

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VARIVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile

[Vaccino della varicella (vivo)]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus della varicella** ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato) ≥ 1.350 UFP***

** Prodotto in cellule diploidi umane (MRC-5)

***UFP = Unità formanti placca

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

Eccipienti:

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Polvere da bianca ad avorio e solvente liquido trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VARIVAX è indicato per la vaccinazione contro la varicella in soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi.

VARIVAX può anche essere somministrato ai soggetti suscettibili che sono stati esposti alla varicella. La vaccinazione entro 3 giorni dall'esposizione può prevenire un'infezione clinicamente evidente o modificare il corso dell'infezione. Inoltre, dati limitati indicano che la vaccinazione fino a 5 giorni dopo l'esposizione alla varicella può modificare il corso dell'infezione (vedere paragrafo 5.1).

VARIVAX va utilizzato sulla base di raccomandazioni ufficiali applicabili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età inferiore a 12 mesi

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

Soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

Soggetti di età pari o superiore a 12 mesi devono ricevere due dosi di VARIVAX per assicurare una protezione ottimale contro la varicella (vedere paragrafo 5.1). Almeno un mese deve intercorrere tra la prima e la seconda dose di VARIVAX. Negli studi clinici sono stati utilizzati intervalli tra le dosi compresi tra 1 mese e sei anni (vedere paragrafo 5.1). Il tempo per la somministrazione di una seconda dose può variare in base alle raccomandazioni ufficiali applicabili localmente.

Nota: le raccomandazioni ufficiali applicabili possono variare in merito alla necessità di una o due dosi e all'intervallo compreso tra le dosi di vaccini contenenti la varicella.

Soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni con infezione asintomatica da HIV [classe CDC 1] con percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ $\geq 25\%$ devono ricevere due dosi da 0,5 ml somministrate a distanza di 12 settimane l'una dall'altra.

Soggetti di età superiore a 13 anni

Soggetti di età pari o superiore a 13 anni devono ricevere due dosi da 0,5 ml somministrate a distanza di 4-8 settimane l'una dall'altra. Se l'intervallo tra le dosi supera le 8 settimane, la seconda dose deve essere somministrata appena possibile. Alcuni soggetti possono non risultare protetti fino a che non viene somministrata la seconda dose.

Sono disponibili dati sull'efficacia protettiva fino a 9 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, la necessità di una dose di richiamo non è stata finora stabilita.

Se VARIVAX deve essere somministrato a soggetti sieronegativi prima di un periodo programmato o possibile nel futuro di immunosoppressione (come chi è in attesa di trapianto d'organo o in remissione da una malattia maligna), lo schema vaccinale deve tenere in considerazione l'intervallo trascorso dopo la seconda dose prima della massima protezione attesa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Anziani

Non vi sono dati sull'efficacia protettiva o sulla risposta immune a VARIVAX in persone sieronegative di età superiore ai 65 anni.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC).

I siti di iniezione preferiti sono la regione antero-laterale della coscia nei bambini piccoli e la regione deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti affetti da trombocitopenia o qualsiasi altro disturbo della coagulazione.

NON INIETTARE IL VACCINO PER VIA ENDOVASCOLARE.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale: vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

- Anamnesi di ipersensibilità a qualsiasi vaccino della varicella, ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla gelatina o neomicina (che possono essere presenti come tracce residue, vedere paragrafi 4.4 e 6.1).
- Soggetti con discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo, o altre neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico.
- Soggetti in terapia immunosoppressiva (comprese dosi elevate di corticosteroidi).
- Soggetti affetti da immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), compresa ipogammaglobulinemia e soggetti con AIDS o infezione HIV sintomatica o di classe CDC 2 o più alta, oppure con percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ < 25% (vedere paragrafo 4.4).
- Soggetti con anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del soggetto da vaccinare.
- Tubercolosi attiva non trattata.
- Qualunque malattia con febbre >38,5°C; comunque, una febbre con temperatura più bassa non rappresenta di per sé una controindicazione alla vaccinazione.
- Gravidanza (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento e una supervisione medica devono sempre essere prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica a seguito della 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, che includono: gelatina idrolizzata e neomicina (vedere paragrafi 2 e 6.1).

Come per altri vaccini, VARIVAX non protegge completamente tutti i soggetti dalla varicella naturalmente acquisita. Studi clinici hanno solo accertato l'efficacia a partire da 6 settimane dopo la somministrazione di una singola dose in soggetti sani fino a 12 anni di età, o da 6 settimane dopo la somministrazione della seconda dose in soggetti di età superiore (vedere paragrafo 5.1).

I dati relativi alla sicurezza e all'efficacia del vaccino nei soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi, con infezione da HIV con o senza evidenza di immunodepressione sono limitati. Comunque VARIVAX può essere somministrato nei soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni con infezione asintomatica da HIV [classe CDC 1] con percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ ≥ 25% (vedere paragrafo 4.3).

Coloro che ricevono il vaccino devono evitare l'uso di salicilati per le 6 settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza ed allattamento

Prima della vaccinazione di donne in età fertile deve essere esclusa la gravidanza, ed un contraccettivo efficace deve essere utilizzato nei 3 mesi successivi alla vaccinazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Inoltre, VARIVAX non è generalmente raccomandato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

Trasmissione

Raramente può verificarsi la trasmissione del virus vaccinale da vaccinati sani che sviluppino o non sviluppino un rash tipo varicella a soggetti sani suscettibili, donne in gravidanza ed immunosoppressi con cui sono venuti in contatto (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, coloro che ricevono il vaccino devono cercare di evitare, per quanto possibile, di venire a stretto contatto con soggetti suscettibili ad alto rischio fino a 6 settimane dopo la vaccinazione.

Quando il contatto con soggetti ad alto rischio è inevitabile, prima di procedere alla vaccinazione, deve essere accuratamente valutato il rischio potenziale di trasmissione del virus vaccinale rispetto al rischio di contrarre e trasmettere il virus selvaggio della varicella (vedere paragrafo 4.8).

I soggetti suscettibili ad alto rischio comprendono:

- soggetti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3);
- donne in gravidanza senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio;
- neonati da madri senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

VARIVAX non deve essere miscelato nella stessa siringa con nessun altro vaccino o con altre specialità medicinali. Altri vaccini iniettabili oppure altre specialità medicinali devono essere somministrati separatamente in un diverso sito di iniezione.

Somministrazione concomitante con altri vaccini

VARIVAX è stato somministrato nei bambini in concomitanza, ma in siti diversi di iniezione, con il vaccino combinato del morbillo, parotite e rosolia o con il vaccino coniugato dell'*Haemophilus influenzae* tipo b, con il vaccino dell'epatite B, il vaccino difterite/tetano/pertosse a cellule intere e con il vaccino antipolio orale. Non c'è stata evidenza di una differenza clinica rilevante nella risposta immunitaria a nessuno degli antigeni quando co-somministrati con VARIVAX. Nel caso in cui il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) non venga somministrato contemporaneamente con il vaccino virale vivo del morbillo, rosolia e parotite, le due vaccinazioni a base di vaccini virali vivi dovranno essere distanziate di un mese l'una dall'altra.

Non è stata valutata la somministrazione concomitante di VARIVAX con i vaccini tetravalenti, pentavalenti o esavalenti (a base di difterite, tetano e pertosse acellulare [DtaP]).

La vaccinazione deve essere posticipata di almeno 5 mesi dopo trasfusioni di plasma o sangue, o somministrazione di immunoglobuline umane normali o immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster (VZIG).

La somministrazione di prodotti derivati dal sangue contenenti gli anticorpi del virus della varicella zoster, incluse VZIG o altri preparati a base di immunoglobuline, entro un mese dalla somministrazione di una dose di VARIVAX, può ridurre la risposta immunitaria al vaccino e quindi ridurre la sua efficacia protettiva. Pertanto, la somministrazione di uno qualunque di questi prodotti deve essere evitata nel mese successivo alla somministrazione di una dose di VARIVAX, a meno che ciò non venga considerato essenziale.

Poiché la sindrome di Reye è stata segnalata in seguito all'uso di salicilati durante un'infezione naturale da varicella, coloro che ricevono il vaccino devono evitare l'uso di salicilati per le 6 settimane successive alla vaccinazione con VARIVAX (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con VARIVAX. VARIVAX non è stato valutato rispetto ad una potenziale riduzione della fertilità.

Gravidanza

Non sono stati condotti studi con il vaccino su donne in gravidanza. Non è noto se il vaccino può causare danni al feto quando somministrato ad una donna in stato di gravidanza o interferire sulle capacità riproduttive. Tuttavia, è noto che l'infezione naturale da varicella causa danni al feto ed è associata con un rischio aumentato di herpes zoster nel primo anno di vita e di varicella in forma grave nei neonati. **Pertanto, VARIVAX non deve essere somministrato a donne in gravidanza** (vedere paragrafo 4.3). Prima della vaccinazione di donne in età fertile, la gravidanza deve essere esclusa ed un contraccettivo efficace deve essere utilizzato durante i 3 mesi successivi alla vaccinazione.

Allattamento

A causa del rischio teorico di trasmissione del ceppo virale del vaccino dalla madre al lattante, VARIVAX non è generalmente raccomandato per le madri che allattano (vedere anche paragrafo 4.4). La vaccinazione di donne esposte con anamnesi negativa di varicella o che sappiano di essere sieronegative alla varicella, deve essere valutata su base individuale.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sintesi del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici, il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck), nella formulazione congelata e nella formulazione stabile a temperatura refrigerata, è stato somministrato a circa 17.000 soggetti sani di età pari o superiore a 12 mesi; questi soggetti sono poi stati monitorati sino a 42 giorni dopo ciascuna dose. Non si è verificato un

aumento del rischio di eventi avversi a seguito dell'utilizzo di VARIVAX in soggetti sieropositivi. Il profilo di sicurezza del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) nella formulazione stabile a temperatura refrigerata, era generalmente simile al profilo di sicurezza osservato per le formulazioni precedenti del vaccino.

In uno studio in doppio-cieco controllato verso placebo su 956 soggetti sani con età compresa tra 12 mesi e 14 anni, di cui 914 erano sierologicamente suscettibili alla varicella, i soli effetti indesiderati riportati con una significativa maggiore frequenza in coloro che avevano ricevuto il vaccino rispetto a coloro che avevano ricevuto il placebo, sono stati: dolore (26,7% contro 18,1%), arrossamento nella sede di iniezione (5,7% contro 2,4%) e rash tipo varicella in aree diverse dal sito di iniezione (2,2% contro 0,2%).

In uno studio clinico, 752 bambini hanno ricevuto VARIVAX, per via intramuscolare o per via sottocutanea. Il profilo generale di sicurezza delle due vie di somministrazione è risultato comparabile, sebbene le reazioni al sito di iniezione siano state meno frequenti nel gruppo IM (20,9%) rispetto al gruppo SC (34,3%).

In uno studio clinico post-marketing con il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck), condotto su circa 86.000 bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni e su 3.600 individui di età pari o superiore a 13 anni, per valutare la sicurezza del prodotto a breve termine (i soggetti vaccinati sono stati monitorati a 30 o 60 giorni dalla vaccinazione), non sono stati riportati eventi avversi gravi correlati al vaccino.

b. Sintesi tabulare degli eventi avversi

Studi clinici

Negli studi clinici nei quali la causalità è stata accertata (5.185 soggetti), sono stati riportati i seguenti eventi avversi in relazione temporale con la vaccinazione:

Gli eventi avversi sono stati classificati in ordine di frequenza, utilizzando la seguente convenzione:

Eventi molto comuni ($\geq 1/10$), Eventi comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Eventi non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Eventi rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni (1 dose)

Eventi Avversi	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Linfoadenopatia, Linfoadeniti, Trombocitopenia	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea, sonnolenza	Non comune
Apatia, nervosismo, agitazione, ipersonnia, anomalie del sogno, sbalzi emotivi, disturbi della deambulazione, convulsioni febbrili, tremore	Raro
Patologie dell'occhio	
Congiuntiviti	Non comune
Congiuntiviti acute, lacrimazione, edema della palpebra, irritazione	Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Otalgia	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse, congestione nasale, congestione respiratoria, rinorrea	Non comune
Sinusite, starnuti, congestione polmonare, epistassi, rinite, respiro ansimante, bronchiti, infezioni respiratorie, polmonite	Raro

Disordini del metabolismo e della nutrizione	
Anoressia	Non comune
Infezioni ed infestazioni	
Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
Influenza, gastroenteriti, otite, otite media, faringiti, varicella, esantema virale, infezione virale	Non comune
Infezione, candidosi, malattia simil-influenzale, reazione simile a quella da morso/puntura non-velenosa	Raro
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, vomito	Non comune
Dolore addominale, nausea, flatulenza, ematochezia, ulcera del cavo orale	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Rash, rash tipo morbillo/rosolia, rash tipo varicella (mediana complessiva delle lesioni pari a 5)	Comune
Dermatiti da contatto, rash da pannolino, eritema, miliaria rubra, prurito, orticaria	Non comune
Vampate, vescicole, dermatite atopica, eczema, acne, herpes simplex, rash tipo orticaria, contusione, dermatite, eruzione da farmaco, impetigine, infezione della pelle, morbillo, scottatura	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Dolori muscoloscheletrici, mialgia, dolore dell'anca, della gamba o del collo, rigidità	Raro
Patologie vascolari	
Travaso sanguigno	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Febbre	Molto comune
Eritema al sito di iniezione, rash, dolore/dolorabilità/irritazione, gonfiore e rash tipo varicella (mediana delle lesioni al sito di iniezione pari a 2)	Comune
Astenia/affaticamento, ecchimosi nel sito di iniezione, ematoma, indurimento, rash, malessere	Non comune
Eczema nel sito di iniezione, gonfiore, calore, rash tipo orticaria, depigmentazione, infiammazione, rigidità, trauma, pelle secca/scropolata, edema/gonfiore, dolore/dolorabilità/irritazione, sensazione di calore, calore al tatto, emorragia al sito di iniezione, anormalità delle labbra	Raro
Disturbi psichiatrici	
Irritabilità	Comune
Pianto, insonnia, disturbi del sonno	Non comune

Soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni (2 dosi ricevute a distanza pari o superiore a 3 mesi)

I seguenti eventi avversi gravi, associati temporalmente con la vaccinazione, sono stati segnalati in soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni che avevano ricevuto il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck): diarrea, convulsioni febbrili, febbre, artrite post-infettiva, vomito.

I tassi di eventi clinici avversi di tipo sistemico osservati dopo la seconda dose di VARIVAX sono stati generalmente simili, o più bassi, di quelli osservati dopo la prima dose. I tassi di reazione al sito di iniezione (soprattutto eritema e gonfiore) sono stati più elevati dopo una seconda dose (vedere paragrafo 5.1 per la descrizione dello studio).

Soggetti sani di età pari o superiore a 13 anni (la maggioranza dei quali aveva ricevuto 2 dosi a distanza di 4–8 settimane l'una dall'altra)

Nei soggetti di età pari o superiore a 13 anni un nesso di causalità non è stato valutato, con l'eccezione degli eventi avversi gravi.

Tuttavia, nel corso degli studi clinici (condotti su 1.648 individui), i seguenti eventi sono stati associati temporalmente con la vaccinazione:

Eventi Avversi	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Rash tipo varicella (mediana generalizzata delle lesioni pari a 5)	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Febbre $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (misurazione orale), eritema al sito di iniezione, irritazione e gonfiore	Molto comune
Rash al sito di iniezione, prurito e rash tipo varicella (mediana delle lesioni al sito di iniezione pari a 2)	Comune
Ecchimosi nel sito di iniezione, ematoma, indurimento, intorpidimento e calore	Non comune
Pesantezza, iperpigmentazione, rigidità	Raro

Sorveglianza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati riportati spontaneamente in relazione temporale all'utilizzo di VARIVAX durante l'esperienza post-marketing a livello mondiale:

Eventi Avversi⁺
Patologie del sistema emolinfopoietico
Anemia aplastica, trombocitopenia (compresa porpora trombocitopenica idiopatica - ITP), linfadenopatia
Patologie del sistema nervoso
Crisi cerebrovascolari; convulsioni febbrili e non febbrili, sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa, paralisi di Bell, atassia*, vertigini/stordimento, parestesia, meningite asettica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Polmoniti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, porpora di Schönlein-Henoch, infezioni batteriche secondarie della pelle e dei tessuti molli, comprese impetigine e celluliti
Infezioni ed infestazioni
Encefaliti*, faringiti, polmonite*, herpes zoster* [‡]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Irritabilità
Disordini del sistema immunitario
Anafilassi (incluso shock anafilattico) e fenomeni correlati come edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico, anafilassi in soggetti con o senza anamnesi allergica

⁺ Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile fare una stima attendibile in merito alla loro frequenza o

stabilire una relazione causale con l'esposizione al vaccino. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi viene classificata come "non nota".

* Questi selezionati eventi avversi riportati a seguito della somministrazione del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) sono stati osservati anche a seguito dell'infezione con il virus selvaggio della varicella. Dagli studi di sorveglianza attiva post-marketing o dai report di studi di sorveglianza passiva post-marketing, non risultano indicazioni circa un aumentato rischio di questi eventi avversi successivi alla vaccinazione, rispetto alla malattia contratta con il virus selvaggio naturale (vedere paragrafo 5.1 e *Studi clinici post-marketing*).

‡ Vedere sezione c.

Rash successivi alla vaccinazione nei quali è stato isolato il ceppo Oka/Merck sono stati generalmente di lieve entità (vedere paragrafo 5.1).

c. Descrizione degli eventi avversi selezionati

Casi di herpes zoster in studi clinici

12 casi di herpes zoster sono stati riportati in studi clinici condotti su 9.543 soggetti vaccinati di età compresa tra 12 mesi e 12 anni con un follow-up eseguito su 84.414 persone - anno. Ciò corrisponde ad una incidenza calcolata di almeno 14 casi su 100.000 persone - anno, rispetto a 77 casi su 100.000 persone -anno che avevano contratto infezione naturale da varicella. In 1.652 soggetti vaccinati di età pari o superiore a 13 anni, sono stati riportati 2 casi di herpes zoster. Tutti i 14 casi riportati, sono risultati di lieve entità e senza sequele. L'efficacia a lungo termine del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) sull'incidenza di herpes zoster, particolarmente in quei soggetti vaccinati esposti al virus naturale della varicella, non è al momento nota.

In un altro studio clinico effettuato in individui di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, sono stati riportati 2 casi di herpes zoster nel gruppo che aveva ricevuto una dose di vaccino e nessun caso è stato riportato nel gruppo che aveva ricevuto 2 dosi. I soggetti sono stati seguiti per 10 anni dopo la vaccinazione.

Trasmissione

Sulla base di rapporti di casi isolati segnalati durante la sorveglianza post-marketing, il virus vaccinale può essere raramente trasmesso per contatto con soggetti vaccinati che sviluppino o non sviluppino un rash tipo varicella a seguito della vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) con altri vaccini pediatrici

Quando il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) è stato somministrato in concomitanza con il vaccino contro morbillo, rosolia e parotite (M-M-R II) nei soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi, è stata riportata febbre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$; valore equivalente quando la febbre è stata misurata per via orale nei giorni compresi tra il giorno 0 ed il 42esimo dalla vaccinazione) con una percentuale compresa tra il 26 ed il 40% (vedere anche paragrafo 4.5).

d. Altre categorie speciali

Anziani

L'esperienza acquisita nel corso degli studi clinici non ha identificato differenze tra il profilo di sicurezza osservato negli anziani (soggetti di età pari o superiore a 65 anni) e quello osservato nei soggetti più giovani.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione accidentale di una dose superiore a quella raccomandata di vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) (somministrazione di un dosaggio maggiore rispetto a quello raccomandato, più di una iniezione effettuata, oppure intervallo di tempo tra le somministrazioni più breve di quello raccomandato). Le seguenti reazioni avverse sono riportate a seguito di una delle eventualità sopra riportate: arrossamento, irritazione, infiammazione al sito di iniezione; irritabilità, disturbi gastrointestinali (per esempio ematemesi, presenza di sangue nelle feci, gastroenteriti con vomito e diarrea); tosse ed infezione virale. Nessuno dei suddetti casi ha avuto sequele a lungo termine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini virali – virus della varicella

Codice ATC: J07BK

Valutazione dell'efficacia clinica

Regime di una dose in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

In una serie di studi clinici combinati effettuati utilizzando precedenti formulazioni del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) a dosi variabili da circa 1.000 a 17.000 UFP, la maggioranza dei soggetti che avevano ricevuto il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) e che sono poi stati esposti al virus selvaggio, sono risultati o completamente protetti dalla varicella, oppure hanno sviluppato una forma più lieve della malattia.

In particolare l'efficacia protettiva del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) a partire da 42 giorni dopo la vaccinazione, è stata valutata in tre modi diversi:

- 1) attraverso uno studio clinico in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 2 anni (N=956; efficacia 95 - 100%; formulazione contenente 17.430 UFP);
- 2) attraverso la valutazione della protezione dalla malattia a seguito della esposizione intrafamiliare nel corso di 7-9 anni di osservazione (N=259; efficacia 81 - 88%; formulazione contenente 1.000-9.000 UFP);
- 3) confrontando i tassi di incidenza di varicella nei vaccinati nel corso di 7-9 anni di osservazione, rispetto ai dati di controlli storici dal 1972 al 1978 (N=5.404; efficacia 83 - 94%; formulazione contenente 1.000-9.000 UFP).

In un gruppo di 9.202 soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, che avevano ricevuto una dose di vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) sono stati osservati 1.149 casi di infezione (contratta dopo più di 6 settimane dalla vaccinazione) in un periodo di follow-up fino a 13 anni. Di questi 1.149 casi, 20 (1,7%) sono stati classificati come gravi (numero di lesioni ≥ 300 , temperatura corporea misurata per via orale $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Il dato sopra riportato,

confrontato con la percentuale del 36% dei casi gravi osservati a seguito dell'infezione da virus selvaggio nel gruppo storico di controllo non vaccinato, corrisponde al 95% di riduzione relativa dei casi gravi osservati nei vaccinati che hanno acquisito l'infezione dopo la vaccinazione.

La profilassi della varicella a seguito della vaccinazione fino a 3 giorni dopo l'esposizione, è stata analizzata in due piccoli studi controllati. Il primo studio ha dimostrato che nessuno dei 17 bambini a seguito di contatto intrafamiliare ha sviluppato la varicella, in confronto a 19 su 19 dei non vaccinati. In un secondo studio sulla profilassi post-esposizione controllato verso placebo, 1 bambino su 10 del gruppo dei vaccinati ha sviluppato la varicella rispetto a 12 su 13 bambini che avevano ricevuto placebo. In uno studio non controllato della vaccinazione dopo l'esposizione in ambiente ospedaliero, 148 pazienti, di cui 35 immunocompromessi, hanno ricevuto 1 dose di vaccino della varicella da 1 a 3 giorni dopo l'esposizione e nessuno ha sviluppato la varicella.

I dati pubblicati circa la prevenzione della varicella dopo 4-5 giorni dall'esposizione, sono limitati. In uno studio in doppio cieco eseguito su 26 soggetti suscettibili fratelli di bambini con varicella attiva è stato somministrato in maniera random il vaccino della varicella o il placebo. Nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino della varicella, 4 bambini su 13 (30,8%) hanno sviluppato la varicella, di cui 3 erano stati vaccinati dopo 4-5 giorni dall'esposizione. In ogni caso, la malattia è stata di lieve entità (1,2 e 50 lesioni). Viceversa, nel gruppo placebo, 12 bambini su 13 (92,3%) hanno sviluppato una tipica varicella (da 60 a 600 lesioni). Quindi la vaccinazione eseguita dopo 4 o 5 giorni dall'esposizione alla varicella, può modificare il corso di un qualsiasi caso secondario di varicella.

Regime di 2 dosi in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

In uno studio di confronto tra la somministrazione di 1 dose (N=1.114) e 2 dosi (N=1.102), a distanza di 3 mesi l'una dall'altra, l'efficacia stimata contro la varicella di qualunque grado di severità nel corso di un periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per una dose e del 98% per le 2 dosi ($p<0,001$). Il tasso cumulativo di varicella nell'arco del periodo di osservazione di 10 anni è stato del 7,5% dopo 1 dose e del 2,2% dopo le 2 dosi. La maggior parte dei casi di varicella riportati nei soggetti che avevano ricevuto 1 o 2 dosi sono stati di lieve entità.

Regime di 2 dosi in soggetti sani di età pari o superiore a 13 anni

L'efficacia protettiva in individui di età pari o superiore a 13 anni vaccinati con due dosi somministrate a distanza di 4 o 8 settimane l'una dall'altra è stata valutata sulla base dell'esposizione intrafamiliare in un arco di tempo di 6-7 anni dalla vaccinazione. L'efficacia clinica stimata è stata approssimativamente dell'80-100%.

Immunogenicità del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck)

Regime di una dose in individui di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni

Studi clinici hanno dimostrato che l'immunogenicità della formulazione stabile a temperatura refrigerata è simile a quella osservata con le precedenti formulazioni, valutate per la loro efficacia.

E' stato dimostrato che un titolo di anticorpi ≥ 5 gpELISA unità/mL (gpELISA è un test molto sensibile non disponibile in commercio) dopo 6 settimane dalla vaccinazione correla approssimativamente con la protezione clinica. Non è noto tuttavia, se un titolo di anticorpi $\geq 0,6$ gpELISA unità/mL correla con una protezione a lungo termine.

Risposta immune di tipo umorale in soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

Una sieroconversione (basata su un titolo limite di anticorpi che generalmente corrisponde ad un valore $\geq 0,6$ gpELISA unità/mL) è stata osservata nel 98% dei 9.610 soggetti suscettibili di età compresa tra 12 mesi e 12 anni che avevano ricevuto dosaggi compresi tra 1.000 e 50.000 UFP. Titoli di anticorpi contro la varicella ≥ 5 gpELISA unità/mL, sono stati indotti approssimativamente nell'83% di questi soggetti.

In soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi, la somministrazione di VARIVAX refrigerato (8.000 UFP per dose o 25.000 UFP per dose) ha indotto livelli di anticorpi contro la varicella ≥ 5 gpELISA unità/mL, a distanza di 6 settimane dalla vaccinazione, nel 93% dei soggetti vaccinati.

Risposta immune di tipo umorale in soggetti di età pari o superiore a 13 anni

Diversi studi clinici condotti su 934 soggetti di età pari o superiore a 13 anni, effettuati con dosi di vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) comprese approssimativamente tra 900 e 17.000 UFP, hanno evidenziato un tasso di sieroconversione (misurato come livelli di anticorpi $\geq 0,6$ gpELISA unità/mL), dopo una dose di vaccino, compreso tra il 73 ed il 100%. La proporzione dei soggetti con livelli di anticorpi ≥ 5 gpELISA unità/mL è risultata essere compresa tra il 22 e l'80%.

Il tasso di sieroconversione è risultato compreso tra il 97 ed il 100% dopo la somministrazione di due dosi di vaccino (in 601 soggetti) con dosi comprese approssimativamente tra 900 e 9.000 UFP e la proporzione dei soggetti con livelli di anticorpi ≥ 5 gpELISA unità/mL è risultata essere compresa tra il 76 ed il 98%.

Non sono disponibili dati circa la risposta immunitaria a VARIVAX in soggetti virus varicella-zoster (VZV)-sieronegativi di età maggiore o uguale a 65 anni.

Immunità di tipo umorale in base alla via di somministrazione

In uno studio comparativo effettuato in 752 soggetti che avevano ricevuto VARIVAX per via intramuscolare o per via sottocutanea è stato dimostrato un profilo di immunogenicità simile per entrambe le vie di somministrazione.

Regime di 2 dosi in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

In uno studio multicentrico, bambini sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni hanno ricevuto 1 dose di VARIVAX o 2 dosi somministrate a distanza di 3 mesi l'una dall'altra. I risultati di immunogenicità sono quelli mostrati nella seguente tabella.

	VARIVAX® Regime di 1-dose (N = 1.114)	VARIVAX® Regime di 2-dosi (N = 1.102)	
	6 settimane Post-vaccinazione	6 settimane dopo la dose 1	6 settimane dopo la dose 2
Tasso di sieroconversione	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Percentuale con titoli anticorpali VZV ≥ 5 gpELISA unità/mL (tasso di siero protezione)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Titoli medi geometrici	12,0	12,8	141,5

(gpELISA unità/mL)			
--------------------	--	--	--

I risultati di questo studio e di altri studi nei quali una seconda dose di vaccino è stata somministrata in un periodo di tempo compreso tra 3 anni e 6 anni dopo la prima dose, dimostrano un significativo potenziamento della risposta anticorpale VZV con una seconda dose. I livelli degli anticorpi VZV dopo le 2 dosi somministrate a distanza di un periodo di tempo compreso tra 3 e 6 anni sono comparabili a quelli ottenuti quando le 2 dosi vengono somministrate a distanza di 3 mesi l'una dall'altra. I tassi di sieroconversione sono stati circa del 100% dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose. I tassi di sieroprotezione del vaccino (valori ≥ 5 gpELISA unità/mL) sono stati circa dell'85% dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose e la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) è aumentata in media di circa 10-volte dopo la seconda dose (per il profilo di sicurezza si rimanda al paragrafo 4.8).

Durata della risposta immunitaria

Regime di una-dose in soggetti di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni

Negli studi clinici effettuati su soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni che sono stati seguiti per un lungo periodo dopo la vaccinazione con una dose singola, gli anticorpi misurabili della varicella (gpELISA ≥ 0.6 unità/mL) erano presenti nel 99,1% dei vaccinati (3.092/3.120) dopo un anno, nel 99,4% (1.382/1.391) dopo 2 anni, nel 98,7% (1.032/1.046) dopo 3 anni, nel 99,3% (997/1.004) dopo 4 anni, nel 99,2% (727/733) dopo 5 anni e nel 100% (432/432) dei vaccinati dopo 6 anni dalla vaccinazione.

Regime di due-dosi in soggetti di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni

Nell'arco dei 9 anni di follow-up, le GMTs e la percentuale di soggetti con titoli anticorpali VZV ≥ 5 gpELISA unità/mL erano più elevati nei soggetti che avevano ricevuto 2 dosi rispetto a quelli che avevano ricevuto 1 dose per il primo anno di follow-up e comparabili durante l'intero periodo di follow-up. Il tasso cumulativo di persistenza dell'anticorpo VZV con entrambi i regimi posologici è rimasto molto elevato al nono anno (99,0% per il gruppo che aveva ricevuto 1 dose e 98,8% per il gruppo che aveva ricevuto 2 dosi).

Soggetti di età pari o superiore a 13 anni

Negli studi clinici che hanno coinvolto soggetti sani di età pari o superiore a 13 anni, che avevano ricevuto 2 dosi di vaccino, gli anticorpi misurabili della varicella (gpELISA ≥ 0.6 unità/mL) erano presenti nel 97,9% dei vaccinati (568/580) dopo un anno, nel 97,1% (34/35) dopo 2 anni, nel 100% (144/144) dopo 3 anni, nel 97,0% (98/101) dopo 4 anni, nel 97,5% (78/80) dopo 5 anni e nel 100% (45/45) dei vaccinati dopo 6 anni dalla vaccinazione.

Un aumento dei livelli degli anticorpi è stato osservato nei vaccinati in seguito all'esposizione al virus selvaggio della varicella; ciò può giustificare in questi studi l'apparente persistenza a lungo termine dei livelli di anticorpi, dopo la vaccinazione. La durata della contro risposta immunitaria verso la varicella, ottenuta utilizzando il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck), in assenza del richiamo da esposizione al virus selvaggio, non è invece nota (vedere paragrafo 4.2).

La memoria immunitaria è stata dimostrata attraverso la somministrazione di una dose di richiamo di vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) 4 o 6 anni dopo la prima vaccinazione, in 419 soggetti che avevano un'età compresa tra 1 e 17 anni al momento della prima iniezione. I valori di GMT prima della somministrazione della dose di richiamo erano di 25,7 gpELISA unità/mL e sono aumentati fino a circa 143,6 gpELISA unità/mL dopo circa 7-10 giorni dalla dose di richiamo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Studi preclinici di sicurezza

Studi preclinici di sicurezza tradizionali non sono stati effettuati, ma non vi sono aspetti preclinici considerati rilevanti per la sicurezza clinica oltre i dati già inclusi in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Urea

Sodio cloruro

Sodio glutammato

Sodio fosfato dibasico anidro

Potassio fosfato monobasico

Potassio cloruro

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

Il vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

Il vaccino non deve essere ricostituito con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 30 minuti a temperatura compresa tra +20°C e +25°C.

Se il vaccino non viene utilizzato entro 30 minuti dalla preparazione, deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Tenere il flaconcino nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non congelare il vaccino.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino

Flaconcino da 3 ml (vetro) con tappo (gomma butilica) e capsula a strappo (alluminio).

Siringa preriempita

Siringa preriempita da 1 mL (vetro) con stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio di protezione (gomma stirene-butadiene), senza ago, siringa preriempita da 1 mL (vetro) con stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio di protezione (gomma stirene-butadiene), con 2 aghi separati nel blister, o siringa preriempita da 1 mL (vetro) con stantuffo (gomma clorobutilica), con ago.

Confezione da 1 e 10 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione, l'eliminazione e altre manipolazioni

Istruzioni per la preparazione del vaccino

Evitare il contatto con i disinfettanti.

Per ricostituire il vaccino utilizzare solo l'acqua per preparazioni iniettabili fornita in siringa preriempita.

2 aghi separati possono essere disponibili nel confezionamento secondario delle presentazioni contenenti siringhe preriempite senza ago presaldato: un ago può essere utilizzato per la ricostituzione e l'altro per l'iniezione.

L'ago deve essere saldamente posizionato sulla punta della siringa ed assicurato ruotandolo di un quarto di giro (90°).

Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente per mescolare completamente. Aspirare l'intero contenuto nella stessa siringa che viene fornita ed iniettare il vaccino per via sottocutanea o intramuscolare.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Il vaccino non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto non è quello di un liquido da limpido incolore a giallo pallido dopo la ricostituzione.

E' importante utilizzare siringhe sterili ed aghi diversi per ciascun paziente per evitare la trasmissione di agenti infettanti da un individuo all'altro.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD S.p.A.
Via degli Aldobrandeschi, 15
00163 Roma

8. **NUMERO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita di solvente senza ago: AIC n. 035032022
1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita di solvente con ago fisso: AIC n. 035032034
10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite di solvente senza ago: AIC n. 035032046
10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite di solvente con ago fisso: AIC n. 035032059
1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita di solvente con 2 aghi separati nel blister
[16 mm – 25G e 25 mm – 23G]: AIC n. 035032061
10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite di solvente con 20 aghi separati (2 aghi
per ciascun blister) [16 mm – 25G e 25 mm – 23G]: AIC n. 035032085
1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita di solvente con 2 aghi separati nel blister [25
mm – 23G e 25 mm – 23G]: AIC n. 035032073
10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite di solvente con 20 aghi separati (2 aghi
per ciascun blister) [25 mm – 23G e 25 mm – 23G]: AIC n. 035032097

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

22 Febbraio 2003/30 Marzo 2007* (*data di fine procedura del rinnovo a livello europeo)

10. **DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2011

Classe C/RR
Prezzo al pubblico: 85,40 €