

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

virus del morbillo ¹ ceppo Schwarz (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della parotite ¹ ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
virus della rosolia ² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della varicella ² ceppo OKA (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ coltivato in colture di cellule embrionali di pollo

² coltivato in cellule diploidi umane (MRC-5)

³ dose infettante la coltura cellulare al 50% (Cell Culture Infective Dose 50%)

⁴ 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.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

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.

L'intervallo tra le due dosi deve preferibilmente* essere 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 tra le dosi 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 a bambini che abbiano già ricevuto l'immunizzazione con una dose singola di un altro vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MPR) 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 (MPR) 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).

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.

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.

Si può ottenere una protezione limitata contro il morbillo o la varicella con una vaccinazione entro le 72 ore successive all'esposizione alla malattia naturale.

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 o 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.

E' stato dimostrato che la trasmissione del virus vaccinale Oka si verifica con un tasso molto basso in contatti sieronegativi di vaccinati con eruzione cutanea. Non si può escludere una trasmissione del virus vaccinale Oka da un vaccinato che non ha sviluppato eruzione cutanea a contatti sieronegativi. I soggetti vaccinati, compresi quelli che non sviluppano una eruzione simile alla varicella, devono cercare di evitare, per quanto possibile, uno stretto contatto con individui ad alto rischio suscettibili alla varicella per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione. Nei casi in cui sia inevitabile il contatto con soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella, il rischio potenziale di trasmissione del virus vaccinale della varicella deve essere ponderato rispetto al rischio di acquisire e trasmettere il virus selvaggio della varicella.

Gli individui ad alto rischio suscettibili alla varicella includono:

- Individui immunocompromessi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- Donne in gravidanza senza un'anamnesi positiva documentata di varicella o un'evidenza di laboratorio di precedente infezione.
- Neonati da madri senza un'anamnesi positiva documentata di varicella o un'evidenza di laboratorio di precedente infezione.

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. E' 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. Come per gli altri vaccini contro la varicella, è stato dimostrato che casi di malattia da varicella si sono verificati in persone che avevano precedentemente ricevuto Priorix Tetra. Questi casi sporadici sono solitamente lievi, con un numero inferiore di lesioni ed una minore febbre rispetto ai casi di individui non vaccinati.

Esistono pochissime segnalazioni di varicella disseminata con coinvolgimento degli organi interni a seguito di vaccinazione con vaccini contro la varicella ceppo Oka principalmente in soggetti immunocompromessi.

Interferenze con test sierologici (vedere paragrafo 4.5)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi clinici hanno dimostrato che Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente 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), vaccino meningococcico sierogruppo B (Men B), vaccino meningococcico coniugato sierogruppo C (Men C), vaccino meningococcico coniugato sierogruppi A, C, W-135 e Y (MenACWY) e vaccino pneumococcico 10-valente coniugato.

A causa di un aumento del rischio di febbre, dolorabilità al sito di iniezione, cambiamento nelle abitudini alimentari ed irritabilità quando Bexsero è stato co-somministrato con Priorix Tetra, possono

essere prese in considerazione, qualora possibile, vaccinazioni separate.

Attualmente vi sono dati insufficienti per supportare l'uso di Priorix Tetra con un qualsiasi altro vaccino.

Se Priorix Tetra deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione differenti.

Test sierologici

Se deve essere effettuato il test della tuberculina, 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 tuberculina. Poiché questa anergia può durare fino ad un massimo di 6 settimane, il test della tuberculina 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 tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate in accordo alle 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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	infezione del tratto respiratorio superiore
	Raro	otite media
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	linfadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	anoressia
Disturbi psichiatrici	Comune	irritabilità
	Non comune	pianto, nervosismo, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Raro	convulsioni febbrili*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	rinite
	Raro	tosse, bronchite
Patologie gastrointestinali	Non comune	gonfiore delle ghiandole parotidi, diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	dolore e rossore al sito di iniezione, febbre (rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$; ascellare/orale: $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)**
	Comune	Gonfiore al sito di iniezione, febbre (rettale $> 39,5^{\circ}\text{C}$; ascellare/orale $> 39^{\circ}\text{C}$)**
	Non comune	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

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state identificate in rare occasioni durante la sorveglianza post marketing. Poichè queste sono state riportate volontariamente da una popolazione di entità sconosciuta, non è possibile fornire una stima corretta della frequenza.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	meningite, herpes zoster*, sindrome simile al morbillo, sindrome simile alla parotite (incluse orchite, epididimite e parotite)
Patologie del sistema emolinfopoietico	trombocitopenia, porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario	reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche ed anafilattoidi)
Patologie del sistema nervoso	encefalite, cerebellite, accidente cerebrovascolare, sindrome di Guillain Barré, mielite trasversa, neurite periferica, sintomi simili alla cerebellite (inclusi disturbo transitorio dell'andatura e atassia transitoria)
Patologie vascolari	vasculite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eritema multiforme, eruzione varicella- simile
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, artrite

***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.

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, il monovalente Oka (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 o una dose di Varilrix. L'efficacia del vaccino contro la varicella di qualsiasi gravità, (definita utilizzando una scala prespecificata) confermata epidemiologicamente o mediante PCR (Polymerase Chain Reactions) e contro la varicella confermata, di grado moderato o severo osservata dopo un periodo primario di follow-up di 2 anni (durata mediana 3,2 anni) e dopo un periodo esteso di follow-up di 6 anni (durata mediana 6,4 anni) è illustrata nella Tabella sotto riportata (il follow-up a lungo termine di 10 anni è in corso).

Gruppo	Tempo	Efficacia contro la varicella confermata di qualsiasi gravità	Efficacia contro la varicella confermata di grado moderato o severo
Priorix-Tetra (2 dosi) N = 2.489	Anno 2	94,9% (97,5% IC: 92,4;96,6)	99,5% (97,5% IC: 97,5;99,9)
	Anno 6 ⁽¹⁾	95,0% (95% IC: 93,6;96,2)	99,0% (95% IC: 97,7;99,6)

Varilrix (1 dose) N = 2.487	Anno 2	65,4 % (97,5% IC: 57,2;72,1)	90,7% (97,5% IC: 85,9;93,9)
	Anno 6 ⁽¹⁾	67,0% (95% IC: 61,8;71,4)	90,3% (95% IC: 86,9;92,8)

N = numero di soggetti arruolati e vaccinati
(1) analisi descrittiva

In uno studio condotto in Finlandia progettato specificatamente per valutare l'efficacia vaccinale 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 con una dose.. L'efficacia protettiva era del 100% (IC 95%: 80; 100) contro i casi clinici comuni o gravi di varicella (≥ 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 sieroconversione (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 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)	SC (95 % CI)	GMC/GMT (95 % CI)
Morbillo ELISA (150mUI/ml)	96,4% (CI: 95,5;97,2)	3184,5 (CI: 3046,5;3328,7)	99,1% (CI: 98,6;99,5)	4828,6 (CI: 4644,3;5020,1)
Parotite ELISA (231UI/ml)	91,3% (CI: 90,0;92,5)	976,7 (CI: 934,8;1020,5)	98,8% (CI: 98,2;99,2)	1564,4 (CI: 1514,6;1615,8)
Neutralizzazione (1:28)	95,4% (CI: 94,3;96,3)	147,0 (CI:138,6;155,8)	99,4% (CI: 98,9;99,7)	478,4 (CI: 455,1;503,0)

Rosolia ELISA (4UI/ml)	99,7% (CI: 99,4;99,9)	62,2 (CI: 60,0;64,5)	99,9% (CI: 99,6;100)	119,7 (CI: 116,4;123,1)
Varicella IFA (1:4)	97,2% (CI: 96,3;97,9)	97,5 (CI: 92,2;103,1)	99,8% (CI: 99,5;100)	2587,8 (CI: 2454,0;2728,9)
ELISA (50mUI/ml)	89,4% (CI: 87,8;90,8)	112,0 (CI: 93,5;134,0)	99,2% (CI: 98,5; 99,6)	2403,9 (CI: 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% CI: 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 nei confronti di morbillo, parotite e rosolia

In uno studio clinico in cui bambini di età fra i 12 e i 22 mesi hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra (N = 2.489), i tassi di sieropositività per gli anticorpi contro morbillo, parotite e rosolia, in termini di soggetti con concentrazioni anticorpali uguali o superiori ad una soglia definita, osservati dopo periodo di follow-up di 2 anni e 6 anni, sono illustrati nella Tabella riportata di seguito:

Tempo	Test anticorpale (cut-off)		
	Morbillo ELISA (150 mUI/ml)	Parotite ELISA (231 U/ml)	Rosolia ELISA (4 UI/ml)
Anno 2	99,1%	90,5%	100%
Anno 6	99,0%	90,5%	99,8%

ELISA: saggio immuno-assorbente legato ad un enzima (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

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 fiala (vetro di tipo I).
Confezioni da 1, 10, 100.

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 fiala di solvente fornito al flaconcino che contiene la 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:

A.I.C.: 038200073 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino + 1 fiala di solvente da 0,5 ml

A.I.C.: 038200085 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 10 flaconcini + 10 fiale di solvente da 0,5 ml

A.I.C.: 038200097 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 100 flaconcini + 100 fiale di solvente da 0,5 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 febbraio 2008 / 21 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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 ¹ ceppo Schwarz (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della parotite ¹ ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
virus della rosolia ² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
virus della varicella ² ceppo OKA (vivo, attenuato)	non meno di 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ coltivato in colture di cellule embrionali di pollo

² coltivato in cellule diploidi umane (MRC-5)

³ dose infettante la coltura cellulare al 50% (Cell Culture Infective Dose 50%)

⁴ 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.

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.

L'intervallo tra le dosi deve preferibilmente* essere 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 tra le dosi 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 a bambini che abbiano già 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).

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.

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.

Si può ottenere una protezione limitata contro il morbillo o la varicella con una vaccinazione entro le 72 ore successive all'esposizione alla malattia naturale.

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 o 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 manifesta dai 7 ai 28 giorni successivi alla vaccinazione, con un picco di

escrezione attorno all'11° giorno.

E' stato dimostrato che la trasmissione del virus vaccinale Oka si verifica con un tasso molto basso in contatti sieronegativi di vaccinati con eruzione cutanea. Non si può escludere una trasmissione del virus vaccinale Oka da un vaccinato che non ha sviluppato eruzione cutanea a contatti sieronegativi. I soggetti vaccinati, compresi quelli che non sviluppano una eruzione simile alla varicella, devono cercare di evitare, per quanto possibile, uno stretto contatto con individui ad alto rischio suscettibili alla varicella per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione. Nei casi in cui sia inevitabile il contatto con soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella, il rischio potenziale di trasmissione del virus vaccinale della varicella deve essere ponderato rispetto al rischio di acquisire e trasmettere il virus selvaggio della varicella.

Gli individui ad alto rischio suscettibili alla varicella includono:

- Individui immunocompromessi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- Donne in gravidanza senza un'anamnesi positiva documentata di varicella o un'evidenza di laboratorio di precedente infezione.
- Neonati da madri senza un'anamnesi positiva documentata di varicella o un'evidenza di laboratorio di precedente infezione.

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. E' 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. Come per gli altri vaccini contro la varicella, è stato dimostrato che casi di malattia da varicella si sono verificati in persone che avevano precedentemente ricevuto Priorix Tetra. Questi casi sporadici sono solitamente lievi, con un numero inferiore di lesioni ed una minore febbre rispetto ai casi di individui non vaccinati.

Esistono pochissime segnalazioni di varicella disseminata con coinvolgimento degli organi interni a seguito di vaccinazione con vaccini contro la varicella ceppo Oka principalmente in soggetti immunocompromessi.

Interferenze con test sierologici (vedere paragrafo 4.5)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi clinici hanno dimostrato che Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente 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), vaccino meningococcico sierogruppo B (Men B), vaccino meningococcico coniugato sierogruppo C (Men C), vaccino meningococcico coniugato sierogruppi A, C, W-135 e Y (MenACWY) e vaccino pneumococcico 10-valente coniugato.

A causa di un aumento del rischio di febbre, dolorabilità al sito di iniezione, cambiamento nelle abitudini alimentari ed irritabilità quando Bexsero è stato co-somministrato con Priorix Tetra, possono essere prese in considerazione, qualora possibile, vaccinazioni separate.

Attualmente vi sono dati insufficienti per supportare l'uso di Priorix Tetra con un qualsiasi altro vaccino.

Se Priorix Tetra deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione differenti.

Test sierologici

Se deve essere effettuato il test della tuberculina, 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 tuberculina. Poiché questa anergia può durare fino ad un massimo di 6 settimane, il test della tuberculina 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 tabellare 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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	infezione del tratto respiratorio superiore
	Raro	otite media
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	linfadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	anoressia
Disturbi psichiatrici	Comune	irritabilità
	Non comune	pianto, nervosismo, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Raro	convulsioni febbrili*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	rinite
	Raro	tosse, bronchite
Patologie gastrointestinali	Non comune	gonfiore delle ghiandole parotidi, diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	dolore e rossore al sito di iniezione, febbre (rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$; ascellare/orale: $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)**
	Comune	Gonfiore al sito di iniezione, febbre (rettale $> 39,5^{\circ}\text{C}$; ascellare/orale $> 39^{\circ}\text{C}$)**
	Non comune	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

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state identificate in rare occasioni durante la sorveglianza post marketing. Poichè queste sono state riportate volontariamente da una popolazione di entità sconosciuta, non è possibile fornire una stima corretta della frequenza.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
---	-------------------------

Infezioni ed infestazioni	meningite, herpes zoster*, sindrome simile al morbillo, sindrome simile alla parotite (incluse orchite, epididimite e parotite)
Patologie del sistema emolinfopoietico	trombocitopenia, porpora trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario	reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche ed anafilattoidi)
Patologie del sistema nervoso	encefalite, cerebellite, accidente cerebrovascolare, sindrome di Guillain Barré, mielite trasversa, neurite periferica, sintomi simili alla cerebellite (inclusi disturbo transitorio dell'andatura e atassia transitoria)
Patologie vascolari	vasculite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eritema multiforme, eruzione varicella-simile
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, artrite

*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.

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 (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 o una dose di Varilrix. L'efficacia del vaccino contro la varicella di qualsiasi gravità, (definita utilizzando una scala prespecificata) confermata epidemiologicamente o mediante PCR (Polymerase Chain Reactions) e contro la varicella confermata, di grado moderato o severo osservata dopo un periodo primario di follow-up di 2 anni (durata mediana 3,2 anni) e dopo un periodo esteso di follow-up di 6 anni (durata mediana 6,4 anni) è illustrata nella Tabella sotto riportata (il follow-up a lungo termine di 10 anni è in corso).

Gruppo	Tempo	Efficacia contro la varicella confermata di qualsiasi gravità	Efficacia contro la varicella confermata di grado moderato o severo
Priorix-Tetra (2 dosi) N = 2.489	Anno 2	94,9% (97,5% IC: 92,4;96,6)	99,5% (97,5% IC: 97,5;99,9)
	Anno 6 ⁽¹⁾	95,0% (95% IC: 93,6;96,2)	99,0% (95% IC: 97,7;99,6)
Varilrix (1 dose)	Anno 2	65,4 % (97,5% IC: 57,2;72,1)	90,7% (97,5% IC: 85,9;93,9)

N = 2.487	Anno 6 ⁽¹⁾	67,0% (95% IC: 61,8;71,4)	90,3% (95% IC: 86,9;92,8)
-----------	-----------------------	------------------------------	------------------------------

N = numero di soggetti arruolati e vaccinati

(1) analisi descrittiva

In uno studio condotto in Finlandia progettato specificatamente per valutare l'efficacia vaccinale di Varilrix, 493 bambini di età compresa tra 10 e 30 mesi sono stati monitorati per un periodo di circa 2,5 anni dopo la vaccinazione con una dose. L'efficacia protettiva era del 100% (IC 95%: 80; 100) contro i casi clinici comuni o gravi di varicella (≥ 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 sieroconversione (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)
Morbillo ELISA (150mUI/ml)	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)
Parotite ELISA (231UI/ml)	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)
Neutralizzazione (1:28)	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)
Rosolia ELISA (4UI/ml)	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)
Varicella IFA (1:4)	97,2%	97,5	99,8%	2587,8

	(IC: 96,3;97,9)	(IC: 92,2;103,1)	(IC: 99,5;100)	(IC: 2454,0;2728,9)
ELISA (50mUI/ml)	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 nei confronti di morbillo, parotite e rosolia

In uno studio clinico in cui bambini di età fra i 12 e i 22 mesi hanno ricevuto due dosi di Priorix Tetra (N = 2.489), i tassi di sieropositività per gli anticorpi contro morbillo, parotite e rosolia, in termini di soggetti con concentrazioni anticorpali uguali o superiori ad una soglia definita, osservati dopo periodo di follow-up di 2 anni e 6 anni, sono illustrati nella Tabella riportata di seguito:

Tempo	Test anticorpale (cut-off)		
	Morbillo ELISA (150 mUI/ml)	Parotite ELISA (231 U/ml)	Rosolia ELISA (4 UI/ml)
Anno 2	99,1%	90,5%	100%

Anno 6	99,0%	90,5%	99,8%

ELISA: saggio immuno-assorbente legato ad un enzima (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

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.

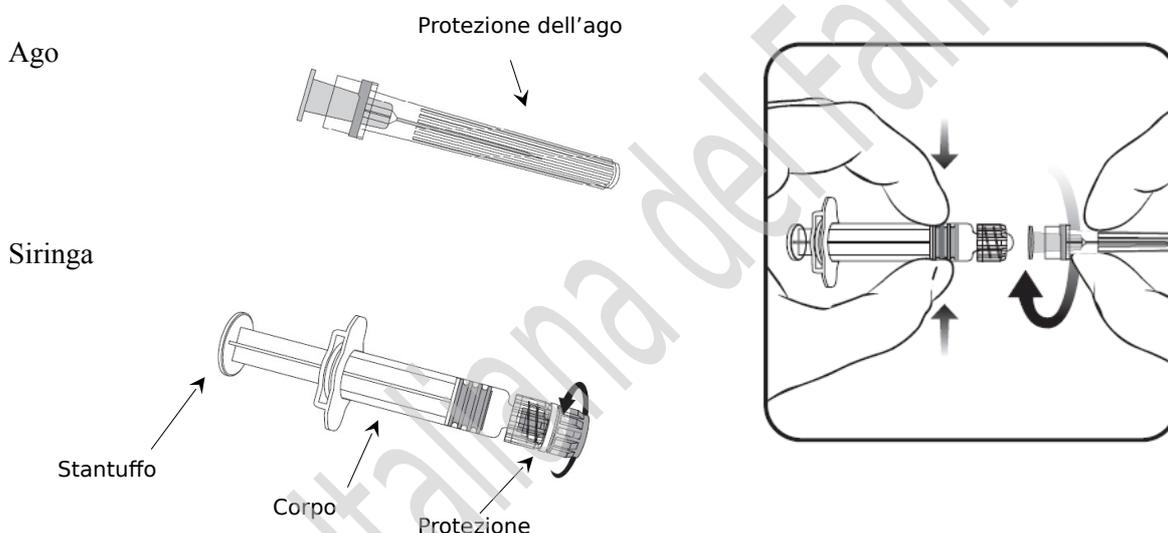
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 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 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:

A.I.C.: 038200010 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 siringa preriempita di solvente da 0,5 ml senza ago

A.I.C.: 038200022 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 10 flaconcini polvere + 10 siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago

A.I.C.: 038200034 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 20 flaconcini polvere + 20 siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago

A.I.C.: 038200046 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 50 flaconcini polvere + 50 siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml senza ago

A.I.C.: 038200059 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 siringa preriempita di solvente da 0,5 ml (con 2 aghi)

A.I.C.: 038200061 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 10 flaconcini polvere + 10 siringhe preriempite di solvente da 0,5 ml (con 2 aghi)

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 febbraio 2008 / 21 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

000200_038200_RCP

000200_038200_RCP
000200_038200_RCP
000200_038200_RCP

Agenzia Italiana del Farmaco