

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 vihuriokkovirusta (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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten esitäytetyssä ruiskussa.

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, vihuriokkoa 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 käyttökuuntoon 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. Kanamuna-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

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

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

Tuhkarokko- ja sikotautiviruskannat tuotetaan kananalkiosoluviljelemissä 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 yliherkkyysoireita 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 erittyä 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 vesirokkotyypistä 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 leviämiseksi 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 laboratoriotutkimuksissa ei näy todisteita aikaisemmasta infektiosta.

- Vastasyntyneet, joiden äideillä ei ole dokumentoitua tietoa aiemmin sairastetusta vesirokosta tai joiden äitien laboratoriotesteissä ei näy todisteita aikaisemmasta infektiosta.

Priorix Tetraa ei saa missään olosuhteissa antaa suoneen tai ihonsisäisesti.

Trombosytopenia

Trombosytopenian pahenemista tai uudelleen ilmaantumisesta on raportoitu henkilöillä, joille ensimmäinen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotus 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 vesirokko-rokotteiden 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-vesirokko-rokotuksen jälkeen laajalle sisäelimiin levinnyttä vesirokkoa on raportoitu hyvin harvoin, lähinnä immuunivajauspotilailla.

Vuorovaikutus serologisten kokeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Priorix Tetra voidaan antaa samanaikaisesti minkä tahansa seuraavan monovalenttisen rokotteiden tai yhdistelmärokotteiden 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 meningokokkikokorokote (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 rokotteiden 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 vihuriokko-yhdistelmärokote saattaa heikentää tilapäisesti tuberkuliinin aiheuttamaa ihoreaktiota. Tämä anergia saattaa kestää enimmillään 6 viikkoa rokotuksen jälkeen, eikä tuberkuliinikoea pitäisi tehdä tänä aikana rokottamisen jälkeen väärin negatiivisten tulosten välttämiseksi.

Mikäli rokotettava on saanut ihmisen gammaglobuliineja tai verensiirron, rokottamista on lykättävä vähintään kolme kuukautta, sillä passiivisesti saadut tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkovasta-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 koneiden käyttökykyyn

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

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 $\geq 37,5$ °C (kainalosta/suusta).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten frekvenssit ilmaistaan seuraavasti:

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

Kliiniset lääketutkimukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinaiset	ylähengitystieinfektio
	Harvinaiset	välikorvan tulehdus
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	Yleiset	ärtyneisyys
	Melko harvinaiset	itku, hermostuneisuus, unettomuus

Hermosto	Harvinaiset	kuumeikouristukset*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	nuha
	Harvinaiset	yskä, keuhkoputkitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	korvasylkirauhasen suureneminen, ripuli, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset	ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	kipu ja punoitus injektiokohdassa, kuume (peräaukosta $\geq 38\text{ °C}$ – $39,5\text{ °C}$, kainalosta/suusta: $\geq 37,5\text{ °C}$ – 39 °C)**
	Yleiset	turvotus injektiokohdassa, kuume (peräaukosta $\geq 39,5\text{ °C}$, kainalosta/suusta: $\geq 39\text{ °C}$)**
	Melko harvinaiset	letargia, huonovointisuus, uupuminen

*Kuumeikouristusten 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 kuumeikouristusten tunnistamiseen riskin ollessa korkea 5–12 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta, kuumeikouristusten 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 lisäkuumeikouristustapaukseen 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 henkilöä 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*** tuhkarokkonkaltainen oireyhtymä, sikotaudinkaltainen oireyhtymä (mukaan lukien kivistulehdus, lisäkivistulehdus 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, pikkuaivotulehduksenkaltaisen oireyhtymä (mukaan lukien ohimenevä kävelyhäiriö ja ohimenevä ataksia)
<u>Verisuonisto</u>	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 infektiin verrattuna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 vertailuvalmisteenä 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 immuunisuojausta 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-ainemääritys (cut-off)	Ensimmäisen annoksen jälkeen		Toisen annoksen jälkeen	
	Serokonversiofrekvenssit (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)	Serokonversiofrekvenssit (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)
Tuhkarokko ELISA (150 ml IU/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 rrokotusta 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-ainepitoisuudet olivat määritetyn kynnyksarvon 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 rrokotteen suojaavasta tehosta vesirokkoa vastaan 10 vuoteen asti on esitetty edellä (ks. alakohta ”Teho”) ja koska saatavilla olevien immunologisten tietojen perusteella ei ole määriteltä kynnyksarvoa 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 suoritettavat toistuvan annostelun toksisuuskokeet eivät tuoneet ilmi mitään paikallista tai systeemistä toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:

Aminohapot

Vedetön laktoosi

Mannitoli

Sorbitoli

Medium 199

Liutin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimusten puuttuessa tätä lääkettä ei pidä sekoittaa toisten lääkkeiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäis pakkauksessa. 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 ja 10

ilman neulaa: 1, 10, 20 tai 50.

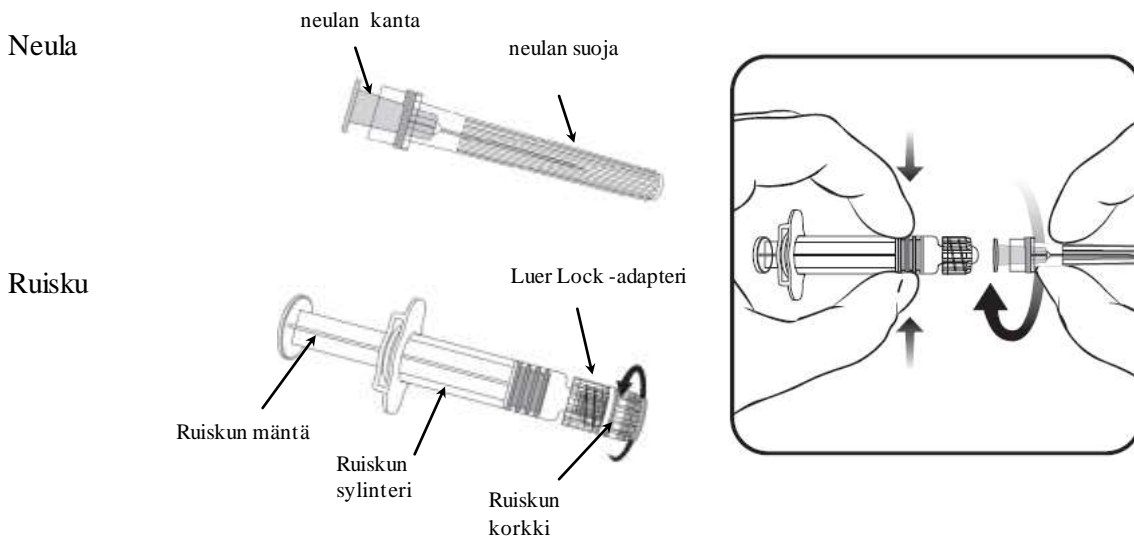
Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

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.



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 neljäosakierroksen 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 liennut 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

27.2.2020