

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Priorix-Tetra prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam, živo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,5 ml) rekonstituiranega cepiva vsebuje:

Živ oslavljen virus ošpic ¹ (sev Schwarz)	ne manj kot 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
Živ oslavljen virus mumpsa ¹ (sev RIT 4385, pridobljen iz seva Jeryl Lynn)	ne manj kot 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
Živ oslavljen virus rdečk ² (sev Wistar RA 27/3)	ne manj kot 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
Živ oslavljen virus noric ² (sev Oka)	ne manj kot 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ pridobljen na piščančjih embrionalnih celicah

² pridobljen na humanih diploidnih celicah (MRC-5)

³ 50-odstotni infektivni odmerek za celično kulturo ("*Cell Culture Infective Dose 50 %*")

⁴ plakotvorne enote ("*Plaque Forming Units*")

To cepivo vsebuje neomicin v sledeh. Glejte poglavje 4.3.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Cepivo vsebuje 14 mg sorbitola na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Pred rekonstitucijo je prašek v obliki belega do rahlo rožnatega skupka, vehikel pa je bistra, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Priorix-Tetra je indicirano za aktivno imunizacijo posameznikov, starih 11 mesecev in več, proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam.

V posebnih okoliščinah se lahko razmisli tudi o cepljenju otrok, starih 9-10 mesecev. Glejte poglavje 4.2.

Opozorilo: Cepivo Priorix-Tetra je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 11 mesecev in več

Posamezniki, stari 11 mesecev in več, morajo prejeti dva odmerka (vsak odmerek po 0,5 ml) cepiva Priorix-Tetra. Posameznik sme cepivo Priorix-Tetra prejeti v starosti, ki jo določajo uradna priporočila*. Ta se razlikujejo glede na epidemiološko razširjenost teh bolezni.

Med cepljenjem z obema odmerkoma mora miniti od 6 tednov do 3 mesece*. Če je otrok prvi odmerek prejel v starosti 11 mesecev, mora drugi odmerek prejeti v 3 mesecih. V nobenem primeru pa vmesno obdobje ne sme biti krajše od 4 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Alternativna možnost cepljenja, ki pa mora biti v skladu z uradnimi priporočili*:

- Posameznik, ki je že bil cepljen z enim odmerkom drugega cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR cepivo; "measles, mumps and rubella vaccine") in/ali enim odmerkom drugega cepiva proti noricam, lahko prejme samo en odmerek cepiva Priorix-Tetra.
- Po cepljenju z enim odmerkom cepiva Priorix-Tetra lahko posameznik prejme en odmerek drugega cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR cepivo) in/ali en odmerek drugega cepiva proti noricam.

** Uradna priporočila se lahko razlikujejo glede intervala med odmerki in potrebe po cepljenju z dvema ali enim odmerkom cepiv s komponentami proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam.*

Otroci, stari od 9 do 10 mesecev

Če epidemiološke razmere narekujejo cepljenje otrok, mlajših od 11 mesecev, lahko otrok prvi odmerek cepiva Priorix-Tetra prejme po dopolnjenem 9 mesecu starosti. Drugi odmerek cepiva Priorix-Tetra mora prejeti tri mesece po prvem odmerku (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati subkutano (s.c.) ali intramuskularno (i.m.) v deltoidni predel nadlakti ali zgornji anterolateralni predel stegna.

Pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnimikoli motnjami v strjevanju krvi je treba cepivo, če je le možno, dati subkutano (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Kot cepljenje z drugimi cepivi je treba tudi cepljenje s cepivom Priorix-Tetra odložiti pri osebah s hudo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo. Vendar blažja okužba, kot npr. prehlad, ne bi smela biti vzrok za odložitev cepljenja.

Preobčutljivost na učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali neomicin. Pojav kontaktnega dermatitisa po uporabi neomicina v anamnezi ni kontraindikacija. Za alergijo na jajca glejte poglavje 4.4.

Preobčutljivost po predhodnem cepljenju s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in/ali noricam.

Huda humoralna ali celična (primarna ali pridobljena) imunska pomanjkljivost, npr. huda kombinirana imunska pomanjkljivost, agamaglobulinemija in AIDS ali simptomatska okužba s HIV ali za starost specifični odstotek CD4+ T-limfocitov: pri otrocih mlajših od 12 mesecev: CD4+ < 25 %; pri otrocih starih med 12 in 35 mesecev: CD4+ < 20 %; pri otrocih starih med 36 in 59 mesecev: CD4+ < 15 % (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost. Poleg tega ženska 1 mesec po cepljenju ne sme zanositi (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, potrebno zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki mora biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Alkohol in druga razkužila lahko inaktivirajo oslABLJENE viruse cepiva, zato morajo pred injiciranjem cepiva izpareti s kože.

Komponenti cepiva proti ošpicam in mumpsu sta pridobljeni na kulturi piščančjih embrionalnih celic in lahko zato vsebujeta jajčne proteine v sledih. Pri osebah z anamnezo anafilaktičnih, anafilaktoidnih ali drugih takojšnjih reakcij (npr. generalizirana urtikarija, otekanje ustne votline in žrela, težave pri dihanju, hipotenzija ali šok) po zaužitju jajc je tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij takojšnjega tipa po cepljenju večje, čeprav je bilo dokazano, da so tovrstne reakcije zelo redke. Pri cepljenju oseb z anafilaksijo po zaužitju jajc je potrebna izjemna previdnost. Treba je zagotoviti takojšnje ustrezno zdravljenje anafilaksije, če se takšna reakcija pojavi.

Šest tednov po vsakem cepljenju s cepivom Priorix-Tetra se ne sme uporabljati salicilatov. Pri uporabi salicilatov med potekom naravne okužbe z virusom noric so poročali o Reyevem sindromu.

Omejena zaščita proti ošpicam ali noricam je lahko dosežena s cepljenjem do 72 ur po izpostavljenosti naravnim boleznim.

Febrilne konvulzije

Od 5 do 12 dni po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Priorix-Tetra je bilo opaženo povečano tveganje za pojav zvišane telesne temperature in febrilnih konvulzij v primerjavi s sočasnim cepljenjem z ločenimi cepivi – posebej proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR) in posebej proti noricam (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

O cepljenju posameznikov z osebno ali družinsko anamnezo konvulzij (vključno s febrilnimi konvulzijami) je potrebno skrbno razmisliti. Pri teh posameznikih je potrebno pri prvem odmerku razmisliti o alternativni imunizaciji z ločenimi cepivi – posebej proti MMR in posebej proti noricam (glejte poglavje 4.2). V vsakem primeru je potrebno cepljene osebe spremljati za morebiten pojav zvišane telesne temperature v obdobju tveganja.

Pojavnost zvišane telesne temperature je navadno velika po prvem odmerku cepiv, ki vsebujejo virus ošpic. Znakov povečanega tveganja za zvišano telesno temperature po drugem odmerku ni bilo.

Imunsko oslabei bolniki

O cepljenju pri bolnikih z določenimi imunskimi pomanjkljivostmi lahko razmislimo, kadar koristi odtehtajo tveganja (npr. bolniki z asimptomatsko okužbo s HIV, pomanjkljivostmi podrazreda IgG, prirojeno nevtropenijo, kronično granulomatozno boleznijo in boleznijo z okvaro komplementa).

Pri bolnikih z oslabele imunostjo, ki nimajo kontraindikacij za cepljenje s tem cepivom (glejte poglavje 4.3), odziv morda ne bo tako dober kot pri imunokompetentnih osebah. Pri teh bolnikih se zato lahko kljub ustrezni uporabi cepiva v primeru stika pojavijo ošpice, mumps, rdečke ali norice. Te bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov pojava ošpic, parotitisa, rdečk in noric.

Prenos

Prenos virusa ošpic, mumpsa in rdečk s cepljenih oseb na dovzetne osebe, ki so bile s cepljenimi v stiku, ni bil nikoli dokumentiran, čeprav je znano, da se virus rdečk iz žrela izloča med 7. in 28. dnevom po cepljenju, izločanje pa je največje okrog 11. dne. Zelo redko lahko pride do prenosa virusa noric Oka na seronegativne osebe, ki so bile v stiku s cepljenimi osebami z izpuščajem. Ni možno izključiti prenosa virusa noric Oka s cepljene osebe, pri kateri se ni razvil izpuščaj, na seronegativne osebe, ki so bile z njo v stiku.

Cepljene osebe, tudi tiste, pri katerih ne pride do razvoja noricam podobnega izpuščaja, se morajo, če je le možno, še 6 tednov po cepljenju, poskušati izogibati bližnjemu stiku z dovzetnimi osebami z

velikim tveganjem za pojav noric. V primeru, ko se kontaktu z dovzetnimi osebami z velikim tveganjem za norice ni mogoče izogniti, je potrebno pretehtati tveganje prenosa virusa noric iz cepiva napram tveganju okužbe z divjim tipom virusa noric in prenosom le tega.

Med osebe z velikim tveganjem, dovzetne za norice, spadajo:

- Osebe z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
- Nosečnice, pri katerih ni zabeleženo, da so prebolele norice ali ni laboratorijskih izvidov, ki bi potrjevali predhodno okužbo.
- Novorojenčki mater, pri katerih ni zabeleženo, da so prebolele norice ali ni laboratorijskih izvidov, ki bi potrjevali predhodno okužbo.

Cepiva Priorix-Tetra se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo ali v kožo.

Trombocitopenija

Po cepljenju z živimi cepivi proti ošpicam, mumpsu in rdečkam so bili opisani primeri poslabšanja trombocitopenije ter primeri ponovitve trombocitopenije pri osebah, ki se jim je trombocitopenija pojavila po prvem odmerku. V takšnih primerih je treba natančno oceniti tveganje in koristi imunizacije s cepivom Priorix-Tetra. Te bolnike je treba cepiti previdno in, če je le možno, uporabiti subkutano pot uporabe.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Kot druga cepiva tudi to cepivo morda ne bo sprožilo zaščitnega imunskega odziva pri vseh cepljenih osebah. Kot pri ostalih cepivih proti noricam, so se primeri noric pojavili pri osebah, ki so bile predhodno cepljene s cepivom Priorix-Tetra. Ti primeri izbruhov so navadno blagi, z manjšim številom lezij in zvišanja telesne temperature, v primerjavi s primeri pri necepljenih posameznikih.

Obstaja zelo malo poročil o razsejanih noricah s prizadetostjo notranjih organov po cepljenju s cepivom proti noricam, ki vsebuje sev Oka, večinoma pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom.

Intereferenca s serološkim testiranjem (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije so pokazale, da se cepljenje s cepivom Priorix-Tetra lahko opravi sočasno s katerikoli od naslednjih monovalentnih ali kombiniranih cepiv [vključno s heksavalentnimi cepivi (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju - acelularno (DTPa), cepivom proti hemofilusu tipa b (Hib), inaktiviranim cepivom proti otroški paralizi (IPV), cepivom proti hepatitisu B (HBV), cepivom proti meningokokom serološke skupine B (MenB), konjugiranim cepivom proti meningokokom serološke skupine C (MenC), konjugiranim cepivom proti meningokokom seroloških skupin A, C, W-135 in Y (MenACWY) ter 10-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom.

Zaradi povečanega tveganja za pojav zvišane telesne temperature, občutljivosti na mestu injiciranja, sprememb prehranjevalnih navad in razdražljivosti pri sočasnem dajanju cepiva Bexsero (cepivo proti meningokokom skupine B) s cepivom Priorix-Tetra, je, kadar je mogoče, potrebno razmisliti o ločenem cepljenju.

Podatki, ki bi podpirali uporabo cepiva Priorix-Tetra s katerikoli drugim cepivom (kot zgoraj navedenimi), so trenutno nezadostni.

Če je treba cepivo Priorix-Tetra dati hkrati s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na dve različni mesti.

Serološko testiranje

Če je potrebno testiranje s tuberkulinskim testom, ga je treba izvesti pred ali sočasno s cepljenjem. Poročila namreč navajajo, da lahko kombinirana cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam začasno zmanjšajo občutljivost kože za tuberkulin. Anergija lahko traja do največ 6 tednov. Da bi se izognili lažno negativnim rezultatom, se tuberkulinskega testa v tem obdobju po cepljenju ne sme izvajati.

Pri osebah, ki so prejele humane gamaglobuline ali transfuzijo krvi, je treba cepljenje odložiti za vsaj tri mesece. Pri teh osebah namreč obstaja možnost, da bo cepljenje zaradi pasivno pridobljenih protiteles neuspešno.

Cepljene osebe 6 tednov po vsakem cepljenju s cepivom Priorix-Tetra ne smejo uporabljati salicilatov (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Cepiva Priorix-Tetra niso ocenili v študijah plodnosti.

Nosečnost

Nosečnic se ne sme cepiti s cepivom Priorix-Tetra.

Vendar pri uporabi cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam ali noricam pri nosečnicah, niso zabeležili poškodb ploda.

Ženska ne sme zanositi 1 mesec po cepljenju. Ženskam, ki načrtujejo zanositev, je treba svetovati naj z zanositvijo počakajo.

Dojenje

Ustrezni podatki o cepljenju s cepivom Priorix-Tetra med dojenjem niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivih cepiva Priorix-Tetra na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pričakovati je mogoče, da cepivo Priorix-Tetra nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadaljevanju predstavljen profil varnosti temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj, v katerih je več kot 4.000 otrok, starih od 9 do 27 mesecev, prejelo več kot 6.700 odmerkov cepiva Priorix-Tetra, danega subkutano. Neželene učinke so spremljali do 42 dni po cepljenju.

Najpogostejši neželeni učinki po cepljenju s cepivom Priorix-Tetra so bili bolečina in rdečina na mestu injiciranja ter zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C (rektalna) ali $\geq 37,5$ °C (aksilarna/oralna).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni v skladu z navedeno pogostostjo:

Zelo pogosti:	($\geq 1/10$)
Pogosti:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni:	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki:	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Zelo redki:	($< 1/10.000$)

Podatki iz kliničnih preskušanj

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	okužba zgornjih dihal
	redki	vnetje srednjega ušesa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	limfadenopatija
Presnovne in prehranske motnje	občasni	anoreksija
Psihiatrične motnje	pogosti	razdražljivost
	občasni	jok, živčnost, nespečnost
Bolezni živčevja	redki	febrilne konvulzije*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	rinitis
	redki	kašelj, bronhitis
Bolezni prebavil	občasni	povečanje obušesnih žlez slinavk, driska, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina in rdečina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura (rektalna $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; aksilarna/oralna $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)**
	pogosti	oteklina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura (rektalna $> 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; aksilarna/oralna $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)**
	občasni	letargija, splošno slabo počutje, utrujenost

*V retrospektivni analizi podatkovnih baz so ocenjevali tveganje za pojav febrilnih konvulzij pri otrocih starih od 9 do 30 mesecev po cepljenju s prvim odmerkom s cepivom Priorix-Tetra v primerjavi s cepljenjem s cepivom MMR ali s sočasnim cepljenjem z ločenimi cepivi (MMR in V). Študija je vključevala 82.656 otrok imuniziranih s cepivom MMRV, 149.259 s cepivom MMR in 39.203 z ločenima cepivoma (MMR in V).

Incidenca febrilnih konvulzij v največjem obdobju tveganja, od 5 do 12 dni po prvem odmerku, je bila, odvisno od kriterija uporabljenega za identificiranje febrilnih konvulzij, 2,18 (95% IZ: 1,38; 3,45) ali 6,19 (95% IZ: 4,71; 8,13) na 10.000 preiskovancev za MMRV skupino in 0,49 (95% IZ: 0,19; 1,25) ali 2,55 (95% IZ: 1,67; 3,89) na 10.000 preiskovancev za primerjalni kontrolni kohorti.

Ti podatki nakazujejo en dodaten primer febrilnih konvulzij na 5.882 oziroma 2.747 preiskovancev cepljenih s cepivom Priorix-Tetra v primerjavi s primerjalno kontrolno kohorto, ki je bila cepljena s cepivom MMR, oziroma kohorto, ki je bila sočasno cepljena z ločenimi cepivi (MMR in V) (atributivno tveganje: 1,70 (95% IZ: -1,86; 3,46) in 3,64 (95% IZ: -6,11; 8,30) na 10.000 preiskovancev) – glejte poglavje 5.1.

**Po cepljenju s prvim odmerkom kombiniranega cepiva proti ošpicam-mumpsu-rdečkam-noricam so opazili večjo pojavnost zvišane telesne temperature (približno 1,5 krat) v primerjavi s sočasnim cepljenjem na različni mesti injiciranja s cepivoma proti ošpicam-mumpsu-rdečkam in noricam.

Kliničnih študij s cepivom Priorix-Tetra (MMRV) pri preiskovancih, starih več kot 6 let, niso izvedli. Varnostni profil cepiva Priorix-Tetra pri preiskovancih, starih več kot 6 let, je ekstrapoliran iz podatkov o cepivu MMR (Priorix) in monovalentnem Oka-cepivu proti noricam (Varilrix) družbe GlaxoSmithKline, ki so na voljo. Spekter neželenih učinkov, npr. zvišane telesne temperature, izpuščaja, bolečine na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja in pordelosti na mestu injiciranja pri preiskovancih, starejših od 6 let, ki so prejeli cepivo Priorix ali cepivo Varilrix, je bil podoben kot pri otrocih, mlajših od 6 let, ki so prejeli cepivo Priorix-Tetra. V teh kliničnih študijah so zbrali dokaze za sklep, da je prenašanje drugega odmerka cepiva MMR glede zvišane telesne temperature boljše kot prenašanje prvega odmerka, reaktogenost cepiva proti noricam pa na splošno ostaja podobna ne glede na uporabljeni odmerek. O oteklini na mestu injiciranja so pri otrocih, ki so prejeli cepivo Priorix-Tetra, poročali "pogosto", v študijah cepiva Varilrix pri mladostnikih in odraslih pa "zelo pogosto".

Podatki iz obdobja po prihodu cepiva na trg

O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so v redkih primerih poročali v obdobju spremljanja po prihodu cepiva na trg. Točne ocene pogostnosti ni mogoče podati, ker gre za prostovoljno poročanje populacije neznane velikosti.

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	meningitis, herpes zoster*, ošpicam podoben sindrom, mumpsu podoben sindrom (vključno z orhitisom, epididimitisom in parotitisom)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije (vključno z anafilaktičnimi in anafilaktoidnimi reakcijami)
Bolezni živčevja	encefalitis, cerebelitis, cerebrovaskularen dogodek, Guillain-Barréjev sindrom, transverzni mielitis, periferni nevritis, cerebelitisu podobni simptomi (vključno s prehodnimi motnjami hoje in prehodno ataksijo)
Žilne bolezni	vaskulitis
Bolezni kože in podkožja	multiformni eritem, noricam podoben izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, artritis

* Ta neželeni učinek cepiva, o katerem so poročali po cepljenju, je tudi posledica okužbe z divjim tipom virusa varicella-zoster (noric). Ni dokazov, da bi bilo tveganje za pojav tega neželenega učinka (herpes zoster) po cepljenju večje od tveganja za njegov pojav kot posledice okužbe z divjim tipom virusa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva, Virusna cepiva, oznaka ATC: J07BD54

Učinkovitost

Učinkovitost monovalentnega cepiva Oka proti noricam (Varilrix) in cepiva Priorix-Tetra za preprečevanje noric družbe GlaxoSmithKline (GSK) so ocenili v velikem randomiziranem kliničnem

preskušanju, ki je potekalo v več državah, v katerem so kot aktivno primerjavo vključili kombinirano cepivo družbe GSK proti ošpicam-mumpsu-rdečkam (Priorix). Preskušanje so opravili v Evropi, kjer takrat ni potekalo rutinsko cepljenje proti noricam. Otroci, stari od 12 do 22 mesecev, so prejeli dva odmerka cepiva Priorix-Tetra v presledku šest tednov ali en odmerek cepiva Varilrix. Učinkovitost cepiva proti epidemiološko potrjenim ali s PCR (verižna reakcija s polimerazo) potrjenim noricam ne glede na izrazitost (opredeljeno po vnaprej specificirani skali) in proti zmernim ali hudim potrjenim noricam, je bila dokazana po primarnem 2-letnem obdobju spremljanja (mediana trajanja 3,2 leti). V isti študiji so trajno učinkovitost opazili med dolgoročnim 6-letnim (mediano trajanje 6,4 leta) in 10-letnim (mediano trajanje 9,8 let) obdobjem spremljanja. Podatki so prikazani v spodnji preglednici.

Skupina	Časovni okvir	Učinkovitost proti potrjenim noricam ne glede na izrazitost	Učinkovitost proti zmernim ali hudim potrjenim noricam
Priorix-Tetra (2 odmerka) n = 2.489	2 leti	94,9 % (97,5 % IZ: 92,4; 96,6)	99,5 % (97,5 % IZ: 97,5; 99,9)
	6 let ⁽¹⁾	95,0 % (95 % IZ: 93,6; 96,2)	99,0 % (95 % IZ: 97,7; 99,6)
	10 let ⁽¹⁾	95,4 % (95 % IZ: 94,0; 96,4)	99,1 % (95 % IZ: 97,9; 99,6)
Varilrix (1 odmerek) n = 2.487	2 leti	65,4 % (97,5 % IZ: 57,2; 72,1)	90,7 % (97,5 % IZ: 85,9; 93,9)
	6 let ⁽¹⁾	67,0 % (95 % IZ: 61,8; 71,4)	90,3 % (95 % IZ: 86,9; 92,8)
	10 let ⁽¹⁾	67,2 % (95 % IZ: 62,3; 71,5)	89,5 % (95 % IZ: 86,1; 92,1)

n = število vključenih in cepljenih oseb

⁽¹⁾ opisna analiza

Učinkovitost po odobritvi

Podatki o učinkovitosti kažejo visoko raven zaščite in zmanjšanje pojava noric pri cepljenih po dveh odmerkih cepiva, ki vsebuje sestavino proti noricam, v primerjavi s tistimi po enem odmerku. Učinkovitost dveh odmerkov cepiva Priorix-Tetra med izbruhi noric v vrtcih v Nemčiji, kjer je rutinsko cepljenje proti noricam priporočeno za otroke od 11. meseca starosti, je bila 91 % (95 % IZ: 65; 98) proti vsaki obliki noric in 94 % (95 % IZ: 54; 99) proti zmerni obliki.

Učinkovitost enega odmerka cepiva Varilrix so ocenili v različnih okoliščinah (študije izbruhov, primerov s kontrolami in podatkovnih baz) in je segala od 20 do 92 % proti vsaki obliki noric in od 86 do 100 % proti zmerni ali hudi bolezni.

Imunski odziv

Imunski odziv po cepljenju s cepivom Priorix-Tetra, danem subkutano, so raziskovali v več kliničnih študijah. Titre protiteles proti ošpicam, mumpsu in rdečkam so določali s komercialno dostopnimi encimsko imunskimi testi (ELISA). Poleg tega so protitelesa proti mumpsu določali tudi s testom nevtralizacije plaka ("*plaque-reduction neutralisation assay*"). Ti serološki parametri so široko sprejeti kot nadomestni markerji imunske zaščite. Pri primerjavi imunskega odziva proti noricam po cepljenju s cepivom Priorix-Tetra z imunskim odzivom, ki so ga opazili po cepljenju s cepivom podjetja GSK proti noricam, so uporabili modificiran komercialni test posredne imunofluorescence (IFA; "*indirect immunofluorescence assay*", medtem ukinjen) in komercialni test ELISA.

V treh kliničnih preskušanjih, izvedenih v Evropi (Avstrija, Finska, Nemčija, Grčija, Poljska), je približno 2.000 predhodno necepljenih otrok, starih od 11 do 23 mesecev, prejelo dva odmerka cepiva Priorix-Tetra. Otroci so odmerka prejeli s 6-tedenskim vmesnim presledkom. V spodnji preglednici so prikazani deleži serokonverzije in geometrijske srednje koncentracije/titri (GSK/GST) protiteles:

Test na protitelesa (mejne vrednosti)	Po 1. odmerku		Po 2. odmerku	
	delež serokonverzije (95 % interval zaupanja; IZ)	GSK/GST (95 % interval zaupanja; IZ)	delež serokonverzije (95 % interval zaupanja; IZ)	GSK/GST (95 % interval zaupanja; IZ)
Ošpice ELISA (150 mi.e./ml)	96,4 % (IZ: 95,5;97,2)	3184,5 (IZ: 3046,5;3328,7)	99,1 % (IZ: 98,6;99,5)	4828,6 (IZ: 4644,3;5020,1)
Mumps ELISA (231 e./ml) nevtralizacija (1:28)	91,3 % (IZ: 90,0;92,5) 95,4 % (IZ: 94,3;96,3)	976,7 (IZ: 934,8;1020,5) 147,0 (IZ: 138,6;155,8)	98,8 % (IZ: 98,2;99,2) 99,4 % (IZ: 98,9;99,7)	1564,4 (IZ: 1514,6;1615,8) 478,4 (IZ: 455,1;503,0)
Rdečke ELISA (4 i.e./ml)	99,7 % (IZ: 99,4;99,9)	62,2 (IZ: 60,0;64,5)	99,9 % (IZ: 99,6;100)	119,7 (IZ: 116,4;123,1)
Norice IFA (1:4) ELISA (50 mi.e./ml)	97,2 % (IZ: 96,3;97,9) 89,4% (IZ: 87,8;90,8)	97,5 (IZ: 92,2;103,1) 112,0 (IZ:93,5;134,0)	99,8 % (IZ: 99,5;100) 99,2% (IZ:98,5; 99,6)	2587,8 (IZ: 2454,0;2728,9) 2403,9 (IZ: 1962,4;2944,6)

Deleži serokonverzije in geometrijske srednje koncentracije/titri protiteles so bili podobni tistim po ločenem cepljenju s cepivom Varilrix in cepivom Priorix.

Pri dojenčkih, cepljenih v 11. mesecu starosti, je bil delež dojenčkov z zaščitnimi titri proti ošpicam (to je ≥ 150 mi.e./ml) po prvem odmerku 91-92 %, kar je manj od deleža pri cepljenju s prvim odmerkom po dopolnjenem 12. mesecu starosti.

Po cepljenju z drugim odmerkom cepiva Priorix-Tetra so se deleži serokonverzije in/ali nivoji protiteles proti ošpicam, mumpsu in rdečkam povišali. Da bi se izognili okužbi v obdobju med cepljenjem z obema odmerkoma priporočamo, da se cepljenje z drugim odmerkom opravi v treh mesecih po cepljenju s prvim odmerkom cepiva.

Podatki kažejo na večjo učinkovitost in manjšo pojavnost izbruha noric po cepljenju z dvema odmerkoma cepiva kot po cepljenju z enim samim odmerkom. To je v skladu s povečanjem nivoja protiteles proti noricam po drugem odmerku, kar kaže na poživitveni učinek drugega odmerka.

Imunski odziv na cepivo Priorix-Tetra, uporabljeno kot drugi odmerek cepiva MMR pri otrocih v starosti od 24 mesecev do 6 let, so ocenili v 2 kliničnih študijah. Otroci so predhodno prejeli primarno cepljenje s cepivom MMR ali cepivom MMR, uporabljenim sočasno z živim oslavljenim cepivom proti noricam. Delež seropozitivnosti za protitelesa proti noricam je bil 98,1 % (IFA) pri otrocih, predhodno cepljenih s cepivom MMR, in 100 % pri otrocih, predhodno cepljenih s cepivom MMR, uporabljenim sočasno z živim oslavljenim cepivom proti noricam. V obeh študijah so bili deleži seropozitivnosti za protitelesa proti ošpicam, mumpsu in rdečkam 100 %.

Imunski odziv pri preiskovancih, starejših od 6 let

Kliničnih študij za oceno imunogenosti cepiva Priorix-Tetra pri preiskovancih, starih več kot 6 let, niso izvedli. Imunogenost cepiva Priorix-Tetra pri preiskovancih, starejših od 6 let, je ekstrapolirana iz podatkov za cepivi Priorix in Varilrix, ki so na voljo.

Imunski odziv pri otrocih, starih od 9 do 10 mesecev

V klinično preskušanje, izvedeno v Aziji (Singapur), je bilo vključenih 300 zdravih otrok, ki so bili v času cepljenja s prvim odmerkom stari od 9 do 10 mesecev. 153 od teh oseb je prejelo 2 odmerka cepiva Priorix-Tetra z vmesnim obdobjem 3 mesece, 147 oseb pa je prejelo cepivi Priorix in Varilrix. Deleži serokonverzije in geometrijske srednje koncentracije/titri so bili podobni tistim po ločenem cepljenju s cepivoma Varilrix in Priorix. Deleži serokonverzije po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Priorix-Tetra so bili za vse antigene, razen ošpic, primerljivi s tistimi pri 12-24 mesecev starih otrocih v drugih kliničnih študijah. Pri dojenčkih, starih od 9 do 10 mesecev, so po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Priorix-Tetra poročali o 93,3-odstotnem (95 % interval zaupanja: 87,6; 96,9) deležu serokonverzije proti ošpicam. Odziv na komponente cepiva je pri dojenčkih v prvem letu življenja zaradi možnega vpliva materinih protiteles lahko nezadosten. Zato je tri mesece po cepljenju s prvim odmerkom treba opraviti še cepljenje z drugim odmerkom cepiva Priorix-Tetra.

Imunogenost in varnost cepiva Priorix-Tetra danega intramuskularno, so ocenili v primerjalni študiji, ki so jo izvedli pri 328 otrocih, starih 11-21 mesecev, ki so prejeli dva odmerka cepiva Priorix-Tetra ali po intramuskularni ali po subkutani poti uporabe. Študija je pokazala primerljivo imunogenost in varnostni profil obeh poti uporabe.

Trajanje imunskega odziva ošpic, mumpsa in rdečk

V kliničnem preskušanju so otroci, stari od 12 do 22 mesecev, prejeli 2 odmerka cepiva Priorix-Tetra (n = 2.489). V spodnji preglednici so navedeni deleži seropozitivnosti za protitelesa proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (v smislu oseb, ki so imele koncentracijo protiteles enako ali nad postavljeno mejo), ugotovljeni po 2-letnem, 6-letnem in 10-letnem obdobju spremljanja.

Časovni okvir	Test na protitelesa (mejne vrednosti)		
	Ošpice ELISA (150 mi.e./ml)	Mumps ELISA (231 e./ml)	Rdečke ELISA (4 i.e./ml)
2 leti	99,1 %	90,5 %	100 %
6 let	99,0 %	90,5 %	99,8 %
10 let	98,5 %	90,0 %	97,7 %

ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*): encimski imunski test

Ker so robustni podatki o učinkovitosti proti noricam v obdobju do 10 let prikazani zgoraj (glejte pod poglavje "Učinkovitost") in ker na podlagi zbranih imunoloških podatkov ni določenega praga zaščite proti noricam, podatki o vztrajanju prisotnosti protiteles proti noricam niso navedeni.

Postmarketinška opazovalna varnostna študija

Tveganje za pojav febrilnih konvulzij pri otrocih starih od 9 do 30 mesecev po prvem odmerku cepiva Priorix-Tetra je bilo ocenjeno v retrospektivni analizi podatkovnih baz (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študija toksičnosti po ponavljajočih odmerkih na živalih ni pokazala lokalne ali sistemske toksičnosti cepiva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

aminokislina
brezvodna laktoza
manitol
sorbitol
medij 199

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Cepivo je treba aplicirati takoj po rekonstituciji ali ga shraniti v hladilniku (2 °C - 8 °C). Če cepiva ne aplicirate v 24 urah po rekonstituciji, ga morate zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Cepivo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma).

0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (butilna guma) s priloženimi injekcijskimi iglami ali brez v naslednjih velikostih pakiranja:

- z 2 priloženima injekcijskima iglami: pakiranja po 1 ali 10.
- brez injekcijskih igel: pakiranja po 1, 10, 20 ali 50.

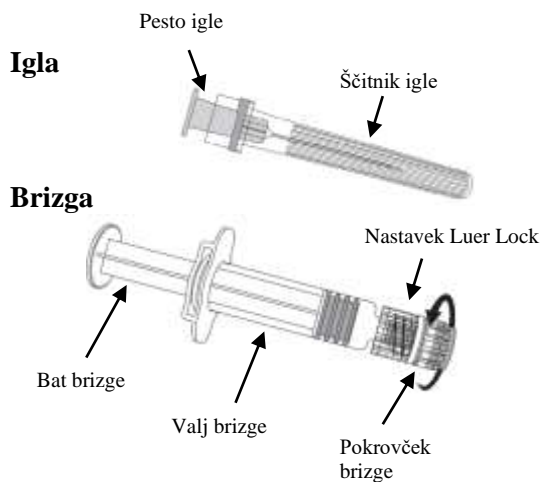
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

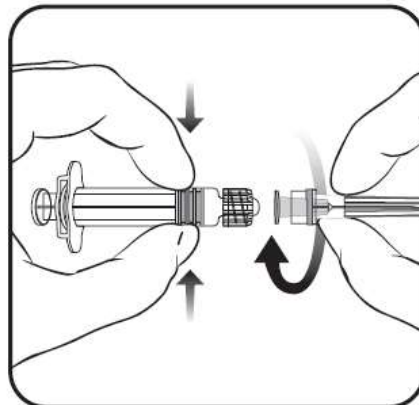
Rekonstituirano cepivo morate pred uporabo pregledati glede morebitne prisotnosti kakršnihkoli tujih delcev in/ali odstopanj od normalnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepiva ne uporabite.

Cepivo rekonstituirajte tako, da celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge z vehiklom dodate v vialo s praškom.

Za namestitev igle na brizgo pozorno preberite navodila ob slikah 1 in 2. Brizga, priložena cepivu Priorix-Tetra, je lahko tudi nekoliko drugačna (brez navoja) kot brizga, ki je prikazana na sliki. V tem primeru se igla namesti brez navijanja.



Slika 1



Slika 2

Vedno držite valj brizge, ne bata brizge ali nastavka Luer Lock, in držite iglo v osi brizge (kot je prikazano na sliki 2). Če tega ne storite, lahko pride do izkrivljanja in puščanja nastavka Luer Lock.

Če se nastavek Luer Lock med sestavljanjem brizge iztakne, je potrebno uporabiti nov odmerek cepiva (novo brizgo in vialo).

1. Odvijte pokrovček igle tako, da ga zasučete v smeri, nasprotni urnemu kazalcu (kot je prikazano na sliki 1).

Ne glede na to ali se nastavek Luer Lock vrti ali ne, prosimo sledite korakom navedenim spodaj:

2. Iglo namestite na brizgo tako, da nežno namestite pesto igle v nastavek Luer Lock in zasučete v smeri urnega kazalca, dokler ne začutite, da se je zaskočila (kot je prikazano na sliki 2).
3. Odstranite ščitnik igle; to lahko gre nekoliko trdo.
4. Prašku dodajte vehikel. Mešanico morate dobro pretresti, da se prašek v vehiklu popolnoma raztopi.

Zaradi manjših odstopanj pH vrednosti lahko barva rekonstituiranega cepiva variira od svetle breskove do fuksijsko rožnate. Takšen videz cepiva je normalen in ne zmanjša njegove učinkovitosti. Če opazite kakršnokoli drugo odstopanje, cepiva ne uporabite.

5. Izvlecite celotno vsebino vialo.
6. Za injiciranje cepiva morate uporabiti novo iglo. Odvijte iglo z brizge in pritrdite injekcijsko iglo tako, da ponovite korak 2.

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01288/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 05. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 09. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 6. 2021