoa vesirokolta suojaavasta vasta-ainetasosta, tietoa vesirokon vasta-aineiden pysyvyydestä ei esitetä.

Markkinoille tulon jälkeinen tilastollinen turvallisuustutkimus

Kuumekouristusten riski ensimmäisen Priorix Tetra -annoksen jälkeen arvioitiin retrospektiivisessä havainnoivassa analyysissä 9–30-kuukauden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä suoritetut toistuvan annostelun toksisuuskokeet eivät tuoneet ilmi mitään paikallista tai systeemistä toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:
Aminohapot (sisältää fenyylialaniinia)
Vedetön laktoosi
Mannitoli (E 421)
Sorbitoli (E 420)
Medium 199 (sisältää fenyylialaniinia, para-aminobentsoehappoa, natriumia ja kaliumia)

Liuotin:
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen rokote tulee antaa nopeasti tai säilyttää jääkaapissa (2 ºC – 8 ºC). Jos rokotetta ei käytetä 24 tunnin sisällä, on se hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa ja kuljeta kylmässä (2 ºC – 8 ºC).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun rokotteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa suljin (butyylikumia)
0,5 ml liuotin esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa uppomäntä (butyylikumia) erillisillä neuloilla tai ilman neuloja.

Pakkauskoot:

2 erillisellä neulalla: 1 tai 10.
ilman neulaa: 1 tai 10.

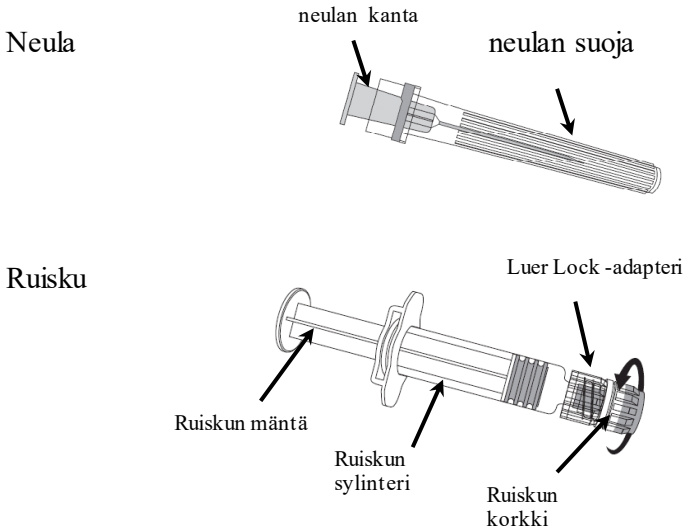
Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

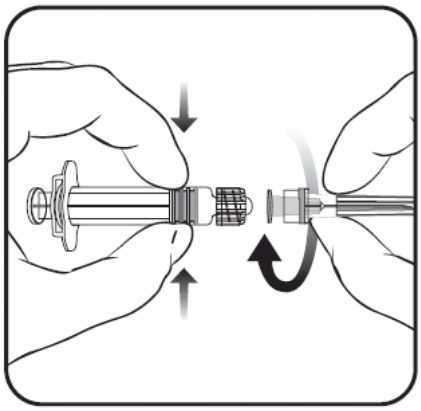
Käyttökuntoon saatettu rokote on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten vierasainehiukkasten ja/tai epätavallisen fysikaalisen ulkonäön havaitsemiseksi. Mikäli tällaisia muutoksia havaitaan, rokotetta ei saa antaa.

Rokote saatetaan käyttökuntoon lisäämällä liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.

Lue huolellisesti ohjeet sekä kuvat 1 ja 2 neulan kiinnittämisestä ruiskuun. Priorix Tetra -pakkauksessa oleva ruisku voi hieman poiketa (ilman kierreosaa) kuvassa olevasta ruiskusta. Tällöin neula on kiinnitettävä ilman kiertoliikettä.



Kuva 1



Kuva 2

Pidä aina ruiskun sylinteristä kiinni, älä pidä kiinni ruiskun männästä tai Luer Lock -adapterista (LLA). Pidä neula samassa linjassa ruiskun kanssa (kuten kuvassa 2). Jos tätä ei tehdä, LLA saattaa vääntyä ja vuotaa.

Jos LLA irtoaa ruiskun kokoamisen aikana, tulee käyttää uutta rokotetta (uusi ruisku ja injektiopullo).

1. Poista ruiskun korkki kiertämällä sitä vastapäivään (kuten kuvassa 1).

Seuraa seuraavia ohjeita riippumatta siitä pyöriikö LLA vai ei:

2. Kiinnitä neula ruiskuun yhdistämällä kevyesti neulan kanta LLA:iin ja kääntämällä neljäsosakierroksen myötäpäivään kunnes neula tuntuu lukkiutuvan (kuten kuvassa 2).

3. Poista neulan suoja, joka voi tuntua jäykältä.

4. Lisää liuotin injektiokuiva-aineeseen. Seosta on ravistettava, kunnes injektiokuiva-aine on täysin liuennut liuottimeen.

Käyttökuntoon saatetun rokotteen väri voi vaihdella kirkkaan persikanvärisestä fuksian vaaleanpunaiseen, mikä johtuu lievistä pH:n muutoksista. Tämä on normaalia, eikä se vaikuta rokotteen ominaisuuksiin. Rokotetta ei saa antaa, jos muita muutoksia havaitaan.

5. Koko injektiopullon sisältö vedetään ruiskuun.

6. Käytä toista neulaa rokotteen antamiseen. Poista neula ruiskusta ja kiinnitä injektointiin käytettävä neula toistamalla yllä oleva kohta 2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23133

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.11.2007/26.07.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.6.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Priorix Tetra pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor (levande)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller 1 dos (0,5 ml) vaccin:

Levande försvagat mässlingvirus (stam Schwarz)[1]	inte mindre än $10^{3,0}$ $CCID_{50}$[3]
Levande försvagat parotitvirus (stam RIT 4385, härstammande från stam Jeryl Lynn)[1]	inte mindre än $10^{4,4}$ $CCID_{50}$[3]
Levande försvagat rubellavirus (stam Wistar RA 27/3)[2]	inte mindre än $10^{3,0}$ $CCID_{50}$[3]
Levande försvagat varicellavirus (stam OKA)[2]	inte mindre än $10^{3,3}$ PFU[4]

[1] producerat i kycklingembryoceller
[2] producerat i humana diploida celler (MRC-5)
[3] Cell Culture Infective Dose 50 %
[4] Plaque forming units

Detta vaccin innehåller spår av neomycin. Se avsnitt 4.3.

Hjälpämnen med känd effekt
Vaccinet innehåller 14 mg sorbitol per dos.
Vaccinet innehåller 6,5 nanogram para-aminobensoesyra per dos och 583 mikrogram fenylalanin per dos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, injektionsvätska, lösning i förfulld spruta.
Före beredning är pulvret en vit till svagt rosa pulverkaka.
Spädningsvätskan är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Priorix Tetra är indicerat för aktiv immunisering av barn från 11 månaders ålder mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor (varicella).

Användning till barn mellan 9 och 10 månaders ålder kan komma i fråga i specialfall (se avsnitt 4.2).

Observera: användning av Priorix Tetra ska baseras på officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Individer från 11 månaders ålder eller äldre

Priorix Tetra ges från 11 månaders ålder som två doser (båda doserna är 0,5 ml). Det är angivet i de officiella rekommendationerna* i vilken ålder Priorix Tetra ska ges. Sjukdomarnas epidemiologiska situationer tas i beaktande i rekommendationerna.

Tiden mellan de två doserna ska helst* vara mellan 6 veckor och 3 månader. Den andra dosen ska ges inom 3 månader ifall den första dosen ges vid 11 månaders ålder. Under inga omständigheter får intervallet mellan doserna vara mindre än fyra veckor (se avsnitt 5.1).

Alternativt enligt de officiella rekommendationerna*:
- kan en Priorix Tetra dos ges åt individer som tidigare fått en engångsdos av något annat vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MMR) och/eller en engångsdos av ett annat vaccin mot varicella.
- kan en Priorix Tetra dos ges åt individer som vid nästa doseringstillfälle får en engångsdos av något annat vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MMR) och/eller en engångsdos av ett annat vaccin mot varicella.

** Doseringsintervallet och antal doser för vacciner mot mässling, påssjuka, röda hund och varicella kan variera i de officiella rekommendationerna.*

Spädbarn mellan 9 och 10 månaders ålder
Om en epidemiologisk situation skulle fordra tidigareläggning av vaccinationsprogrammet för 11 månader gamla spädbarn, kan den första dosen av Priorix Tetra ges vid 9 månaders ålder. Den andra dosen ska ges efter 3 månader (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Priorix Tetra ges subkutant, men kan också ges intramuskulärt i deltoidregionen eller i lårets anterolaterala del.

Vaccinet ska helst administreras subkutant till patienter med trombocytopeni eller någon koagulationsrubbning (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Liksom för andra vacciner ska administreringen av Priorix Tetra uppskjutas vid akut svår sjukdom med feber. Lindrig infektion, såsom förkylning, bör inte resultera i uppskjutande av vaccination.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot neomycin. Tidigare kontaktdermatit mot neomycin är ingen kontraindikation. Äggallergi, se avsnitt 4.4.

Överkänslighet mot tidigare administrerade vacciner mot mässling, påssjuka, röda hund och/eller varicella.

Allvarlig humoral eller cellulär (primär eller förvärvad), immunbrist, t.ex. svår kombinerad immunbrist, agammaglobulinemi och AIDS eller symtomatisk HIV-infektion eller en åldersspecifik CD4+ T-lymfocytprocent hos barn yngre än 12 månader: CD4+ <25 %; barn mellan 12–35 månader: CD4+ <20 %; barn mellan 36–59 månader: CD4+ <15 % (se avsnitt 4.4).

Graviditet. Dessutom ska graviditet undvikas under 1 månad efter vaccination (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Som med alla vacciner för injektion ska lämplig beredskap för medicinsk behandling och övervakning finnas lätt tillgänglig i händelse av sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

För att undvika inaktivering av de försvagade virus som finns i vaccinet ska alkohol och andra desinfektionsmedel avdunsta från huden före injektion.

Vaccinets mässling- och påssjukekomponenter produceras i cellkulturer av kycklingembryoceller och kan därför innehålla spår av äggprotein. Personer som tidigare drabbats av anafylaktiska, anafylaktoida eller andra omedelbara reaktioner (t.ex. generaliserad urtikaria, svullnad i mun och hals, andningssvårigheter, hypotoni eller chock) efter intag av ägg kan löpa en ökad risk för omedelbara överkänslighetsreaktioner efter vaccinering, även om denna typ av reaktioner har visat sig vara mycket sällsynta. Särskild försiktighet ska vidtas vid vaccinering av individer som har drabbats av anafylaxi efter intag av ägg. Tillgång till adekvat anafylaxibehandling ska finnas i händelse av att en sådan reaktion skulle inträffa.

Användning av salicylater ska undvikas under 6 veckor efter varje vaccination med Priorix Tetra, eftersom Reyes syndrom har rapporterats efter användning av salicylater under pågående varicella vildtyp infektion.

Ett visst skydd mot mässling och varicella kan erhållas vid vaccination upp till 72 timmar efter exponering för naturlig mässling eller varicella.

Feberkramper
Risken för feber och feberkramper var högre 5 till 12 dagar efter den första dosen Priorix Tetra jämfört med då vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och vaccin mot varicella gavs separat men vid samma tidpunkt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Tidigare kramper eller kramper i familjeanamnesen (inklusive feberkramper) kräver noggrant övervägande innan vaccination. Till dessa individer kan den första vaccindosen ges separat med ett vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund samt med ett vaccin mot varicella (se avsnitt 4.2). I vilket fall som helst ska vaccinerade övervakas för feber vid den tidpunkt då risken är hög.

Risken för feber är vanligtvis hög efter den första dosen av vaccin mot mässling. Risken för feber är inte förhöjd efter den andra dosen.

Immunsupprimerade patienter
Vaccination kan övervägas hos patienter med utvalda immunbrister när fördelarna uppväger riskerna (t.ex. asymtomatiska HIV-patienter, IgG-subklassbrister, kongenital neutropeni, kronisk granulomatös sjukdom och komplementbristsjukdomar).

Immunsupprimerade patienter som inte har någon kontraindikation för denna vaccination (se avsnitt 4.3) kanske inte svarar liksom immunkompetenta patienter och därför kan vissa av dessa patienter få mässling, påssjuka, röda hund eller varicella, trots korrekt vaccinadministrering. Dessa patienter ska kontrolleras noggrant efter tecken på mässling, påssjuka, röda hund och varicella.

Överföring
Överföring av mässling-, påssjuke- och röda hundvirus från vaccinerade personer till mottagliga personer har aldrig kunnat dokumenteras. Utsöndring av röda hundvirus i svalget har visats inträffa 7 till 28 dagar efter vaccination med maximal utsöndring omkring dag 11. Överföring av Oka-varicellaviruset, som vaccinet innehåller, från vaccinerade med hudutslag till seronegativa individer har visat sig förekomma i mycket liten utsträckning. Överföring av Oka-varicellaviruset från vaccinerade som inte har utslag till seronegativa individer kan inte uteslutas.
De som fått vaccinet, även de individer som inte får för varicella typiskt utslag, bör i upp till 6 veckor efter vaccination i mån av möjlighet undvika närkontakt med individer som hör till riskgruppen och därmed är benägna att få varicella. Under omständigheter där kontakt med högriskindivider inte går att undvika, skall

man före vaccination överväga den potentiella risken för överföring av vaccinviruset mot risken att få och överföra vildtypen av varicellavirus.
Individer som hör till riskgruppen som är benägna att insjukna i varicella:

- individer med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.3 och 4.4)
- gravida kvinnor utan dokumenterad positiv anamnes av vattkoppor eller laboratorieverifierad tidigare infektion
- nyfödda spädbarn till mödrar utan dokumenterad positiv anamnes av vattkoppor eller laboratorieverifierad tidigare infektion.

Priorix Tetra får under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt.

Trombocytopeni
Återfall av trombocytopeni hos personer som led av trombocytopeni efter den första dosen och fall av försämrad trombocytopeni har rapporterats efter vaccination med levande mässling-, påssjuke- och röda hund-vacciner. För dessa individer ska risk-nytta balansen noga utvärderas före administrering av Priorix Tetra. Dessa patienter ska vaccineras med försiktighet och helst med subkutan administrering.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbning, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Liksom för alla vacciner kan ett skyddande immunsvar eventuellt inte framkallas hos alla vaccinerade. Liksom för andra vaccin mot varicella har varicella ibland rapporterats hos individer som tidigare fått Priorix Tetra. Dessa genombrottsfall är vanligtvis milda, med ett litet antal utslag och mindre feber jämfört med ovaccinerade personer.

Det finns ett fåtal rapporter beträffande disseminerad, varicella med inre organengagemang efter vaccination med Oka-varicellavaccin, huvudsakligen hos immunosupprimerade individer.

Interferens med serologiska tester (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen med kända effekter

Priorix Tetra innehåller para-aminobensoesyra som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftrören.
Vaccinet innehåller 583 mikrogram fenylalanin per dos. Fenylalanin kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU).

Vaccinet innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
Vaccinet innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kliniska studier har visat att Priorix Tetra kan ges samtidigt som följande monovalenta eller kombinationsvacciner [inklusive hexavalenta vacciner (DTaP-HBV-IPV/Hib)]: difteri-, tetanus- och acellulär pertussis-vaccin (DTaP), *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin (Hib), inaktiverat poliovaccin (IPV), hepatit B-vaccin (HBV), vaccin mot meningokocker serogrupp B (MenB), konjugatvaccin mot meningokocker serogrupp C (MenC), konjugatvaccin mot meningokocker serogrupp A, C, W-135 och Y (MenACWY) och 10-valent konjugatvaccin mot pneumokocker.

På grund av en ökad risk för feber, ömhet vid injektionsstället, förändrade matvanor och irritabilitet när Bexsero administrerades tillsammans med Priorix Tetra kan separata vaccinationer övervägas när det är möjligt.

Det finns för närvarande otillräckliga data om samtidig användning av Priorix Tetra och andra vacciner.

Om Priorix Tetra ges samtidigt som ett annat injicerat vaccin ska vaccinerna alltid administreras på olika injektionsställen.

Serologiska tester
Eventuellt tuberkulinprov ska göras före eller samtidigt med vaccinationen eftersom kombinerat mässling-, påssjuke- och röda hund-vaccin kan ge temporär nedsättning av tuberkulinreaktionen i huden. Eftersom denna anergi kan kvarstå upp till 6 veckor efter vaccinationen ska tuberkulinprov inte göras under denna period för att undvika falskt negativa resultat.

Hos personer som erhållit humant gammaglobulin eller blodtransfusion ska vaccinationen skjutas upp med minst 3 månader, eftersom effekt av vaccinationen kan utebli då dessa personer kan ha erhållit mässling-, påssjuke- och röda hund-antikroppar passivt.

Användning av salicylater ska undvikas under 6 veckor efter varje vaccination med Priorix Tetra (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet
Priorix Tetra har inte utvärderats i fertilitetsstudier.

Graviditet
Gravida kvinnor ska inte vaccineras med Priorix Tetra.

Fosterskador har dock inte dokumenterats när vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund eller varicella har givits till gravida kvinnor.

Graviditet ska undvikas under 1 månad efter vaccination. Kvinnor som planerar att bli gravida ska rådas att vänta.

Amning
Det finns inte tillräcklig information om användning av Priorix Tetra under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier om hur Priorix Tetra påverkar förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner har inte gjorts. Priorix Tetra torde ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningar

Nedanstående säkerhetsprofil är baserad på data från kliniska prövningar. I kliniska prövningar har 6700 doser getts subkutant åt över 4000 spädbarn i åldern 9-27 månader. Biverkningar rapporterades upp till 42 dagar efter given vaccination.

De vanligaste biverkningarna efter Priorix Tetra-administrering var smärta och rodnad vid injektionsstället samt feber ≥ 38 °C (rektalt) eller ≥ 37,5 °C (axillärt/oralt).

Lista över biverkningar i tabellform

Rapporterade biverkningar anges enligt följande frekvens:

Mycket vanliga	(≥1/10)
Vanliga	(≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga	(≥1/1000, <1/100)
Sällsynta	(≥1/10 000, <1/1000)
Mycket sällsynta	(<1/10 000)

Data från kliniska prövningar

Organsystemklass	**Frekvens**	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	övre luftvägsinfektion
	Sällsynta	otitis media
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	lymfadenopati
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	anorexi
Psykiska störningar	Vanliga	irritabilitet
	Mindre vanliga	gråt, oro, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	feberkramper*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	snuva
	Sällsynta	hosta, bronkit
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	förstorade parotiskörtlar, diarré, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	smärta och rodnad vid injektionsstället, feber (≥38 °C – 39,5 ºC rektalt, ≥37,5 °C – 39 ºC axillärt/oralt)**
	Vanliga	svullnad vid injektionsstället, feber (≥39,5 °C rektalt, ≥39 °C axillärt/oralt)**
	Mindre vanliga	letargi, sjukdomskänsla, trötthet

*Risken för feberkramper hos barn i åldern 9 till 30 månader efter den första administrerade dosen av Priorix Tetra jämfördes med risken för feberkramper efter en vaccindos mot mässling, påssjuka och röda hund samt i situationen där vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund samt vaccin mot varicella gavs separat men vid samma tidpunkt. Jämförelsen utfördes retrospektivt som en statistisk analys. Studien inkluderade 82 656 barn som fått Priorix Tetra, 149 259 barn som fått vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund samt 39 203 barn som fått vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund samt separat vaccin mot varicella. Beroende på definitionen som användes för att identifiera feberkramper med hög risk 5 till 12 dagar efter den första dosen var förekomsten av feberkramper 2,18 (95 % CI: 1,38; 3,45) eller 6,19 (95 % CI: 4,71; 8,13) per 10 000 individer i Priorix Tetra-gruppen och 0,49 (95 % CI: 0,19; 1,25) eller 2,55 (95 % CI: 1,67; 3,89) per 10 000 individer i de sammanslagna kontrollgrupperna.

Dessa data indikerar att ett ytterligare fall av feberkramp förekommer för varje 5882 eller 2747 personer som vaccineras med Priorix Tetra jämfört med den sammanslagna kontrollgruppen som endera fick vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund eller vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund samt vaccin mot varicella samtidigt men separat administrerat [riskdifferens 1,70 (95 % CI: -1,86; 3,46) och 3,64 (95 % CI: -6,11; 8,30) per 10 000 individer för respektive grupper] (Se avsnitt 5.1).

**Förekomsten av feber har rapporterats vara högre (ungefär 1,5 gånger) efter den första administrerade dosen av vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och varicella än i de situationer där vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund samt vaccin mot varicella ges samtidigt men vid olika injektionsställen.

Priorix Tetra har inte studerats i kliniska prövningar för barn äldre än 6 år. Säkerhetsprofilen för Priorix Tetra hos individer över 6 år har extrapolerats från tillgängliga data med GlaxoSmithKlines MMR-vaccin (Priorix) och det monovalenta Oka vaccinet mot varicella (Varilrix). Frekvensen av biverkningar så som feber, utslag, smärta, svullnad och rodnad vid injektionsstället hos individer över 6 år som fick vaccinet Priorix eller Varilrix var likvärdig med barn under 6 år som fick Priorix Tetra. I dessa kliniska prövningar har det påvisats att feber förekommer mer sällan efter den andra dosen av MMR-vaccin jämfört med den första. Reaktogeniciteten för varicellavaccinet förblir densamma oavsett administrerad dos. Svullnad vid injektionsstället har rapporterats som vanligt förekommande hos barn som har fått Priorix-Tetra, medan det i studier med Varilrix-vaccinet har rapporterats vara mycket vanligt hos ungdomar och vuxna.

Data efter lansering

Under uppföljning efter lansering har följande biverkningar identifierats i sällsynta fall. Eftersom de har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek kan frekvensen inte tillförlitligt uppskattas.

Organsystemklass	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer	meningit, herpes zoster***, mässlingliknande syndrom, påssjukeliknande syndrom (inkluderar orkit, epididymit och parotit)
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni, trombocytopenisk purpura
Immunsystemet	allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner)
Centrala och perifera nervsystemet	encefalit, cerebellit, stroke, Guillain-Barrés syndrom, transversell myelit, perifer neurit, cerebellitliknande symtom (inkluderar övergående gångstörning och övergående ataxi)
Blodkärl	vaskulit
Hud och subkutan vävnad	erythema multiforme, varicellaliknande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, artrit

***Denna biverkning av vaccinet ses också efter en naturlig varicellainfektion. Vaccination har inte påvisats att öka förekomsten av herpes zoster jämfört med en naturlig infektion.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner mot virusinfektioner, ATC kod: J07BD52

Effekt

Effekten att förebygga fall av varicella har för GlaxoSmithKlines (GSK) monovalenta Oka-varicellavaccin (Varilrix) och Priorix Tetra utvärderats i en omfattande dubbelblind klinisk studie där GSK:s kombinationsvaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (Priorix) användes som referens. Studien genomfördes i flera europeiska länder där vaccinering mot varicella inte ingick i det allmänna vaccinationsprogrammet. Barn i åldern 12 till 22 månader erhöll antingen två doser Priorix Tetra med 6 veckors mellanrum eller en dos Varilrix. Vaccineffekten mot epidemiologiskt bekräftad eller genom PCR (Polymerase Chain Reaction) teknik bekräftad varicella av alla svårighetsgrader (enligt en på förhand definierad skala för svårighetsgrad) samt mot måttlig till svår varicella observerades efter en primär uppföljningsperiod på 2 år (median 3,2 år). I samma studie observerades en kvarstående effekt i de långtidsuppföljningar som pågick i 6 år (median 6,4 år) och 10 år (median 9,8 år). Resultaten presenteras i tabellen nedan.

Grupp	Tidpunkt	Effekt mot bekräftad varicella av alla svårighetsgrader	Effekt mot måttlig eller svår bekräftad varicella
Priorix Tetra (2 doser) **N = 2489**	År 2	94,9 % (97,5 % CI: 92,4;96,6)	99,5 % (97,5 % CI: 97,5;99,9)
	År 6(1)	95,0 % (95 % CI: 93,6;96,2)	99,0 % (95 % CI: 97,7;99,6)
	År 10(1)	95,4 % (95 % CI: 94,0;96,4)	99,1 % (95 % CI:97,9;99,6)
Varilrix (1 dos) **N = 2487**	År 2	65,4 % (97,5 % CI: 57,2;72,1)	90,7 % (97,5 % CI: 85,9;93,9)
	År 6(1)	67,0 % (95 % CI: 61,8;71,4)	90,3 % (95 % CI: 86,9;92,8)
	År 10(1)	67,2 % (95 % CI: 62,3;71,5)	89,5 % (95 % CI: 86,1;92,1)

N = antal försökspersoner som rekryterades och vaccinerades
(1) deskriptiv analys

Effektivitet

Effektivitetsdata visar en högre skyddsnivå och minskning av genombrott av varicella efter två doser jämfört med en dos.

Effektiviteten av två doser av Priorix Tetra under en varicellaepidemi i tyska daghem var 91 % (95 % CI: 65; 98) mot varicella oberoende av svårighetsgrad och 94 % (95 % CI: 54,99) mot måttlig varicella. I Tyskland rekommenderas vaccin mot varicella i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn vid 11 månaders ålder.

Immunsvar

Immunsvaret som uppnås då Priorix Tetra administrerat subkutant har studerats i flera kliniska studier. Antikroppar mot mässling, påssjuka och röda hund studerades genom att använda kommersiella enzymbundna immunosorbentanalyser (ELISA). Dessutom titrerades antikropparna mot påssjuka med ”plaque-reduction neutralisation”-metoden. Dessa serologiska parametrar är generellt accepterade att beskriva den immunologiska skyddseffekten. För att jämföra immunskyddet mot varicella som uppnåddes vid vaccinering med Priorix Tetra jämfört med GSK:s vaccin mot varicella användes en modifierad, kommersiell, indirekt immunfluorescensanalys (IFA, vars produktion senare upphört) och en kommersiell ELISA-analys.

Tre kliniska studier har genomförts i Europa (i Österrike, Finland, Tyskland, Grekland och Polen). I dessa studier gavs Priorix Tetra till cirka 2000 spädbarn i åldern 11 till 23 månader som tidigare inte vaccinerats. Vaccinationsprogrammet bestod av 2 doser som gavs med 6 veckors mellanrum. Serokonversionsgraden och de geometriska medelkoncentrationerna/titrarna (GMC/GMT) av antikroppar visas i tabellen nedan.

Antikroppsanalys (cut-off)	Efter första dosen		Efter andra dosen	
	Serokonversionsgrad (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)	Serokonversionsgrad (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)
Mässling ELISA (150 mIU/ml)	96,4 % (CI: 95,5; 97,2)	3184,5 (CI: 3046,5;3328,7)	99,1 % (CI: 98,6; 99,5)	4828,6 (CI: 4644,3; 5020,1)
Påssjuka ELISA (231 U/ml)	91,3 % (CI: 90,0; 92,5)	976,7 (CI: 934,8; 1020,5)	98,8 % (CI: 98,2; 99,2)	1564,4 (CI: 1514,6; 1615,8)
Neutralisering (1:28)	95,4 % (CI: 94,3; 96,3)	147,0 (CI: 138,6; 155,8)	99,4 % (CI: 98,9; 99,7)	478,4 (CI: 455,1; 503,0)
Röda hund ELISA (41 IU/ml)	99,7 % (CI: 99,4; 99,9)	62,2 (CI: 60,0; 64,5)	99,9 % (CI:99,6; 100)	119,7 (CI: 116,4; 123,1)
Varicella IFA (1:4)	97,2 % (CI: 96,3; 97,9)	97,5 (CI: 92,2; 103,1)	99,8 % (CI: 99,5; 100)	2587,8 (CI: 2454,0; 2728,9)
ELISA (50 mIU/ml)	89,4 % (CI: 87,8; 90,8)	112,0 (CI: 93,5; 134,0)	99,2 % (CI: 98,5; 99,6)	2403,9 (CI: 1962,4; 2944,6)

Serokonversionsgraderna och de geometriska medelkoncentrationerna/titrarna (GMC/GMT) av antikroppar var jämförbara med då Varilrix och Priorix gavs separat.

Skyddande antikroppsnivåer mot mässling (≥150 mIU/ml) observerades hos 91–92 % av spädbarnen efter den första dosen när de vaccinerades vid 11 månaders ålder. En högre andel uppnås när den första dosen ges efter 12 månaders ålder.

Den andra dosen av Priorix Tetra ökade mässling-, påssjuka- och röda hundkomponenternas serokonversionsgrad och/eller antikroppsnivåer. För att undvika infektion mellan doserna rekommenderas att en andra dos ges inom tre månader efter den första dosen.

Ett vaccinationsprogram med två doser verkar öka effekten och minska genombrott av varicella. Detta korrelerar med ökningen i mängden varicella antikroppar som sågs efter den andra dosen. Den andra dosen verkar ge ökad effekt.

Det uppnådda immunsvaret vid användning av Priorix Tetra utvärderades i två kliniska studier där vaccinet gavs som en andra dos efter vaccination mot mässling, påssjuka och röda hund (MMR) hos barn i åldern 2 till 6 år. Barnen hade tidigare fått antingen en dos MMR-vaccin eller en dos MMR-vaccin samtidigt med ett levande försvagat varicella-vaccin. Seropositiviteten för varicella antikroppar var 98,1 % (IFA) hos barn som tidigare hade fått MMR-vaccin och 100 % hos barn som tidigare hade fått MMR-vaccin i kombination med ett levande försvagat varicella-vaccin. Seropositiviteten för antikroppar mot mässling, påssjuka och röda hund var 100 % i båda studierna.

Immunsvar hos individer över 6 år
Immunogeniciteten för Priorix Tetra har inte studerats i kliniska studier hos individer över 6 år. Immunogeniciteten för Priorix Tetra hos individer över 6 år har extrapolerats från tillgängliga data av vaccinerna Priorix och Varilrix.

Immunsvar hos spädbarn i åldern 9 till 10 månader
En studie som utfördes i Singapore inkluderade 300 friska spädbarn som vid första vaccindosen var mellan 9 och 10 månader gamla. 153 spädbarn fick två doser Priorix Tetra med tre månaders mellanrum och 147 fick Priorix och Varilrix. Serokonversionsgraderna och de geometriska medelkoncentrationerna/titrarna av antikroppar liknade de som sågs då Varilrix och Priorix gavs enskilt. Efter den första dosen av Priorix Tetra var serokonversionsgraden för alla antigener förutom mässling jämförbara med de värden som rapporterats i andra studier för barn i åldern 12 till 24 månader. Efter en dos av Priorix Tetra var serokonversionsgraden för mässling hos barn i åldern 9 till 10 månader 93,3 % (95 CI: 87,6; 96,9). Under det första levnadsåret kan spädbarn ha antikroppar från modern, vilka kan interagera med vaccinkomponenterna och medföra otillräckligt immunsvar. Därför bör en andra dos av Priorix Tetra ges inom tre månader efter den första dosen.

Immunogeniciteten och säkerheten för Priorix Tetra som administrerades intramuskulärt utvärderades i en jämförande studie med 328 barn i åldern 11 till 21 månader, där 2 doser av Priorix Tetra administrerades antingen intramuskulärt eller subkutant. Studien visade att immunogeniciteten och säkerhetsprofilen var jämförbara för dessa administreringsvägar.

Bevarande av immunsvar mot mässling, påssjuka och röda hund

I en klinisk studie fick barn i åldern 12 till 22 månader två doser av Priorix Tetra vaccinet (N = 2489) De individer som var seropositiva med antikroppar för mässling, påssjuka och röda hund efter två, sex och tio års uppföljning med antikroppsnivåer vid eller över det angivna tröskelvärdet visas i tabellen nedan.

Tidpunkt	**Antikropp Studie (cut-off)**		
	Mässling ELISA (150 mIU/ml)	**Påssjuka ELISA (231 U/ml)**	**Röda hund ELISA (4 IU/ml)**
År 2	99,1 %	90,5 %	100 %
År 6	99,0 %	90,5 %	99,8 %
År 10	98,5 %	90,0 %	97,7 %

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Eftersom resultaten för vaccinets skyddande effekt mot varicella upp till tio år har presenterats ovan (se avsnitt ”Effekt”) och eftersom ingen tröskelnivå för varicella-antikroppar har fastställts baserat på tillgängliga immunologiska data, presenteras ingen information om varicella-antikropparnas beständighet.

Statistisk säkerhetsstudie efter lansering

Risken för feberkramper hos barn i 9 till 30 månaders åldern efter den första administrerade dosen av Priorix Tetra bedömdes retrospektivt som en statistisk analys (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Ej relevant.

5.3 Preklinska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering på djur visade ingen lokal eller systemisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:
Aminosyror (innehåller fenylalanin)
Vattenfri laktos
Mannitol (E 421)
Sorbitol (E 420)
Medium 199 (innehåller fenylalanin, para-aminobensoesyra, natrium och kalium)

Spädningsvätska:
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Vaccinet ska injiceras inom kort efter beredning eller förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Om vaccinet inte används inom 24 timmar ska det kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i injektionsflaska (Typ I glas) med butylgummipropp.
0,5 ml spädningsvätska i förfylld spruta (Typ I glas) med kolvpropp (butylgummi), med eller utan separata nålar.

Förpackningsstorlekar:

med 2 separata nålar: förpackningar om 1 eller 10
utan nål: förpackningar om 1 eller 10.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det färdigberedda vaccinet inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar före administrering. Om sådana förändringar observeras ska vaccinet inte administreras.

Vaccinet bereds genom att all spädningsvätska i den förfyllda sprutan överförs till injektionsflaskan med pulver.

Läs noggrant instruktionerna som ges till bilderna 1 och 2 när nålen ska fästas på sprutan. Den spruta som följer med Priorix Tetra kan dock skilja sig något (utan skruvgängor) från den spruta som visas på bilden. I så fall ska nålen fästas utan att skruvas.

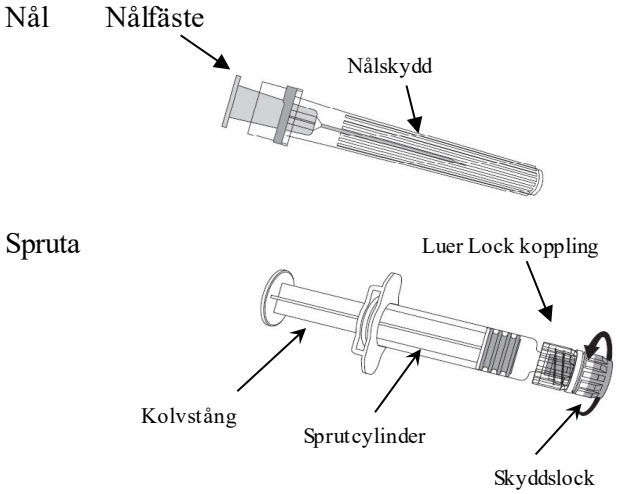


Bild 1

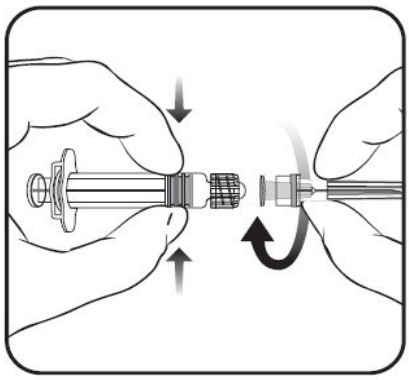


Bild 2

Håll alltid i sprutcylindern, inte i kolvstången eller Luer Lock kopplingen (LLA), och håll nålen i linje med sprutan (såsom visas på Bild 2). Om du inte gör detta kan Luer Lock kopplingen bli förvrängd och läcka.

Om Luer Lock kopplingen faller av under monteringen ska en ny vaccindos (ny spruta och injektionsflaska) användas.

1. Skruva av sprutans skyddslock genom att vrida det motsols (såsom visas på Bild 1).

Oavsett om Luer Lock kopplingen roterar eller inte, följ nedanstående steg:

2. Fäst nålen på sprutan genom att försiktigt ansluta den till Luer Lock kopplingen och rotera ett kvarts varv medsols tills du känner ett klick (såsom visas på Bild 2).

3. Ta bort nålskyddet, som i vissa fall kan sitta lite hårt.

4. Överför spädningsvätskan till pulvret. Blandningen ska omskakas väl tills allt pulver har lösts fullständigt i spädningsvätskan.

Det färdigberedda vaccinet kan variera i färg från klar persikofärgad till fuchsia rosa på grund av mindre pH-variationer. Detta är normalt och påverkar inte vaccinets effekt. Ifall någon annan förändring skulle observeras ska vaccinet inte administreras.

5. Dra upp injektionsflaskans hela innehåll i sprutan.

6. En ny nål ska användas för administrering av vaccinet. Skruva av nålen från sprutan och fäst injektionsnålen genom att repetera steg 2 ovan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23133

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

30.11.2007/26.07.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.6.2024