

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Priorix Tetra - polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino (vivo) antimorbillo, antiparotite, antirosolia e antivaricella

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

virus del morbillo <sup>1</sup> ceppo Schwarz (vivo, attenuato)	non meno di $10^{3.0}$ CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
virus della parotite <sup>1</sup> ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn (vivo, attenuato)	non meno di $10^{4.4}$ CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
virus della rosolia <sup>2</sup> ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di $10^{3.0}$ CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup>
virus della varicella <sup>2</sup> ceppo OKA (vivo, attenuato)	non meno di $10^{3.3}$ PFU <sup>4</sup>

<sup>1</sup> coltivato in colture di cellule embrionali di pollo

<sup>2</sup> coltivato in cellule diploidi umane (MRC-5)

<sup>3</sup> dose infettante la coltura cellulare al 50% (Cell Culture Infective Dose 50%)

<sup>4</sup> unità formanti placca (Plaque Forming Units)

Questo vaccino contiene tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipiente con effetto noto:

Il vaccino contiene 14 mg di sorbitolo, vedere paragrafo 4.4.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Prima della ricostituzione, la polvere è una pastiglia di un colore che varia dal bianco al rosa chiaro e il solvente è un liquido chiaro e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Priorix Tetra è indicato per l'immunizzazione attiva contro morbillo, parotite, rosolia e varicella nei bambini a partire dagli 11 mesi fino ai 12 anni di età compresi.

La somministrazione a bambini di 9 - 10 mesi può essere presa in considerazione in circostanze particolari. Vedere paragrafo 4.2

Nota: l'uso di Priorix Tetra deve avvenire secondo le raccomandazioni ufficiali.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### *Posologia*

#### *Bambini dagli 11 mesi ai 12 anni*

Neonati e bambini di età compresa tra gli 11 mesi e i 12 anni devono ricevere due dosi (ciascuna di 0,5 ml) di Priorix Tetra. L'età alla quale neonati o bambini possono ricevere Priorix Tetra deve essere basata sulle raccomandazioni ufficiali\*, che variano a seconda dell'epidemiologia di queste malattie.

Tra le due dosi è preferibile\* rispettare un intervallo compreso tra le 6 settimane e i 3 mesi. Quando la prima dose è somministrata a 11 mesi di età, la seconda dose deve essere somministrata entro 3 mesi. In nessun caso l'intervallo deve essere inferiore alle 4 settimane. Vedere paragrafo 5.1.

In alternativa, e in accordo con le raccomandazioni ufficiali\*:

- Una dose singola di Priorix Tetra può essere somministrata in bambini che abbiano ricevuto l'immunizzazione con una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) e/o una dose singola di un altro vaccino contro la varicella.
- Una dose singola di Priorix Tetra può essere seguita da una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR) e/o una dose singola di un altro vaccino contro la varicella.

*\*Le raccomandazioni ufficiali possono variare per ciò che riguarda l'intervallo tra le dosi e la necessità di somministrare una o due dosi di vaccino contenente morbillo, parotite, rosolia e di vaccino contenente varicella.*

#### *Bambini dai 9 ai 10 mesi*

Qualora una situazione epidemiologica particolare richieda di vaccinare soggetti di età inferiore agli 11 mesi, la prima dose di Priorix Tetra può essere somministrata a partire da 9 mesi di età. Una seconda dose deve essere somministrata 3 mesi dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

### **Modo di somministrazione**

Il vaccino deve essere iniettato per via sottocutanea, nella regione deltoidea del braccio o nella parte anterolaterale superiore della coscia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## 4.3 Controindicazioni

Come per altri vaccini, la somministrazione di Priorix Tetra deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. Tuttavia, la presenza di un'infezione lieve, come un raffreddore, non deve comportare un rinvio della vaccinazione.

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alla neomicina. Una storia di dermatite da contatto alla neomicina non costituisce una controindicazione. Per l'allergia alle uova, vedere paragrafo 4.4.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e/o varicella.

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).

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

Pazienti con immunodeficienze primarie o secondarie.

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego**

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.

È opportuno lasciare evaporare alcool e altri agenti disinfettanti dalla pelle prima dell'iniezione del vaccino, poiché questi possono inattivare i virus attenuati presenti nel vaccino.

I componenti del vaccino contro il morbillo e la parotite sono prodotti in colture di cellule embrionali di pollo e possono pertanto contenere tracce di proteine dell'uovo. Soggetti con una storia di reazioni anafilattiche, anafilattoidi, o altre reazioni immediate (ad es. orticaria generalizzata, gonfiore alla bocca e alla gola, difficoltà respiratorie, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità immediata successive alla vaccinazione, sebbene questi tipi di reazione si siano verificate molto raramente. Gli individui che hanno sviluppato anafilassi dopo l'ingestione di uova devono essere vaccinati con estrema cautela, avendo cura di avere a disposizione un trattamento adeguato per l'anafilassi nel caso tale reazione si verifichi.

Soggetti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono ricevere questo vaccino.

I salicilati devono essere evitati per 6 settimane dopo ogni vaccinazione con Priorix Tetra, poiché sono stati riportati casi di sindrome di Reye dopo l'utilizzo di salicilati durante l'infezione naturale da varicella.

##### *Convulsioni febbrili*

E' stato osservato un aumento del rischio di febbre e convulsioni febbrili da 5 a 12 giorni dopo la prima dose di Priorix Tetra in confronto alla somministrazione concomitante di vaccino MMR e vaccino per la varicella (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

*La vaccinazione di soggetti con una storia personale e familiare di convulsioni (incluse le convulsioni febbrili) deve essere considerata con cautela.* Per questi soggetti, deve essere presa in considerazione una immunizzazione alternativa per la prima dose con vaccini separati MMR e per la varicella (vedere paragrafo 4.2). In qualsiasi caso i vaccinati devono essere controllati per la presenza di febbre durante il periodo a rischio.

La febbre risulta solitamente elevata dopo la prima dose di vaccini contenenti il virus del morbillo. Non ci sono state indicazioni di un aumento del rischio di febbre dopo la seconda dose.

##### *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 contrarre il morbillo, la parotite, la rosolia o la varicella in caso di contatto, nonostante un'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i sintomi di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

### *Trasmissione*

Non è mai stata documentata la trasmissione dei virus del morbillo, della parotite e della rosolia da vaccinati a persone suscettibili venute a contatto con essi, sebbene sia noto che l'escrezione faringea del virus della rosolia si manifesti dai 7 ai 28 giorni successivi alla vaccinazione, con un picco di escrezione attorno all'11° giorno.

L'esperienza acquisita dopo la commercializzazione (post-marketing) indica che molto raramente si può verificare la trasmissione del virus vaccinale della varicella tra vaccinati sani che hanno sviluppato un rash varicella-simile e le persone suscettibili alla varicella. I vaccinati che hanno sviluppato un rash varicella-simile devono evitare il contatto con donne in gravidanza suscettibili alla varicella e con individui suscettibili con un alto rischio di contrarre la varicella in forma grave (quali pazienti con immunodeficienze primarie e acquisite) fino a quando il rash non sia scomparso completamente.

Priorix Tetra non deve essere somministrato in nessun caso per via intravascolare o intradermica.

### *Trombocitopenia*

Sono stati segnalati casi di peggioramento di trombocitopenia e casi di ricomparsa di trombocitopenia in soggetti che dopo la prima dose hanno sofferto di trombocitopenia, a seguito della vaccinazione con vaccini vivi antimorbillo, antiparotite e antirosolia. In questi casi, il rapporto rischio-beneficio dell'immunizzazione con Priorix Tetra deve essere valutato attentamente.

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. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per tutti i vaccini, è possibile che non tutti i vaccinati ottengano una risposta immunitaria protettiva.

Non è stato studiato l'utilizzo di Priorix Tetra in soggetti affetti da patologia HIV asintomatica. La somministrazione di Priorix Tetra può essere presa in considerazione con cautela in questa popolazione nel caso in cui, secondo l'opinione del medico, la mancata somministrazione del vaccino comporterebbe un rischio maggiore.

Interferenze con test sierologici (vedere paragrafo 4.5)

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

Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente (ma in siti di iniezione separati) con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccino contro la difterite, tetano, pertosse acellulare (DTPa), vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), vaccino contro la poliomielite inattivato (IPV), vaccino contro l'epatite B (HBV).

Non ci sono dati che supportano l'uso di Priorix Tetra con un qualsiasi altro vaccino.

### *Test sierologici*

Se deve essere effettuato il test della tubercolina, esso deve essere eseguito prima o contemporaneamente alla vaccinazione, poiché è stato riportato che i vaccini combinati contro morbillo, parotite e rosolia possono causare una temporanea riduzione della sensibilità cutanea alla tubercolina. Poiché questa anergia può durare fino ad un massimo di 6 settimane, il test della tubercolina non deve essere effettuato entro questo periodo dopo la vaccinazione per evitare falsi negativi.

In soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane o trasfusioni di sangue, la vaccinazione deve essere ritardata per almeno tre mesi a causa della probabilità di un fallimento della vaccinazione dovuto alla presenza di anticorpi acquisiti passivamente.

I soggetti che ricevono il vaccino devono evitare l'uso di salicilati per 6 settimane dopo ciascuna vaccinazione con Priorix Tetra (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Fertilità*

Priorix Tetra non è stato valutato in studi di fertilità.

##### *Gravidanza*

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con Priorix Tetra.

Tuttavia, non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della somministrazione di vaccini per il morbillo, parotite, rosolia o varicella a donne in gravidanza.

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

##### *Allattamento al seno*

Non sono disponibili dati adeguati sulla specie umana in merito all'utilizzo di Priorix Tetra durante l'allattamento.

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

Non pertinente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### ***Riassunto del profilo di sicurezza***

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici nei quali oltre 6.700 dosi di Priorix Tetra sono state somministrate a più di 4.000 bambini con un'età compresa tra i 9 e i 27 mesi. Gli eventi sono stati registrati fino a 42 giorni dopo la vaccinazione.

Le reazioni avverse più comuni a seguito della somministrazione di Priorix Tetra erano dolore e rossore al sito di iniezione e febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (rettale) o  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (ascellare/orale).

##### ***Elenco delle reazioni avverse***

Le reazioni avverse riportate sono elencate sulla base delle seguenti frequenze:

Molto comuni	( $\geq 1/10$ )
Comuni	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comuni	(da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Rari	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Molto rari	( $< 1/10.000$ )

##### ***Dati da studi clinici***

###### Infezioni ed infestazioni

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore

Rari: otite media

###### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: linfadenopatia

###### Patologie endocrine

Non comuni: gonfiore alle parotidi

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia

#### Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità

Non comuni: pianto, nervosismo, insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

Rari: convulsioni febbrili\*

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: rinite

Rari: tosse, bronchite

#### Patologie gastrointestinali

Non comuni: diarrea, vomito

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: eruzione cutanea

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore e rossore al sito di iniezione, febbre (rettale da  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a  $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$ ; ascellare/orale da  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  a  $\leq 39^{\circ}\text{C}$ )\*\*

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, febbre (rettale  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ; ascellare/orale  $> 39^{\circ}\text{C}$ )\*\*

Non comuni: letargia, malessere, affaticamento

\*E' stato valutato in un'analisi retrospettiva di database, il rischio di convulsioni febbrili nei bambini di età tra i 9 e i 30 mesi a seguito della prima dose di vaccino Priorix-Tetra rispetto ad un vaccino MMR o alla somministrazione simultanea ma separata di vaccino MMR e vaccino contro la varicella.

Lo studio includeva 82.656 bambini immunizzati con MMRV, 149.259 con MMR e 39.203 con vaccini separati MMR e varicella.

A seconda della definizione di caso utilizzata per identificare le convulsioni febbrili nel periodo principale di rischio compreso tra i 5 e i 12 giorni dopo la prima dose, l'incidenza delle convulsioni febbrili era del 2,18 (95% IC: 1,38; 3,45) o del 6,19 (95% IC: 4,71; 8,13) per 10.000 soggetti per il gruppo MMRV e dello 0,49 (95% IC: 0,19; 1,25) o del 2,55 (95% IC: 1,67; 3,89) per 10.000 soggetti per le coorti di controllo corrispondenti.

Questi dati suggeriscono un caso aggiuntivo di convulsioni febbrili per 5.882 o 2.747 soggetti vaccinati con Priorix Tetra rispetto alle coorti di controllo corrispondenti che hanno ricevuto MMR o vaccinazione simultanea ma separata con vaccino per MMR e per varicella (rischio attribuibile del 1,70 (95% IC:-1,86; 3,46) e 3,64 (95% IC: - 6,11; 8,30) per 10.000 soggetti, rispettivamente) – vedere paragrafo 5.1.

\*\*A seguito della somministrazione della prima dose del vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia-varicella, è stata osservata un'incidenza maggiore di febbre (approssimativamente 1,5 volte) rispetto alla somministrazione concomitante di vaccini per morbillo-parotite-rosolia e varicella in siti di iniezione differenti.

#### ***Dati da sorveglianza post marketing***

Durante la sorveglianza post-marketing, sono state riportate le seguenti reazioni aggiuntive in associazione temporale con la vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile fare una stima attendibile della loro frequenza.

#### Infezioni ed infestazioni

Meningite, herpes zoster\*\*\*, orchite, epididimite, sindrome simile alla parotite

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, porpora trombocitopenica

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi)

#### Patologie del sistema nervoso

Encefalite, cerebellite, accidente cerebrovascolare, sindrome di Guillain Barrè, mielite trasversa, neurite periferica, atassia cerebellare, sintomi simili a quelli della cerebellite.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artralgia, artrite

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sindrome di Kawasaki

\*\*\*Questa reazione avversa al farmaco, riportata dopo la vaccinazione, è anche una conseguenza dell'infezione causata dal virus della varicella selvaggio. Non ci sono indicazioni di un aumento del rischio di contrarre l'herpes zoster a seguito della vaccinazione rispetto a quello in seguito alla malattia dal virus selvaggio.

#### **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**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmaco-terapeutica: vaccino virale, codice ATC J07BD54

#### Efficacia

L'efficacia dei vaccini monovalente Oka/RIT (Varilrix) e Priorix Tetra di GlaxoSmithKline (GSK) nella prevenzione della varicella, è stata valutata in un ampio studio clinico randomizzato, che includeva il vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia (Priorix) della GSK come controllo attivo. Lo studio è stato condotto in Europa dove non è implementata una vaccinazione di routine per la varicella. Bambini di età compresa tra i 12 e i 22 mesi hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra a distanza di sei settimane l'una dall'altra (N = 2.279) o una dose di Varilrix (N = 2.263) e sono stati seguiti per un periodo di circa 35 mesi dopo la vaccinazione (è in corso un follow up a lungo termine di 10 anni). L'efficacia osservata del vaccino contro la varicella di qualsiasi gravità, (definita utilizzando una scala prespecificata) confermata epidemiologicamente o mediante PCR (Polymerase chain Reactions) era del 94,9% (IC 97,5%: 92,4;96,6%) dopo due dosi di Priorix Tetra e del 65,4% (IC 97,5%: 57,2;72,1%) dopo una dose di Varilrix. L'efficacia del vaccino contro la varicella confermata, di grado moderato o grave era del 99,5% (IC 97,5%:

97,5;99,9%) dopo due dosi di Priorix Tetra e del 90,7% (IC 97,5%: 85,9;93,9%) dopo una dose di Varilrix.

In uno studio condotto in Finlandia progettato specificatamente per valutare l'efficacia vaccinale di Varilrix, sono stati monitorati per un periodo di circa 2,5 anni dopo la vaccinazione con una dose 493 bambini dai 10 ai 30 mesi d'età. L'efficacia protettiva era del 100% (IC 95%: 80;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).

#### Efficacia (successiva alla commercializzazione)

I dati di efficacia successivi alla commercializzazione suggeriscono un più alto livello di protezione e una diminuzione dell'insorgenza della varicella a seguito della somministrazione di due dosi di vaccino contro la varicella rispetto ad una singola dose.

L'efficacia di due dosi di Priorix Tetra durante le epidemie di varicella nei centri ambulatoriali della Germania, ove di routine la vaccinazione contro la varicella è raccomandata per i bambini di 11 mesi di età, era del 91% (IC 95%: 65;98%) per la varicella di qualsiasi gravità e del 94% (IC 95%: 54;99%) per la malattia di grado moderato.

L'efficacia di una dose di Varilrix è stata stimata in differenti situazioni (epidemia, studi casi controllo e su database) e variava dal 20% al 92% contro qualsiasi grado di varicella e dal 86%-100% contro una malattia di grado moderato o grave.

#### Risposta immunitaria

Diversi studi clinici hanno valutato la risposta immunitaria indotta da Priorix Tetra. La titolazione degli anticorpi contro morbillo, parotite e rosolia è stata determinata impiegando la metodica immunoenzimatica ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), disponibile in commercio. In aggiunta, gli anticorpi contro la parotite sono stati titolati usando il test di neutralizzazione della riduzione di placca. Questi parametri sierologici sono ampiamente accettati come indicatori (markers) surrogati della protezione immunitaria. Un test commerciale modificato, ad immunofluorescenza indiretta (IFA) e un test commerciale ELISA, sono stati impiegati per confrontare la risposta immunitaria contro la varicella indotta da Priorix Tetra con la risposta immunitaria indotta dal vaccino antivariella GSK.

In tre studi clinici condotti in Europa (Austria, Finlandia, Germania, Grecia, Polonia), circa 2.000 bambini tra gli 11 e i 23 mesi di età, non vaccinati precedentemente, hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra con un intervallo tra le due dosi di 6 settimane. I tassi di sierconversione (SC) e le medie geometriche delle concentrazioni/titoli anticorpali (GMC/GMT) sono riassunti nella tabella sottostante.

Test Anticorpale (cut-off)	Dopo la prima dose		Dopo la seconda dose	
	SC (95 % IC)	GMC/GMT (95 % IC)	SC (95 % IC)	GMC/GMT (95 % IC)
<b>Morbillo ELISA (150mUI/ml)</b>	96,4% (IC: 95,5;97,2)	3184,5 (IC: 3046,5;3328,7)	99,1% (IC: 98,6;99,5)	4828,6 (IC: 4644,3;5020,1)
<b>Parotite ELISA (231UI/ml)</b>	91,3% (IC: 90,0;92,5)	976,7 (IC: 934,8;1020,5)	98,8% (IC: 98,2;99,2)	1564,4 (IC: 1514,6;1615,8)
<b>Neutralizzazione (1:28)</b>	95,4% (IC: 94,3;96,3)	147,0 (IC:138,6;155,8)	99,4% (IC: 98,9;99,7)	478,4 (IC: 455,1;503,0)
<b>Rosolia ELISA (4UI/ml)</b>	99,7% (IC: 99,4;99,9)	62,2 (IC: 60,0;64,5)	99,9% (IC: 99,6;100)	119,7 (IC: 116,4;123,1)
<b>Varicella IFA (1:4)</b>	97,2% (IC: 96,3;97,9)	97,5 (IC: 92,2;103,1)	99,8% (IC: 99,5;100)	2587,8 (IC: 2454,0;2728,9)

<b>ELISA (50mUI/ml)</b>	89,4% (IC: 87,8;90,8)	112,0 (IC: 93,5;134,0)	99,2% (IC: 98,5; 99,6)	2403,9 (IC: 1962,4;2944,6)
-----------------------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------	-------------------------------

I tassi di sieroconversione e le medie geometriche delle concentrazioni/titoli anticorpali erano simili a quelli osservati dopo la vaccinazione separata con Varilrix e con Priorix.

Nei neonati vaccinati a 11 mesi di età, la proporzione dei neonati con un titolo protettivo contro il morbillo (cioè > 150 mUI/mL) dopo la prima dose è pari al 91-92%, ed è più bassa della proporzione osservata quando la prima dose viene somministrata a partire dai 12 mesi di età.

La seconda dose di Priorix Tetra ha provocato un aumento dei tassi di sieroconversione e/o dei livelli degli anticorpi per i componenti del vaccino contro morbillo, parotite e rosolia. Pertanto, per evitare infezioni durante l'intervallo tra le due dosi è preferibile somministrare la seconda dose entro tre mesi dalla prima.

I dati suggeriscono un'efficacia più elevata e una diminuzione della comparsa della varicella a seguito di due dosi di vaccino rispetto ad una singola dose. Ciò è correlato ad un aumento degli anticorpi contro la varicella indotti dalla seconda dose, il che suggerisce che la seconda dose di antigene della varicella agisce da richiamo.

La risposta immunitaria di Priorix Tetra somministrato come seconda dose di vaccino MMR in bambini di età compresa tra i 24 mesi e i 6 anni è stata valutata in 2 studi clinici. I bambini sono stati precedentemente vaccinati con una prima dose di vaccino MMR o con un vaccino MMR co-somministrato con un vaccino vivo attenuato per varicella, rispettivamente. I tassi di sieropositività per gli anticorpi anti-varicella erano del 98,1% (IFA) in bambini vaccinati precedentemente con MMR e del 100% in bambini vaccinati precedentemente con un vaccino MMR co-somministrato con un vaccino vivo attenuato per varicella. I tassi di sieropositività erano del 100% per gli anticorpi anti morbillo, parotite e rosolia in entrambi gli studi.

#### *Risposta immunitaria in bambini di età compresa tra i 9 e i 10 mesi*

Uno studio clinico condotto in Asia (Singapore) ha arruolato 300 bambini sani con un'età compresa tra i 9 e i 10 mesi al tempo della prima dose vaccinale. Di questi, 153 soggetti hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra con un intervallo tra le dosi di 3 mesi e 147 soggetti hanno ricevuto Priorix e Varilrix. I tassi di sieroconversione e le medie geometriche delle concentrazioni/titoli anticorpali erano simili a quelli osservati dopo la vaccinazione separata con Varilrix e Priorix. I tassi di sieroconversione dopo una prima dose di Priorix Tetra erano confrontabili per tutti gli antigeni, esclusi quelli del morbillo, con quelli riscontrati in bambini di età compresa tra i 12 e i 24 mesi di altri studi clinici. Il tasso di sieroconversione riportato per il morbillo in soggetti di età compresa tra i 9 e i 10 mesi a seguito della prima dose di Priorix Tetra è stato del 93,3% (95% IC: 87,6;96,9). I bambini nel loro primo anno di vita possono non rispondere in maniera adeguata ai componenti del vaccino a causa della possibile interferenza con gli anticorpi materni. Pertanto, una seconda dose di Priorix Tetra deve essere somministrata tre mesi dopo la prima dose.

#### *Persistenza della risposta immunitaria*

In un ampio studio clinico eseguito due anni dopo la vaccinazione con due dosi di Priorix Tetra; il tasso di sieropositività per gli anticorpi anti-varicella era del 99,4% (ELISA) e del 99,2% (IFA) e rispettivamente del 99,1%, 90,5% e 100% per gli anticorpi anti-morbillo, parotite e rosolia (ELISA).

#### *Studio Osservazionale di Sorveglianza di Sicurezza Post marketing*

Il rischio di convulsioni febbrili a seguito della prima dose di Priorix-Tetra è stato valutato in una analisi retrospettiva di database in bambini di età tra i 9 e i 30 mesi (vedere paragrafo 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di tossicità a dose ripetuta negli animali non ha rivelato nessuna tossicità locale o sistemica del vaccino.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Polvere:*

Amminoacidi  
Lattosio anidro  
Mannitolo  
Sorbitolo  
Medium 199

*Solvente:*

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri medicinali

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere iniettato immediatamente o conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato entro 24 ore deve essere eliminato.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).  
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica).  
0,5 ml di solvente in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica) con o senza aghi separati nelle seguenti confezioni:

- con 2 aghi separati: confezioni da 1 o da 10.
- senza aghi: confezioni da 1,10, 20 o 50.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

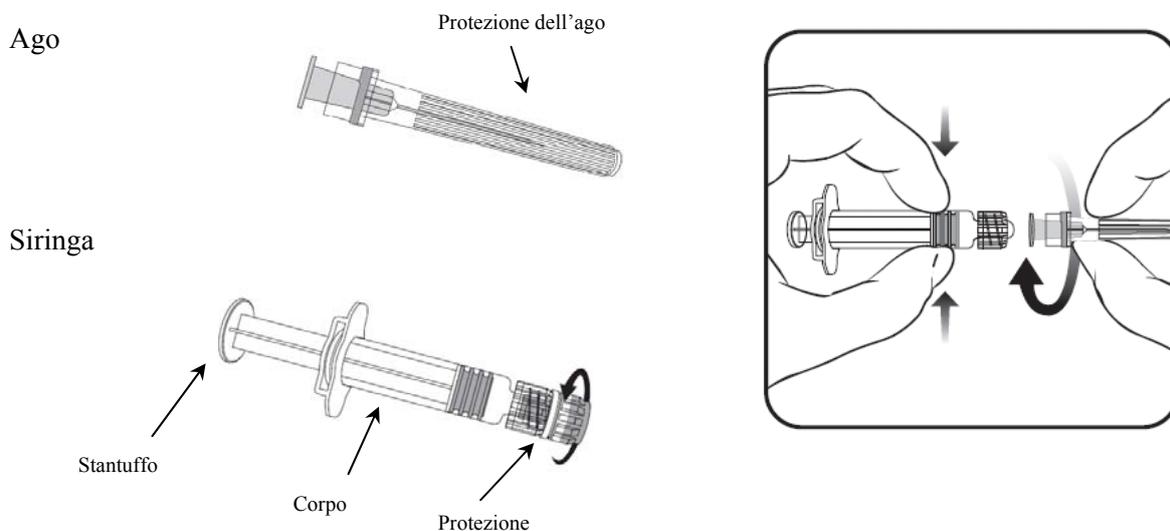
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per verificare che non vi siano particelle estranee e/o variazioni nell'aspetto fisico prima della somministrazione.  
Nel caso si osservi quanto sopra, il vaccino deve essere eliminato.

Il vaccino 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 Priorix Tetra può essere leggermente diversa (senza filettatura) rispetto alla siringa descritta nel disegno.

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



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 l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere risulta completamente disciolta nel solvente.

Il colore del vaccino ricostituito può variare da pesca chiaro a rosa fucsia a causa di lievi variazioni del suo pH. Ciò è normale e non compromette l'efficacia del vaccino. In caso vengano osservate altre variazioni, eliminare il vaccino.

Per somministrare il vaccino deve essere utilizzato un nuovo ago.

Iniettare l'intero contenuto del flaconcino.

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 S.p.A. – Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona (Italy)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Confezioni:

1 Flaconcino polvere + 1 Siringa preriempita di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200010

10 Flaconcini polvere + 10 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200022

20 Flaconcini polvere + 20 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200034

50 Flaconcini polvere + 50 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago A.I.C.: 038200046

1 Flaconcino polvere + 1 Siringa preriempita di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati  
A.I.C.: 038200059

10 Flaconcini polvere + 10 Siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml con 2 aghi separati  
A.I.C.: 038200061

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

1 febbraio 2008 / 21 giugno 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2013