

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VARILRIX – Vaccino contro la varicella vivo attenuato ceppo OKA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus della varicella<sup>1</sup> ceppo OKA (vivo, attenuato) non meno di 2000 PFU<sup>2</sup>

per dose da 0,5 ml (1 dose).

<sup>1</sup> coltivato in cellule diploidi umane (MRC-5)

2 unità formanti placca (Plaque Forming Units)

Questo vaccino è conforme a quanto richiesto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità per le sostanze biologiche e per i vaccini contro la varicella.

Questo vaccino contiene quantità in tracce di neomicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di un colore che varia dal crema al giallastro o rosa chiaro, il solvente è chiaro ed incolore.

### 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 nella regione deltoidea o nella regione antero-laterale della coscia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6 'Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione'

Non iniettare per via endovenosa o intradermica.

#### **4.3 Controindicazioni**

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad esempio immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ <25%, in bambini di età compresa tra i 12-35 mesi: CD4+ <20%, in bambini di età compresa tra i 36-59 mesi: CD4+ <15% (vedere paragrafo 4.4).

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 ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alla neomicina (che può essere presente come tracce residue, vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

Una anamnesi di dermatite da contatto alla neomicina non costituisce controindicazione.

VARILRIX è controindicato in soggetti che hanno manifestato segni di ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccino contro la varicella.

Gravidanza. Inoltre la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento appropriato e un controllo medico devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

Come per altri vaccini, vi è la possibilità che si verifichino reazioni di ipersensibilità, non solo verso il principio attivo, ma anche verso gli eccipienti e i residui presenti in tracce nel vaccino (neomicina) (vedere paragrafi 2, 4.3 e 6.1).

Bisogna lasciar evaporare dalla pelle l'alcool e gli altri agenti disinfettanti prima di effettuare l'iniezione del vaccino in quanto questi possono inattivare il virus.

Il virus del vaccino è velocemente inattivato a temperatura ambiente; VARILRIX deve quindi essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione.

Come con qualsiasi altro vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere suscitata in tutti i vaccinati.

Come per altri vaccini contro la varicella, casi di malattia da varicella si sono manifestati in persone che hanno ricevuto precedentemente Varilrix. Questi casi di varicella (noti come casi breakthrough) sono solitamente di lieve entità.

È stata dimostrata raramente la trasmissione del virus vaccinico Oka a persone sieronegative venute a contatto con persone vaccinate che presentano una eruzione cutanea. Tuttavia non si può escludere la trasmissione del virus vaccinico Oka da una persona vaccinata che non ha sviluppato una eruzione cutanea a contatti sieronegativi.

#### Pazienti immunocompromessi

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (ad es. pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica, e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti; pertanto, alcuni di questi pazienti possono dunque contrarre la varicella in caso di contatto, nonostante un'appropriate somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i sintomi della varicella.

Esistono pochi report relativi a casi di varicella disseminata con coinvolgimento di organi interni in seguito alla vaccinazione con il vaccino della varicella ceppo Oka, soprattutto in soggetti immunocompromessi.

La terapia immunosoppressiva deve essere interrotta almeno una settimana prima e una settimana dopo la vaccinazione.

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  $1200/\text{mm}^3$ . È 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 fitoemoagglutinina. 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, mucoviscidosi 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.

VARILRIX è solo per uso sottocutaneo; non somministrare 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.

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.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Se deve essere eseguito il test della tuberculina questo deve essere effettuato prima o contemporaneamente alla vaccinazione, poiché è stato riportato che i vaccini virali vivi possono causare una depressione temporanea della sensibilità cutanea alla tuberculina. Poiché questa anergia può durare fino a un massimo di 6 settimane, il test della tuberculina non deve essere effettuato entro tale periodo dopo la vaccinazione per evitare risultati falsi negativi.

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.

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

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.

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.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Fertilità

Dati non disponibili.

##### Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con Varilrix.

Tuttavia, non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della somministrazione di vaccini per la varicella a donne in gravidanza.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

##### Allattamento

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 macchinari.

#### 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.

Gli effetti indesiderati sono di seguito elencati secondo la seguente frequenza: Molto comune ( $\geq 1/10$ );

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );

Molto raro ( $< 1/10.000$ );

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	Non comuni	infezioni delle alte vie respiratorie, faringite
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Non comuni	linfadenopatia
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Non	irritabilità

	comuni	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	<u>Non comuni</u>	<u>cefalea, sonnolenza</u>
<u>Patologie dell'occhio</u>	Rari	congiuntivite
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	Non comuni	tosse, rinite
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Non comuni	nausea, vomito
	Rari	dolore addominale, diarrea
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Comuni	eruzione cutanea
	Non comuni	eruzione cutanea simile a varicella, prurito
	Rari	orticaria
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Non comuni	artralgia, mialgia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	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 $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ), affaticamento, malessere.

\*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 in bambini al di sotto dei 13 anni di età.

E' stata osservata una tendenza ad una maggiore incidenza di dolore, rossore e gonfiore dopo la seconda dose rispetto alla prima somministrazione.

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**

Gli eventi riportati di seguito sono stati segnalati in rare occasioni dopo la commercializzazione di Varilrix; poiché tali eventi sono stati segnalati spontaneamente su una popolazione di dimensione non nota, non è possibile stimare la loro frequenza.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	<u>Non nota</u>	herpes zoster
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	<u>Non nota</u>	<u>trombocitopenia</u>
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	<u>Non nota</u>	Ipersensibilità, reazioni anafilattiche
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	<u>Non nota</u>	Encefalite, attacco cerebrovascolare, cerebellite, sintomi simili alla cerebellite (inclusi disturbi transitori dell'andatura e atassia transitoria), convulsioni
<u>Patologie vascolari</u>	<u>Non nota</u>	vasculiti (inclusa porpora di Henoch Schonlein e sindrome di Kawasaki)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	<u>Non nota</u>	eritema multiforme

I seguenti ulteriori eventi avversi sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contro la varicella:

Meningite asettica

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **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: Vaccino per Varicella zoster, codice ATC: J07BK01

#### **Efficacia**

L'efficacia dei vaccini per la varicella di GlaxoSmithKline (GSK) contenenti il ceppo Oka/RIT (Varilrix e Priorix Tetra) nella prevenzione della malattia da varicella confermata mediante Polymerase Chain Reaction - PCR o esposizione ad un caso di varicella, è stata

valutata in un ampio studio clinico, nel quale bambini di età dai 12 ai 22 mesi hanno ricevuto una dose di Varilrix oppure due dosi del vaccino combinato morbillo, parotite, rosolia e varicella (Priorix tetra ), oppure due dosi di vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia (Priorix) come controllo attivo. Nella tabella seguente sono presentati i dati di efficacia del vaccino verso la malattia da varicella confermata epidemiologicamente o mediante PCR di qualsiasi gravità e verso la malattia da varicella confermata di grado moderato o grave, in un periodo di follow-up primario di 2 anni (durata media 3,2 anni) e in un periodo di follow-up esteso di 6 anni (durata media 6,4 anni).

<b>Gruppo</b>	<b>Tempo</b>	<b>Efficacia contro la malattia da varicella confermata di qualsiasi gravità</b>	<b>Efficacia contro la malattia da varicella confermata di grado moderato o grave</b>
<b>Varilrix (1 dose)</b> N = 2.487	<b>Anno 2</b> n=2.263	65,4 % (97,5% IC: 57,2;72,1)	90,7% (97,5% IC: 85,9;93,9)
	<b>Anno 6<sup>(1)</sup></b> (N= 2266)	67,0% (95% IC: 61,8;71,4)	90,3% (95% IC: 86,9;92,8)
<b>Vaccino combinato morbillo, parotite, rosolia e varicella (Oka/RIT) (2 dosi)</b> N = 2.489	<b>Anno 2</b> n=2.279	94,9% (97,5% IC: 92,4;96,6)	99,5% (97,5% IC: 97,5;99,9)
	<b>Anno 6<sup>(1)</sup></b> (N= 2279)	95,0% (95% IC: 93,6;96,2)	99,0% (95% IC: 97,7;99,6)

N = numero di soggetti arruolati e vaccinati

(1) analisi descrittiva

n=numero di soggetti con risultati disponibili (coorte di efficacia ATP)

In un studio condotto in Finlandia progettato specificatamente per valutare l'efficacia vaccinale di una dose di Varilrix, 493 bambini dai 10 ai 30 mesi d'età sono stati monitorati per un periodo di circa 2,5 anni dopo la vaccinazione. L'efficacia protettiva era del 100% contro i casi clinici comuni o gravi di varicella ( $\geq 30$  vescicole) e dell'88% (IC 95%: 72-96%) contro qualsiasi caso confermato sierologicamente di varicella (almeno 1 vescicola o papula).

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**

Non esiste una soglia stabilita per la protezione contro la varicella; tuttavia 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 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.

In uno studio clinico nel quale bambini di età dai 12 ai 22 mesi avevano ricevuto due dosi di vaccino combinato morbillo, parotite, rosolia e varicella (Oka/Rit) e una dose di Varilrix, i tassi di sieropositività per gli anticorpi antivirale varicella zoster, in termini di soggetti con una concentrazione anticorpale uguale o superiore a un parametro soglia definito, osservati dopo periodi di follow up di 2 e 6 anni, sono presentati nella seguente tabella:

Gruppo	Tempo	n	ELISA ≥25 mUI/ml	n	ELISA ≥50 mUI/ml	GMC
<b>Varilrix (1 dose) N = 2.487</b>	<b>Anno 2 (N=1322)</b>	1218	92.1% (95% IC: 90,5;93,5)	1006	76.1% (95% IC: 73.7 ;78,4)	149.2 (95% IC: 136.7 ;162.9)
	<b>Anno 6<sup>(1)</sup> (N= 1022)</b>	987	96.6% (95% IC: 95,3;97,6)	916	89,6% (95% IC: 87,6;91,4)	418,3 (95% IC: 380,5 ;459,7)
<b>Vaccino combinato morbillo, parotite, rosolia e varicella (Oka/RIT) (2 dosi) N = 2.489</b>	<b>Anno 2 (N= 1390)</b>	1384	99.6 % (95% IC: 99.1; 99.8)	1340	96.4% (95% IC: 95.3 97.3)	419.0 (95% IC: 392.8 447.0)
	<b>Anno 6<sup>(1)</sup> (N= 1291)</b>	1288	99.8% (95% IC: 99.3 100)	1267	98.1% (95% IC: 97.2 98.8)	681.2 (95% IC: 636.2 729.4)

N = numero di soggetti con risultati disponibili

GMC: Media geometrica anticorpale calcolata su tutti i soggetti

ELISA= saggio immuno-assorbente legato ad un enzima (enzyme-linked immuno-sorbent assay)

n/% = numero/percentuale di soggetti con concentrazione uguale o superiore ad un valore specificato

### **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**

*Polvere:*

Amminoacidi

Albumina umana

Lattosio

Sorbitolo

Mannitolo

Per informazioni riguardanti i componenti residui presenti in tracce, vedere i paragrafi 2, 4.3 e 4.4.

*Solvente:*

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni, a confezionamento integro, correttamente conservato.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare il vaccino liofilizzato in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nella confezione originale per tenerlo 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.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica)

0,5 ml di solvente in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica)

Confezione da 1 flaconcino contenente la polvere di vaccino liofilizzato con siringa preriempita di solvente con o senza aghi.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

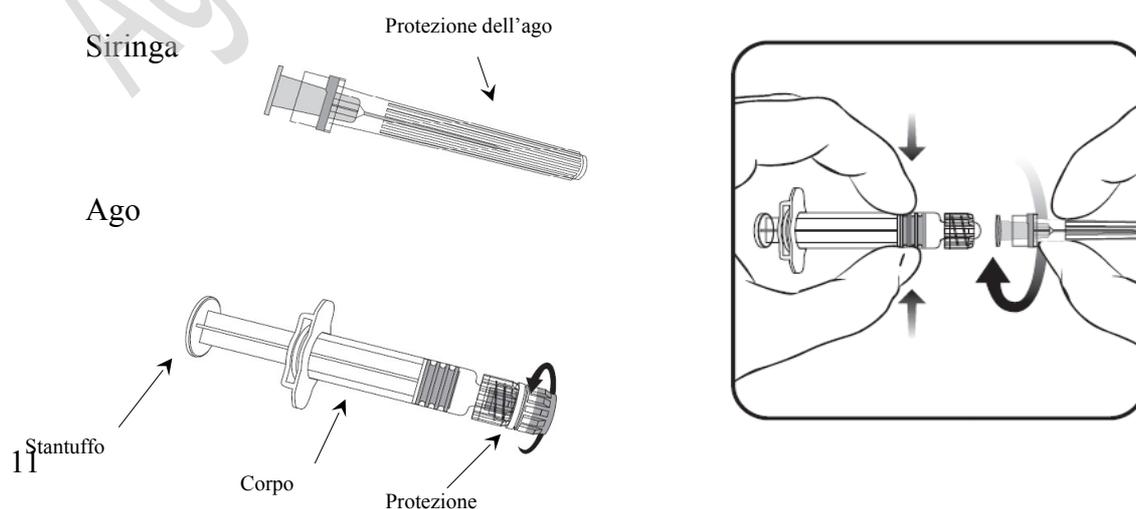
In seguito a minime variazioni di pH, il colore della soluzione ricostituita può variare da pesca chiaro a rosato.

Il solvente ed il vaccino ricostituito, prima della somministrazione, devono essere ispezionati visivamente per rilevare la presenza di eventuali particelle estranee e/o una variazione dell'aspetto fisico, nel qual caso deve essere scartato.

Varilrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente fornito al flaconcino che contiene la polvere.

Per inserire l'ago nella siringa, si faccia riferimento al disegno sotto riportato. Tuttavia, la siringa fornita con Varilrix può essere leggermente diversa (senza filettatura) rispetto alla siringa descritta nel disegno.

In questo caso, l'ago deve essere inserito senza avvitaamento.



1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.

Aggiungere il solvente alla polvere. Dopo aver aggiunto il solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere risulti completamente disciolta nel solvente. Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere iniettato immediatamente. Per somministrare il vaccino deve essere utilizzato un nuovo ago. Si deve iniettare l'intero contenuto del flacone.

Il virus del vaccino è velocemente inattivato a temperatura ambiente; VARILRIX deve quindi essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione.

Bisogna lasciar evaporare dalla pelle l'alcool e gli altri agenti disinfettanti prima di effettuare l'iniezione del vaccino in quanto questi possono inattivare il virus.

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 (Italia)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO VARILRIX:**

AIC n° 028427019 – “Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo” 1 flacone di polvere (1 dose) + 1 siringa preriempita di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati  
AIC n° 028427021 – “Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso sottocutaneo” 1 flacone di polvere (1 dose) + 1 siringa preriempita di solvente da 0,5 ml senza ago

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 31.10.1994 / 11.2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

000231\_028427\_RCP  
000231\_028427\_RCP

Agenzia Italiana del Farmaco