

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VARIVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile

[Vaccino della varicella (vivo)]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il vaccino è una preparazione liofilizzata del virus vivo attenuato della varicella (ceppo Oka/Merck).

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

Virus della varicella** (ceppo Oka/Merck) \geq 1.350 UFP***

** Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

***UFP = Unità formanti placca

Per gli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

Polvere da bianca a giallo pallido e solvente.

VARIVAX, quando viene ricostituito, si presenta come un liquido trasparente, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione primaria della varicella in soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi.

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

VARIVAX va utilizzato sulla base di raccomandazioni ufficiali applicabili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni devono ricevere un'unica dose da 0,5 ml. VARIVAX non deve essere somministrato ai soggetti con meno di 1 anno di età.

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

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

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

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via SOTTOCUTANEA nella regione deltoidea o nella regione antero-laterale superiore della coscia.

NON INIETTARE IL VACCINO PER VIA ENDOVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

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

- Gravidanza (vedere anche sezioni 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico e supervisione dovrebbero sempre essere prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Prima della vaccinazione di donne in età fertile, la gravidanza deve essere esclusa ed un contraccettivo efficace deve essere utilizzato nei 3 mesi successivi alla vaccinazione (vedere sezioni 4.3 e 4.6). Inoltre VARIVAX non è generalmente raccomandato nelle donne che allattano (vedere sezione 4.6).

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

Come per altri vaccini, c'è la possibilità che si verifichino reazioni di ipersensibilità, non solo verso il principio attivo, ma anche verso i seguenti eccipienti e residui presenti in tracce nel vaccino: gelatina e neomicina, componenti residui di cellule MRC-5, inclusi DNA e proteine e quantità in tracce di siero bovino di vitello derivante dal mezzo di coltura MRC-5.

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

Trasmissione

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

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

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

I soggetti suscettibili ad alto rischio comprendono:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Somministrazione concomitante con altri vaccini

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

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

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

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

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

4.6 **Gravidanza ed allattamento**

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

Allattamento

A causa del rischio teorico di trasmissione del ceppo del vaccino virale dalla madre al lattante, VARIVAX non è generalmente raccomandato per le madri che allattano (vedere anche sezione 4.4).

La vaccinazione di donne esposte con anamnesi negativa di varicella o che sappiano di essere sieronegative alla varicella, dovrebbe essere valutata su base individuale.

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

La vaccinazione con VARIVAX non dovrebbe avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Profilo completo di sicurezza del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck)

Nel corso degli studi clinici il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck), nella formulazione congelata e nella formulazione stabile a temperatura refrigerata, è stato somministrato a circa 17.000 soggetti sani con età superiore o uguale a 12 mesi. I soggetti che hanno ricevuto il vaccino sono poi stati monitorati sino a 42 giorni dopo ciascuna dose. Non si è verificato un aumento del rischio di eventi avversi a seguito dell'utilizzo di VARIVAX in soggetti sieropositivi. Il profilo di sicurezza del vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) nella formulazione stabile a temperatura refrigerata, era generalmente simile al profilo di sicurezza osservato per le formulazioni precedenti del vaccino.

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

Attraverso studi clinici nei quali la causalità è stata accertata (5.129 soggetti), i seguenti eventi avversi sono stati riportati in relazione temporale con la vaccinazione:

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

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

Infezioni ed infestazioni

Eventi comuni: infezione delle vie respiratorie superiori

Eventi non comuni: influenza, gastroenteriti, otite, otite media, faringiti, varicella, esantema virale, infezione virale

Eventi rari: infezione, candidosi, malattia simil-influenzale, reazione simile a quella da morso/puntura non-velenosa

Disordini del sangue e del sistema linfatico

Eventi rari: linfadenopatia, linfadeniti, trombocitopenia

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Eventi non comuni: anoressia

Disturbi psichiatrici

Eventi comuni: irritabilità

Eventi non comuni: pianto, insonnia, disturbi del sonno

Disturbi del sistema nervoso

Eventi non comuni: cefalea, sonnolenza

Eventi rari: apatia, nervosismo, agitazione, ipersonnia, disturbi del sogno, sbalzi emotivi, disturbi della deambulazione, convulsioni febbrili, tremori

Disturbi della vista

Eventi non comuni: congiuntiviti

Eventi rari: congiuntiviti acute, lacrimazione, edema della palpebra, irritazione

Disturbi dell'orecchio e del labirinto

Eventi rari: otalgia

Disturbi vascolari

Eventi rari: travaso sanguigno

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Eventi non comuni: tosse, congestione nasale, congestione respiratoria, rinorrea

Eventi rari: sinusite, starnuti, congestione polmonare, epistassi, rinite, respiro ansimante, bronchiti, infezioni respiratorie, polmonite

Disturbi gastrointestinali

Eventi non comuni: diarrea, vomito

Eventi rari: dolore addominale, nausea, flatulenza, ematochezia, ulcera del cavo orale

Anormalità della pelle e del tessuto sottocutaneo

Eventi comuni: rash, rash tipo morbillo/rosolia, rash tipo varicella

Eventi non comuni: dermatiti da contatto, rash da pannolino, eritema, miliaria rubra, prurito, orticaria

Eventi rari: vampate, vescicole, dermatite atopica, eczema, acne, herpes simplex, rash tipo orticaria, contusione, dermatite, eruzione da farmaco, impetigine, infezione della pelle, morbillo, scottatura

Anormalità del sistema muscoloscheletrico e del connettivo

Eventi rari: dolori muscoloscheletrici, mialgia, dolore dell'anca, della gamba o del collo, rigidità

Disordini generali e anormalità del sito di somministrazione

Eventi molto comuni: febbre

Eventi comuni: eritema al sito di iniezione, rash, dolore/dolorabilità/irritazione, gonfiore e rash tipo varicella

Eventi non comuni: astenia/affaticamento, ecchimosi nel sito di iniezione, ematoma, indurimento, rash, malessere

Eventi rari: eczema nel sito di iniezione, gonfiore, calore, rash tipo orticaria, depigmentazione, infiammazione, rigidità, trauma, pelle secca e screpolata, edema/gonfiore, dolore/dolorabilità/irritazione, sensazione di calore, calore al tatto, emorragia al sito di iniezione, anormalità delle labbra.

I seguenti eventi avversi gravi, associati temporalmente con la vaccinazione, sono stati segnalati in soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni che avevano ricevuto il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck):

diarrea, convulsioni febbrili, febbre, artrite post-infettiva, vomito.

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

Nei soggetti di età pari o superiore a 13 anni un nesso di causalità non è stato valutato, con l'eccezione degli eventi avversi gravi. Tuttavia nel corso degli studi clinici (condotti su 1.648 individui) i seguenti eventi sono stati associati temporalmente con la vaccinazione:

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Eventi comuni: rash tipo varicella, generalizzato

Disordini generali e condizioni del sito di somministrazione

Eventi molto comuni: febbre $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (dopo misurazione orale), eritema, irritazione e gonfiore al sito di iniezione

Eventi comuni: rash al sito di iniezione, prurito e rash tipo varicella

Eventi non comuni: ecchimosi nel sito di iniezione, ematoma, indurimento, intorpidimento e calore

Eventi rari: pesantezza, iperpigmentazione, rigidità

Anziani

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

Casi di herpes zoster in studi clinici

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

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

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

Studi clinici post-marketing

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

Sorveglianza post-marketing

Dopo l'immissione in commercio del vaccino, sono stati riportati molto raramente ($< 1/10.000$) altri eventi in successione temporale con la vaccinazione.

Infezioni ed infestazioni

Encefaliti*; faringiti; polmonite*; herpes zoster*

Disordini del sangue e del sistema linfatico

Trombocitopenia

Disordini del sistema immunitario

Anafilassi in soggetti con o senza anamnesi allergica

Disordini del sistema nervoso

Crisi cerebrovascolari; convulsioni febbrili e non febbrili; sindrome di Guillain-Barré; mielite trasversa; Paralisi di Bell; atassia*; vertigini/stordimento; parestesia.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Farangiti; polmoniti

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Sindrome di Stevens-Johnson; eritema multiforme; porpora di Schonlein-Henoch; infezioni batteriche secondarie della pelle e dei tessuti molli, comprese impetigine e celluliti

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

Rash susseguenti alla vaccinazione nei quali è stato isolato il ceppo Oka/Merck sono stati generalmente lievi (vedere sezione 5.1).

Trasmissione

Il virus vaccinale potrebbe essere raramente trasmesso per contatto con soggetti vaccinati che sviluppano un rash tipo varicella a seguito della vaccinazione. In particolare, questo tipo di trasmissione è stato documentato tre volte nel periodo compreso tra la data di prima commercializzazione (1995) e Maggio 2003. Durante questo periodo di tempo, più di 40 milioni di dosi sono state distribuite. La trasmissione del virus vaccinale da parte di vaccinati senza rash tipo varicella è stata segnalata ma non confermata.

4.9 **Sovradosaggio**

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

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini virali – virus della varicella

Codice ATC: J07BK

Valutazione dell'efficacia clinica

Soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

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

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

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

In un gruppo di 9.202 soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, che avevano ricevuto una dose di vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/merck) sono stati osservati 1.149 casi di infezione (contratta dopo più di 6 settimane dalla vaccinazione) in un periodo fino a 13 anni. Di questi 1.149 casi, 20 (1,7%) sono stati classificati come gravi (numero di lesioni ≥ 300 ; temperatura corporea misurata per via orale $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Il dato sopra riportato, confrontato con la percentuale del 36% dei casi gravi osservati a seguito dell'infezione da virus selvaggio nel gruppo storico di controllo non vaccinato, corrisponde al 95% di riduzione relativa dei casi gravi insorti nei vaccinati che hanno acquisito l'infezione nonostante la vaccinazione.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Non ci sono dati circa la risposta immunitaria a VARIVAX in soggetti VZV-sieronegativi di età maggiore o uguale a 65 anni.

Inizio della risposta immunitaria

In uno studio clinico effettuato su soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni ai quali è stata somministrata un'unica dose di vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) (dosaggi compresi tra 872 e 8.715 UFP), la cinetica della risposta immunitaria è stata valutata attraverso il test dell'emoagglutinazione per immunoaderenza. Dopo 2 settimane, si è verificata una sierconversione del 91% (32/35), dopo 4 settimane del 100% (31/31).

Durata della risposta immunitaria

Soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni

Negli studi clinici effettuati su soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni che sono stati seguiti per un lungo periodo dopo la vaccinazione con una dose singola, gli anticorpi misurabili della varicella (gpELISA $\geq 0,6$ unità) erano presenti nel 99,1% dei vaccinati (3.092/3.120) dopo un anno, nel 99,4% (1.382/1.391) dopo 2 anni, nel 98,7% (1.032/1.046)

dopo 3 anni, nel 99,3% (997/1.004) dopo 4 anni, nel 99,2% (727/733) dopo 5 anni e nel 100% (432/432) dei vaccinati dopo 6 anni dalla vaccinazione.

Soggetti di età pari o superiore a 13 anni

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

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

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

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

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

5.3 **Studi preclinici di sicurezza**

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

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Polvere:

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Urea

Sodio cloruro

Sodio glutammato

Sodio fosfato dibasico anidro

Potassio fosfato monobasico

Potassio cloruro

Per informazioni riguardanti i componenti residui presenti in tracce, vedere le sezioni 4.3 e 4.4.

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 **Incompatibilità**

Il vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 **Periodo di validità**

18 mesi

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

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

6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**

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

Il tempo e le condizioni di conservazione del vaccino ricostituito prima del suo utilizzo non devono superare 30 minuti ad una temperatura compresa tra +20°C e +25°C.

Non congelare il vaccino.

6.5 **Natura e capacità del contenitore**

Flaconcino

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

Siringa preriempita

Siringa preriempita da 1 mL (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma clorobutilica) e cappuccio di protezione (gomma clorobutilica), senza ago.

Confezione da 1 dose.

6.6 **Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e l'eliminazione**

Istruzioni per la preparazione del vaccino

Evitare il contatto con i disinfettanti.

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

Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita nel flaconcino contenente il vaccino in polvere. Agitare delicatamente per mescolare completamente.

Aspirare l'intero contenuto nella stessa siringa che viene fornita ed iniettare il vaccino per via sottocutanea.

Il vaccino ricostituito, non utilizzato entro 30 minuti deve essere eliminato.

Il vaccino ricostituito dovrebbe essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Il vaccino non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del vaccino differisce da quanto descritto nella sezione 3.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035032022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

22 Febbraio 2003

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

06 Agosto 2003