

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Varilrix - polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flacone da una dose di vaccino contiene:

Virus della varicella vivi attenuati (ceppo OKA) non meno di 2000 UFP

Una dose di vaccino ricostituito è pari a 0,5 ml.

Varilrix risponde a quanto richiesto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità per le sostanze biologiche e per i vaccini contro la varicella.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Soluzione di vaccino per uso sottocutaneo ottenuta sciogliendo la pastiglia di vaccino liofilizzato con il solvente contenuto nella siringa preriempita.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Varilrix è indicato per l'immunizzazione attiva contro la varicella dei soggetti sani, a partire dall'età di 12 mesi.

Varilrix può essere utilizzato per profilassi post-esposizione, se somministrato a soggetti suscettibili esposti a varicella entro 72 ore dal contatto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose immunizzante è pari a 0,5 ml di vaccino ricostituito.

Adulti e Bambini di età pari o superiore a 12 mesi: 2 dosi.

È preferibile somministrare la seconda dose almeno 6 settimane dopo la prima dose ma in nessuna circostanza a meno di 4 settimane dalla prima dose.

Varilrix non deve essere somministrato a soggetti di età inferiore ai 12 mesi.

Modo di somministrazione

Varilrix deve essere iniettato per via sottocutanea. La parte alta del braccio (regione deltoide) è il sito preferito di iniezione.

Non iniettare per via endovenosa o intradermica.

4.3 Controindicazioni

VARILRIX è controindicato in soggetti con stati di immunodeficienza primaria o acquisita, con una conta dei linfociti totali minore di 1.200 per mm³ o che presentano altri segni di deficit di competenza immunocellulare, come soggetti con leucemia, linfoma, discrasie ematiche, infezione da HIV clinicamente manifesta o in pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva (inclusi corticosteroidi ad alte dosi) o durante un ciclo di radioterapia.

Se si sospetta che un paziente possa presentare uno stato immunodepressivo acuto, prima della vaccinazione, devono essere eseguiti una conta linfocitaria e/o un test cutaneo per ipersensibilità ritardata.

Varilrix è controindicato nei soggetti con accertata ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi componenti (vedi punti 2, 6.1); una anamnesi di dermatite da contatto alla neomicina non costituisce controindicazione.

Soggetti affetti da AIDS o che presentino altre manifestazioni sintomatiche da infezione da HIV (classe 2 o superiori, criteri CDC).

Come per altri vaccini, la somministrazione di Varilrix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni lievi, tuttavia, non costituisce controindicazione per la vaccinazione.

Gravidanza (vedere anche paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Varilrix è solo per uso sottocutaneo; non somministrare per via endovenosa o intradermica.

Nei pazienti che possono essere immunocompromessi, al fine di accertarne lo stato immunitario, devono essere eseguiti un conteggio totale di linfociti e/o un test cutaneo di ipersensibilità ritardata. La terapia immunosoppressiva deve essere interrotta almeno una settimana prima e una settimana dopo la vaccinazione.

In soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane (incluse quelle specifiche anti-varicella zoster, VZIG) o trasfusioni di sangue, la vaccinazione deve essere rimandata di almeno tre mesi a causa della probabilità di insuccesso del vaccino dovuto ad anticorpi verso varicella, acquisiti passivamente.

Come per tutti i vaccini iniettabili, una soluzione di adrenalina 1:1000 deve essere sempre a disposizione per somministrazione immediata in caso di eventuali reazioni anafilattiche. Per questa ragione, il vaccinato deve rimanere disponibile per 30 minuti dopo la vaccinazione.

Il virus del vaccino è velocemente inattivato a temperatura ambiente; Varilrix deve quindi essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione. Il virus del vaccino è anche velocemente inattivato da etere, alcool e detergenti, quindi deve essere fatta molta attenzione al fine di evitare il contatto con queste sostanze.

Varilrix non deve mai essere somministrato per via endovenosa o intradermica. La somministrazione del vaccino per via intradermica in un piccolo numero di pazienti ha causato un'alta incidenza di reazioni.

E' stato dimostrato che la trasmissione del virus vaccinico Oka si verifica in una percentuale molto bassa di persone sieronegative che siano state a contatto con vaccinati. Tuttavia non è stato confermato che la trasmissione si sia verificata in assenza di lesioni cutanee, associate al vaccino, nella persona vaccinata.

I pazienti che presentano uno stato immunodepressivo in seguito a malattia o per terapie specifiche rischiano di sviluppare una infezione varicellosa severa.

L'infezione varicellosa è una situazione estremamente pericolosa per i pazienti affetti da leucemia acuta, quindi tali pazienti dovrebbero essere vaccinati se non hanno già contratto l'infezione in passato o se sono comunque sieronegativi.

In questo tipo di pazienti, lo stato di immunodepressione di base è ulteriormente aggravato dalla terapia con farmaci citotossici o dalla radioterapia, quindi si deve porre particolare attenzione nella somministrazione del vaccino al fine di evitare reazioni che assomigliano ai sintomi della varicella. Solo i pazienti con remissione dei sintomi ematologici possono essere vaccinati.

Il numero totale dei linfociti deve essere almeno 1200/mm³. E' preferibile, prima di vaccinare questi pazienti, avere la risposta di altri test come ad esempio il test di ipersensibilità cutanea (derivato di proteina purificata DPP), candida, dinitroclorobenzene (o DNCB) o fitoemoagglutina. La chemioterapia di mantenimento deve essere interrotta almeno una settimana prima della vaccinazione e ripresa una settimana dopo. I pazienti non devono essere vaccinati durante la radioterapia.

Il momento ideale per la vaccinazione di questi pazienti dovrebbe essere 6 mesi dopo l'inizio della remissione.

Tuttavia, in casi di emergenza, come per esempio quando un bambino leucemico suscettibile viene a contatto con un soggetto affetto da varicella e nell'impossibilità di reperire l'immunoglobuline zoster, la vaccinazione può essere presa in considerazione. In queste circostanze, il rischio di contrarre la varicella selvaggia per un paziente altamente immunodepresso può essere giudicato più grave di quello di una possibile reazione al vaccino. Il vaccino può essere somministrato in queste circostanze fino a 72 ore dopo il contatto.

Altre condizioni a rischio per la varicella sono i tumori solidi maligni e altre gravi malattie croniche (per esempio insufficienza renale cronica, malattie autoimmuni, malattie del collagene, asma bronchiale, etc.) che spesso sono trattate con farmaci immunodepressivi come ACTH, corticosteroidi, agenti alchilanti e antimetabolici. Di fronte a queste patologie, devono essere prese le stesse precauzioni descritte per i pazienti leucemici, al fine di evitare la vaccinazione di individui immunodepressi in fase acuta. Nei casi di trapianto d'organo, la vaccinazione deve essere eseguita alcune settimane prima della somministrazione della terapia immunosoppressiva. La varicella si presenta con un quadro sintomatologico particolarmente grave anche in pazienti affetti da: dismetabolismi cronici, endocrinopatie, malattie polmonari e cardiovascolari croniche, mucoviscidiosi etc.

Al fine di ridurre ulteriormente il rischio di infezione nei pazienti ad alto rischio sopradescritti, le persone suscettibili a stretto contatto con questi dovrebbero a loro volta essere vaccinate. In questa categoria di persone vengono inclusi i familiari ed il personale di assistenza medica e paramedica preposto alla loro cura.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Varilrix può essere somministrato contemporaneamente al vaccino virale vivo contro morbillo, parotite e

rosolia o al vaccino DTPa (difterite, tetano e pertosse acellulare) utilizzando siti di iniezione e siringhe separate.

Dal momento che durante l'infezione naturale da varicella, la Sindrome di Reye è stata segnalata in seguito all'utilizzo di salicilati, chi riceve il vaccino deve evitare l'assunzione di salicilati nelle 6 settimane successive alla vaccinazione.

La chemioterapia di mantenimento deve essere interrotta almeno una settimana prima della vaccinazione e ripresa una settimana dopo. I pazienti non devono essere vaccinati durante la radioterapia.

Nei casi di trapianto d'organo, la vaccinazione deve essere eseguita alcune settimane prima della somministrazione della terapia immunosoppressiva.

In soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane (incluse quelle specifiche anti-varicella zoster, VZIG) o trasfusioni di sangue, la vaccinazione deve essere rimandata di almeno tre mesi a causa della probabilità di insuccesso del vaccino dovuto ad anticorpi verso varicella, acquisiti passivamente.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Per considerazioni teoriche generali, è controindicato somministrare un vaccino con virus vivi come il Varilrix a donne gravide, dato che l'effetto dei virus della varicella vivi attenuati (ceppo OKA) sullo sviluppo del feto non è noto. Per la stessa ragione, la gravidanza deve essere evitata per tre mesi dopo la vaccinazione.

Non è noto se il vaccino viene escreto con il latte materno. Si raccomanda pertanto cautela nella somministrazione a donne che allattano.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 **Effetti indesiderati**

Studi clinici

Soggetti sani

Più di 7.900 soggetti sani hanno partecipato a studi clinici intrapresi al fine di valutare il profilo di reattogenicità del vaccino somministrato da solo od insieme ad altri vaccini.

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su un totale di 5369 dosi di Varilrix somministrate in monoterapia a bambini, adolescenti ed adulti.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni:	≥ 10%
Comuni:	≥ 1% e < 10%
Non comuni:	≥ 0.1% e < 1%
Rari:	≥ 0.01% e < 0.1%
Molto rari:	< 0.01%

Infezioni ed infestazioni

Non comuni: infezioni delle alte vie respiratorie, faringite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: irritabilità

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: cefalea, sonnolenza

Patologie dell'occhio

Rari: congiuntivite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: tosse, rinite

Patologie gastrointestinali

Non comuni: nausea, vomito

Rari: dolore addominale, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Non comuni: rash simile a varicella, prurito

Rari: orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore, arrossamento

Comuni: gonfiore al sito di iniezione*, febbre (temperatura orale/ascellare $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ o rettale $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)*

Non comuni: febbre (temperatura orale/ascellare $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ o rettale $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$)*, affaticamento, malessere

In generale, il profilo di reattogenicità dopo la seconda dose era comparabile al profilo di reattogenicità dopo la prima dose.

*Gonfiore al sito di iniezione e febbre sono stati riportati con frequenza molto comune in studi condotti in adolescenti ed adulti. Gonfiore dopo la seconda dose è stato riportato con frequenza molto comune anche in bambini al di sotto dei 13 anni di età.

Nessuna differenza è stata riscontrata nel profilo di reattogenicità dei soggetti che erano inizialmente sieropositivi e quello dei soggetti che erano inizialmente sieronegativi.

Pazienti ad alto rischio

Vi sono solo dati molto limitati da studi clinici condotti in pazienti ad alto rischio di varicella grave. Tuttavia le reazioni associate al vaccino (principalmente eruzioni papulo-vescicolari e febbre) sono normalmente lievi. Come nei soggetti sani, l'arrossamento, il rigonfiamento ed il dolore al sito di iniezione sono lievi e transitori.

Sorveglianza successiva alla commercializzazione

Infezioni ed infestazioni

Herpes zoster**

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni. Atassia cerebellare**

** Questa reazione riportata successivamente alla vaccinazione è una conseguenza che si presenta anche in seguito all'infezione da varicella di ceppo selvaggio. Non esistono indicazioni di un aumento del rischio di tale effetto a seguito di vaccinazione, rispetto a quanto avviene in seguito a malattia da ceppo selvaggio.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione accidentale di un numero di dosi di Varilrix superiore a quanto raccomandato. Nell'ambito di questi casi sono stati riportati i seguenti eventi avversi: letargia e convulsioni. Negli altri casi riportati come sovradosaggio non vi erano eventi avversi associati.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche: Categoria farmacoterapeutica: vaccini per Varicella zoster.

Codice ATC: J07BK01

Varilrix è un preparato liofilizzato di virus della varicella vivi attenuati (ceppo OKA), ottenuti per diffusione virale in colture di cellule diploidi umane.

Sono stati eseguiti test in vivo nel topo, nel guinea pig, nel coniglio, nell'hamster e nella scimmia per dimostrare l'assenza di reazioni locali e sistemiche dovute alla somministrazione del vaccino. La verifica della mancanza di inquinanti batterici e virali è stata attuata utilizzando test in vitro.

Immunogenicità

L'immunogenicità è stata valutata misurando la sieroconversione a distanza di 6 settimane dalla vaccinazione, definita come la comparsa di anticorpi specifici, in un soggetto sieronegativo prima della vaccinazione. La presenza di anticorpi specifici è stata valutata con un test commerciale di immunofluorescenza indiretta (IIF), definendo come positivi i campioni con titolo uguale o superiore a 4.

Sebbene la sieroconversione non possa essere considerata come correlato sierologico di protezione clinica, l'esperienza derivata da 2 studi di efficacia protettiva di Varilrix contro varicella clinicamente diagnosticata nei bambini (513 bambini di età compresa fra 12 e 30 mesi) e giovani adulti (137 coscritti sieronegativi), indica che i soggetti che hanno sierconvertito sono protetti verso forme di varicella clinicamente gravi (> 30 vescicole).

In bambini di età compresa tra i 9 mesi e i 12 anni, il tasso di sieroconversione totale, misurato 6 settimane dopo la vaccinazione con una dose, è risultato essere > 98%. In bambini tra i 12 e i 15 mesi di età, gli anticorpi persistevano per almeno 7 anni dopo la vaccinazione con una dose.

In bambini di età compresa tra i 9 mesi e i 6 anni, il tasso di sieroconversione, misurato 6 settimane dopo la vaccinazione con una seconda dose, è risultato essere del 100%. Un marcato incremento dei titoli anticorpali è stato osservato a seguito della somministrazione di una seconda dose (incremento GMT da 5 a 26 volte)

Nei soggetti di età superiore a 13 anni il tasso di sieroconversione è risultato pari all'85% dopo la somministrazione della prima dose, e del 100% dopo la seconda dose. Il 77-86% dei soggetti erano ancora sieropositivi a distanza di due anni dalla vaccinazione.

Efficacia nei bambini

Negli studi clinici la maggior parte dei soggetti vaccinati che era stata successivamente esposta alla possibile infezione da virus selvaggio sono risultati essere o completamente protetti dalla forma clinica di varicella o hanno sviluppato una forma lieve di malattia (basso numero di vescicole, assenza di febbre).

In uno studio specificamente disegnato per valutare l'efficacia vaccinale, 513 bambini di età compresa tra 12 e 30 mesi sono stati seguiti per un periodo di follow-up pari a 29,3 mesi.

L'efficacia protettiva del vaccino nei confronti di qualunque forma clinica di varicella (almeno 1 vescicola o papula) confermata sierologicamente è risultata essere pari all'88%, mentre l'efficacia verso forme più gravi (almeno 30 vescicole) è risultata essere pari al 100%.

La coorte in studio è stata seguita per un ulteriore periodo di osservazione che è arrivato fino a circa 4 anni dopo la vaccinazione. L'efficacia protettiva del vaccino nei 4 anni di osservazione nei confronti dei casi sierologicamente confermati di varicella di qualsiasi gravità è risultata essere pari al 77% (IC95% 63%-86%).

Sono stati inoltre valutati dati di efficacia vaccinale in condizioni normali di utilizzo sul campo in bambini a partire dai 12 mesi di età. I dati disponibili per l'analisi provengono da un totale di 161.602 bambini di cui 26.340 vaccinati e 135.262 non vaccinati. La stima dell'efficacia vaccinale, calcolata in anni-persona, è risultata pari al 92% (follow up mediano 31 mesi).

Efficacia negli adulti

L'efficacia vaccinale negli adulti è stata valutata tramite uno studio controllato con placebo nel quale due dosi di vaccino erano state somministrate ad un intervallo tra le dosi di 2 mesi. I soggetti vaccinati (137 giovani adulti) sono stati seguiti per un periodo medio di 18 mesi. Una stima conservativa dell'efficacia protettiva del vaccino nei confronti dei casi clinici di varicella di qualsiasi gravità è risultata pari al 75,9% (IC95% 43,8%-89,7%): degli 11 soggetti vaccinati nei quali è comparsa la malattia in forma clinica, solo 2 hanno avuto più di 200 vescicole in confronto al 57% nei soggetti non vaccinati.

In tutti gli studi di efficacia i soggetti che hanno risposto alla vaccinazione e che hanno poi sviluppato una forma clinica di malattia hanno avuto meno lesioni rispetto ai soggetti non vaccinati, dimostrando così un'attenuazione dell'infezione da varicella nei soggetti non completamente protetti.

Non esistono dati sulla efficacia preventiva nei confronti dell'herpes zoster.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici di sicurezza non rivelano un rischio particolare per gli esseri umani sulla base dei test di sicurezza generale condotti sugli animali.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Amminoacidi, albumina umana, lattosio, neomicina solfato, sorbitolo, mannitolo; acqua per preparazioni iniettabili contenuta nella siringa preriempita.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

2 anni, a confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il vaccino liofilizzato deve essere conservato in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C e al riparo dalla luce. Il solvente invece può essere conservato sia in frigorifero che a temperatura ambiente. Il vaccino liofilizzato non è alterato dal congelamento. E' necessario trasportare il prodotto in condizioni di refrigerazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro tipo I incolore contenente una pastiglia di colore rosa pallido.

Siringa monouso preriempita in vetro neutro tipo I, conforme alla Farmacopea Europea contenente il solvente.

Confezione da 1 flacone contenente 1 pastiglia di vaccino liofilizzato con siringa monouso preriempita di acqua per preparazioni iniettabili (0,5 ml).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ricostituito con il solvente. La pastiglia deve essere completamente dissolta nel solvente. Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere iniettato immediatamente.

Si deve iniettare l'intero contenuto del flacone.

In seguito a minime variazioni di pH, il colore della soluzione ricostituita può variare da rosa a rosso.

Il vaccino, prima della somministrazione, va ispezionato visivamente per rilevare la presenza di eventuali particelle estranee e/o una variazione dell'aspetto fisico, nel qual caso deve essere scartato.

E' opportuno che per ogni tipo di connessione venga utilizzato l'ago corrispondente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Biologicals S.A. -Rue de l'Institut 89 - Rixensart (Belgio)

Rappresentante legale e di vendita: GlaxoSmithKline S.p.A.– Via A. Fleming, 2 - Verona

8. Numero dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo: 1 flacone contenente 1 pastiglia di vaccino liofilizzato + una siringa preriempita di solvente
A.I.C.: 028427019

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

31.10.1994 / 15.11.2004.

10. Data di revisione del testo

Aprile 2009