

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Priorix-Tetra pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
Vaccin rujeolic, urlian, rubeolic, varicelic (viu atenuat).

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus rujeolic¹ tulpina Schwarz (viu, atenuat), nu mai puțin de $10^{3,0}$ DICC₅₀³

Virus urlian¹ tulpina RIT 4385, derivată din tulpina Jeryl Lynn (viu, atenuat), nu mai puțin de $10^{4,4}$ DICC₅₀³

Virus rubeolic² tulpina Wistar RA 27/3 (viu, atenuat), nu mai puțin de $10^{3,0}$ DICC₅₀³

Virus varicelo-zosterian² tulpina OKA (viu, atenuat), nu mai puțin de $10^{3,3}$ PFU⁴

¹ propagat pe culturi din țesuturi embrionare de pui de găină

² propagat pe celule diploide umane MRC₅

³ doza infectantă a 50% din culturile celulare

⁴ unități formatoare de plăci (Plaque forming units)

Acest vaccin conține neomicină în urme. Vezi pct. 4.3.

Excipient cu efect cunoscut

Vaccinul conține 14 mg sorbitol per doză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută.

Înainte de reconstituire, pulberea are culoare albă până la roz – pal, iar solventul este un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Priorix-Tetra este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor începând cu vârsta de 11 luni împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei.

Utilizarea la copii între 9-10 luni poate fi luată în considerare în circumstanțe speciale. Vezi pct. 4.2.

Notă: Utilizarea Priorix-Tetra trebuie să se facă ca urmare a unor recomandări oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane începând cu vârsta de 11 luni

Persoanelor începând cu vârsta de 11 luni trebuie să li se administreze două doze (a câte 0,5 ml) de Priorix-Tetra. Vârsta persoanelor care pot fi vaccinate cu Priorix-Tetra trebuie să reflecte recomandările oficiale* în vigoare, care variază în funcție de epidemiologia acestor boli.

Este preferabil* ca intervalul dintre doze să fie între 6 săptămâni și 3 luni. Când prima doză este administrată la vârsta de 11 luni, a doua doză trebuie administrată în următoarele 3 luni. În nici un caz intervalul dintre doze nu poate fi mai mic de 4 săptămâni. A se vedea pct. 5.1.

În mod alternativ, în conformitate cu recomandările oficiale în vigoare*:

- Persoanelor cărora li s-a administrat deja o doză unică dintr-un alt vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei și/sau o doză unică dintr-un alt vaccin împotriva varicelei, se poate administra o doză unică de Priorix-Tetra
- Se poate administra o doză unică de Priorix-Tetra, urmată de o doză unică dintr-un alt vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei și/sau o doză unică dintr-un alt vaccin împotriva varicelei.

**Recomandările oficiale în vigoare pot varia în ceea ce privește intervalul dintre doze și nevoia de una sau două doze de vaccinuri împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei.*

Copii cu vârste cuprinse între 9 și 10 luni

În cazul în care o situație epidemiologică necesită vaccinarea copiilor cu vârste mai mici de 11 luni, prima doză de Priorix-Tetra poate fi administrată începând de la vârsta de 9 luni. A doua doză de Priorix-Tetra trebuie administrată la trei luni după prima doză. (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Vaccinul trebuie injectat subcutanat (SC) sau intramuscular (IM) în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea anterolaterală superioară a coapsei.

Este preferabil administrarea subcutanată a vaccinului la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice altă tulburare de coagulare (vezi pct 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de utilizare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Similar altor vaccinuri, administrarea de Priorix-Tetra trebuie amânată la subiecții cu tulburări febrile severe acute. Totuși, prezența unei infecții minore, ca de exemplu o răceală, nu ar trebui să conducă la amânarea vaccinării.

Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la neomicină. Antecedentele de dermatită de contact la neomicină nu constituie o contraindicație. Pentru alergia la ouă, vezi pct. 4.4.

Hipersensibilitatea după o administrare anterioară a unui vaccin împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și/sau varicelei.

Deficiență imună umorală sau celulară gravă (primară sau dobândită), ca de exemplu imunodeficiență combinată severă, agamaglobulinemie și SIDA sau infecție cu HIV simptomatică sau la copii cu procentul de limfocite T CD⁴⁺ sub valoarea conformă cu vârsta: copii cu vârsta sub 12 luni CD⁴⁺ < 25%; copii cu vârsta cuprinsă între 12-35 luni CD⁴⁺ < 20%; copii cu vârsta cuprinsă între 36-59 luni CD⁴⁺ < 15% (vezi pct. 4.4).

Sarcină. În plus, sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie la întotdeauna disponibile imediat tratament și supraveghere medicale adecvate, în eventualitatea apariției rarelor reacții anafilactice ce apar după administrarea vaccinului.

Înainte de injectarea vaccinului trebuie permisă evaporarea alcoolului sau a altor agenți dezinfectanți, pentru că aceștia pot inactiva virusurile atenuate din vaccin.

Componentele rujeolice și urliene ale vaccinului sunt produse pe culturi de țesuturi embrionare de pui de găină și pot conține urme de proteine din ou. Persoanele cu antecedente de reacții anafilactice, anafilactoidice sau alte reacții imediate (de exemplu urticarie generalizată, edem al cavității bucale și al gâtului, dificultăți la respirație, hipotensiune arterială sau șoc) ce au urmat ingestiei de ouă pot avea un risc crescut de reacții de hipersensibilitate imediată după vaccinare, deși aceste tipuri de reacții au fost demonstrate a fi foarte rare. Persoanele care au avut anafilaxie după ingestia de ouă trebuie vaccinate cu extremă prudență, cu tratament adecvat împotriva anafilaxiei la îndemână, în eventualitatea apariției unei astfel de reacții.

Tratamentul cu salicilați trebuie evitat timp de 6 săptămâni după fiecare vaccinare cu Priorix-Tetra, întrucât sindromul Reye a fost raportat după utilizarea de salicilați în timpul infecției naturale cu varicelă.

Poate fi obținută o protecție limitată împotriva rujeolei sau varicelei prin vaccinare în primele 72 de ore după expunerea naturală la aceste boli.

Convulsii febrile

S-a observat un risc crescut de febră și convulsii febrile între 5 și 12 zile de la administrarea primei doze de Priorix-Tetra, comparativ cu administrarea concomitentă a vaccinului rujeolic, urlian, rubeolic și a vaccinului varicelic (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Vaccinarea persoanelor cu antecedente personale sau familiale de convulsii (inclusiv convulsii febrile) se va lua în considerare cu precauție. Pentru aceste persoane, se va avea în vedere, pentru prima doză, imunizarea alternativă cu vaccinuri rujeolic, urlian, rubeolic și varicelic separate (vezi pct. 4.2). În orice circumstanță, persoanele vaccinate vor fi monitorizate pentru apariția febrei pe parcursul perioadei de risc.

Incidența de apariție a febrei este în mod obișnuit ridicată după administrarea primei doze de vaccin cu componentă rujeolică. Nu au existat indicații privind existența unui risc crescut de apariție a febrei după administrarea celei de-a doua doze.

Pacienți imunocompromiși

Vaccinarea poate fi luată în considerare la pacienți cu anumite deficiențe imunitare, în cazul în care beneficiile depășesc riscurile (de exemplu, subiecți asimptomatici cu HIV, deficite de imunoglobuline subclasa IgG, neutropenie congenitală, boală granulomatoasă cronică și boli de deficit a complementului).

Pacienții imunocompromiși care nu au contraindicații pentru această vaccinare (vezi pct. 4.3) pot să nu răspundă la fel de bine ca subiecții imunocompetenți, de aceea, anumiți pacienți pot contacta rujeolă, oreion, rubeolă sau varicelă în caz de expunere, în pofida vaccinării corespunzătoare. Acești pacienți trebuie monitorizați atent, pentru a detecta semne de rujeolă, oreion, rubeolă și varicelă.

Transmitere

Transmiterea virusurilor rujeolei, oreionului și rubeolei de la persoanele vaccinate la contactii susceptibili nu a fost niciodată susținută de dovezi, deși excreția faringială a virusului rubeolei este

cunoscută a avea loc timp de 7-28 de zile după vaccinare, cu un vârf al excreției în ziua a 11-a. S-a demonstrat că transmiterea tulpinii virale de varicela OKA apare cu o frecvență foarte mică la contactii seronegativi ai persoanelor vaccinate care dezvoltă erupții cutanate tranzitorii. Nu poate fi exclusă transmiterea tulpinii virale de varicela OKA de la persoanele vaccinate care nu dezvoltă erupții cutanate tranzitorii la contactii seronegativi. În orice caz, transmiterea la persoana vaccinată nu a fost confirmată în absența leziunilor cutanate asociate cu vaccinul.

Persoanele vaccinate, chiar și cei care nu dezvoltă erupții cutanate tranzitorii asemănătoare varicelei, trebuie să evite, pe cât posibil, contactele apropiate cu persoane cu risc crescut, susceptibile la varicelă, pentru o perioadă de până la 6 săptămâni după vaccinare. În condițiile în care contactul cu persoane cu risc crescut, susceptibile la varicelă, este inevitabil, riscul potențial de transmitere a virusului varicelic din compoziția vaccinului trebuie pus în balanță cu riscul de a contacta și a transmite virusul varicelic sălbatic.

Persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă includ:

- Persoane imunocompromise (vezi punctul 4.3 și 4.4)
- Femei gravide fără antecedente pozitive documentate de varicelă sau dovezi clinice de laborator ale unei infecții anterioare.
- Nou-născuți ale căror mame nu au antecedente pozitive documentate de varicelă sau dovezi clinice de laborator ale unei infecții anterioare.

Priorix-Tetra nu trebuie să fie administrat niciodată intravascular sau intradermic.

Trombocitopenie

La pacienții cu trombocitopenie au fost raportate agravări și recurențe ale acestora după prima doză cu un vaccin viu împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei. În asemenea cazuri, raportul risc/beneficiu al imunizării cu Priorix-Tetra trebuie atent evaluat. Vaccinarea acestor pacienți trebuie făcută cu precauție și este preferabil să se utilizeze administrarea subcutanată.

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Similar oricărui vaccin, este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imun protector. Similar altor vaccinuri varicelice, au fost raportate cazuri de varicelă la persoane la care s-a administrat anterior Priorix-Tetra. Aceste cazuri intercurente sunt de obicei ușoare, cu un număr mai mic de leziuni și febră mai mică, comparativ cu cazurile apărute la persoane nevaccinate.

Există foarte puține rapoarte privind varicela diseminată cu afectarea organelor interne după vaccinare cu tulpina varicelică OKA din compoziția vaccinului, mai ales la persoane imunocompromise.

Interferența cu testarea serologică (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile clinice au demonstrat că Priorix-Tetra poate fi administrat simultan cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate [inclusiv vaccinurile hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular (DTPa), vaccinul *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul polio inactivat (IPV), vaccinul împotriva hepatitei B (HBV), vaccinul meningococic serogrup B (Men B), vaccinul meningococic conjugat serogrup C (Men C), vaccinul meningococic conjugat serogrup A, C, W-135 și Y (Men ACWY) și vaccinul pneumococic conjugat decavalent.

Din cauza riscului crescut de febră, sensibilității la nivelul locului de injectare, schimbării obiceiurilor alimentare și iritabilității atunci când Bexsero a fost administrat concomitent cu Priorix-Tetra, pot fi luate în considerare vaccinări separate, atunci când este posibil.

Nu există date suficiente care să susțină utilizarea Priorix-Tetra concomitent cu alte vaccinuri.

Dacă Priorix-Tetra trebuie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injectare.

Testarea serologică

Dacă este necesară testarea la tuberculină, aceasta trebuie efectuată înainte sau simultan cu vaccinarea, întrucât s-a raportat că vaccinurile combinate împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei pot produce o scădere temporară a sensibilității cutanate la tuberculină. Întrucât această anergie poate dura până la 6 săptămâni, testarea la tuberculină nu trebuie să fie efectuată în acest interval după vaccinare, pentru a evita rezultatele fals-negative.

La subiecții la care s-au administrat gamaglobuline umane sau transfuzii de sânge, vaccinarea trebuie amânată cu cel puțin 3 luni, din cauza posibilității eșecului vaccinării, prin anticorpi dobândiți pasiv.

Persoanele vaccinate trebuie să evite utilizarea salicilaților timp de 6 săptămâni după fiecare vaccinare cu Priorix-Tetra (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitate

Priorix-Tetra nu a fost evaluat în cadrul studiilor de fertilitate.

Sarcina

Femeile gravide nu trebuie vaccinate cu Priorix-Tetra.

Cu toate acestea, nu au fost raportate afecțiuni fetale în cazul administrării vaccinurilor împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei sau varicelei la femei gravide.

Sarcina trebuie evitată timp de 1 lună de la vaccinare. Femeile care intenționează să rămână gravide trebuie sfătuite să amâne momentul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date adecvate despre utilizarea Priorix-Tetra în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Priorix-Tetra asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Priorix-Tetra nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe date din studii clinice în care peste 6700 de doze de Priorix-Tetra au fost administrate subcutanat la peste 4000 de copii cu vârste între 9 și 27 de luni. Evenimentele au fost înregistrate timp de până la 42 de zile după vaccinare.

Cele mai frecvente reacții adverse în urma administrării Priorix-Tetra au fost durere și eritem la locul injectării și febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (măsurată rectal) sau $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (măsurată axilar/oral).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt clasificate în funcție de următoarea frecvență:

Foarte frecvente:	($\geq 1/10$)
Frecvente:	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente:	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare:	($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare: (<1/10000)

Date raportate din studii clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<u>Infecții și infestări</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>infecții ale căilor respiratorii superioare</u>
	<u>Rare</u>	<u>otită medie</u>
<u>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>limfadenopatie</u>
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>anorexie</u>
<u>Tulburări psihice</u>	<u>Frecvente</u>	<u>iritabilitate</u>
	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>plâns, nervozitate, insomnie</u>
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	<u>Rare</u>	<u>convulsii febrile *</u>
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>rinită</u>
	<u>Rare</u>	<u>tuse, bronșită</u>
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>tumefiere a glandei parotide, diaree, vărsături</u>
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	<u>Frecvente</u>	<u>erupții cutanate tranzitorii</u>
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	<u>Foarte frecvente</u>	<u>durere și eritem la locul injectării, febră (măsurată rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$; măsurată axilar/oral: $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)* *</u>
	<u>Frecvente</u>	<u>edem la locul injectării, febră (măsurată rectal $> 39,5^{\circ}\text{C}$; măsurată axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)* *</u>
	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>letargie, stare de rău, astenie</u>

*Riscul de apariție al convulsiilor febrile după administrarea primei doze de vaccin Priorix-Tetra la copiii cu vârste între 9 și 30 de luni, comparativ cu administrarea vaccinului rujeolic, urlian, rubeolic sau administrarea simultană, dar separată, a vaccinului rujeolic, urlian, rubeolic și a vaccinului varicelic a fost analizat în cadrul unei analize retrospective a bazei de date.

Studiul a inclus 82656 de copii care au fost imunizați cu vaccinul rujeolic, urlian, rubeolic și varicelic, 149259 imunizați cu vaccin rujeolic, urlian, rubeolic și 39203 imunizați cu vaccin rujeolic, urlian, rubeolic și, separat, cu vaccin varicelic.

În funcție de definiția cazurilor utilizată pentru a identifica convulsiile febrile pe parcursul perioadei principale de risc, de 5 până la 12 zile după administrarea primei doze, incidențele convulsiilor febrile au fost de 2,18 (ÎI 95%: 1,38; 3,45) sau de 6,19 (ÎI 95% : 4,71; 8,13) per 10000 de subiecți pentru grupul vaccinat cu vaccin rujeolic, urlian, rubeolic și varicelic și de 0,49 (ÎI 95%: 0,19; 1,25) sau 2,55 (ÎI 95%: 1,67; 3,89) per 10000 de subiecți pentru cohortele grupului de control.

Aceste date sugerează prezența unui caz suplimentar de convulsie febrilă per 5882 sau 2747 de subiecți vaccinați cu Priorix-Tetra, comparativ cu cohortele grupului de control care au fost vaccinate cu vaccin rujeolic, urlian, rubeolic sau simultan, dar separat, cu vaccinul rujeolic, urlian, rubeolic și vaccinul varicelic (risc atribuit de 1,70 (ÎI 95% :-1,86; 3,46) și respectiv 3,64 (ÎI 95% : -6,11; 8,30) per 10000 de subiecți)- vezi secțiunea 5.1.

** În urma administrării primei doze de vaccin combinat rujeolic, urlian, rubeolic, varicelic, a fost observată o incidență crescută a febrei (de aproximativ 1,5 ori), comparativ cu administrarea concomitentă a vaccinurilor combinat rujeolic, urlian, rubeolic și a celui varicelic, în locuri de administrare diferite.

Nu au fost efectuate studii cu Priorix-Tetra (MMRV) la subiecți cu vârsta > 6 ani. Profilul de siguranță al vaccinului Priorix-Tetra la subiecți cu vârsta > 6 ani este extrapolat din datele existente obținute cu vaccinurile GlaxoSmithKline MMR (Priorix) și vaccinul monovalent de varicela Oka (Varilrix). Spectrul reacțiilor adverse ca febra, erupții cutanate, durere la locul injectării, edem la locul injectării și înroșirea locului injectării, la subiecți cu vârsta > 6 ani care au fost vaccinați cu Priorix sau Varilrix a fost comparabil cu cel observat la copiii cu vârsta < 6 ani cărora li s-a administrat Priorix-Tetra. În aceste studii clinice s-au obținut dovezi pentru a concluziona că a doua doză de vaccin MMR este mai bine tolerată din punct de vedere al febrei decât prima doză, în timp ce reactivitatea vaccinului pentru varicelă tinde să rămână similară indiferent de doza aplicată. Edemul la locul injectării este raportat “frecvent” la copiii cărora li s-a administrat Priorix-Tetra, în timp ce în studiile cu vaccinul Varilrix la adolescenți și adulți este raportat ca “foarte frecvent”.

Date raportate după punerea pe piață

În timpul supravegherii după punerea pe piață, în rare cazuri, următoarele reacții adverse suplimentare au fost identificate. Deoarece acestea sunt raportate voluntar, din cadrul unei populații de mărime necunoscută, nu este posibilă estimarea realistă a frecvenței acestora.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<u>Infecții și infestări</u>	Meningită, herpes zoster*, sindrom pseudo-rujeolic, sindrom pseudo-oreionnic (inclusiv orhită, epididimită și parotidită)
<u>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</u>	Trombocitopenie, purpură trombocitopenică
<u>Tulburări ale sistemului imun</u>	Reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice și anafilactoide)
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	Encefalită, cerebelită, accident vascular cerebral, sindrom Guillain Barré, mielită transversă, nevrită periferică, simptome asemănătoare cerebelitei (inclusiv tulburări tranzitorii ale mersului și ataxie tranzitorie)
<u>Tulburări vasculare</u>	Vasculită
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	Eritem polimorf, erupție cutanată tranzitorie asemănătoare varicelei
<u>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	Artralgie, artrită

* Această reacție adversă raportată după vaccinare este de asemenea o consecință a infecției cu virusul sălbatic varicelian. Nu există nici un indiciu al creșterii riscului de apariție a herpesului zoster după vaccinare comparativ cu boala de tip sălbatic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccin viral, codul ATC J07BD54

Eficacitate

Eficacitatea vaccinului monovalent pentru varicelă Oka/RIT (Varilrix) al GlaxoSmithKline (GSK) și al vaccinului Priorix-Tetra în prevenirea varicelei a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic extins efectuat în mai multe țări, randomizat, care a inclus vaccinul rujeolic, urlian, rubeolic al GSK (Priorix) ca grup de control activ. Studiul clinic a fost realizat în Europa, unde vaccinarea de rutină împotriva virusului varicelic nu era implementată la acel moment. Copiilor, cu vârsta cuprinsă între 12 și 22 de luni, le-au fost administrate două doze de Priorix-Tetra la o distanță de 6 săptămâni între doze sau le-a fost administrată o doză de Varilrix. Eficacitatea vaccinului împotriva varicelei confirmată epidemiologic sau prin intermediul PCR (Reacție de Polimerizare în Lanț), indiferent de gradul de severitate al bolii (definită utilizând o scală prespecificată) și împotriva cazurilor confirmate, moderate și severe de varicelă, a fost demonstrată după o primă perioadă de monitorizare de 2 ani (durata medie fiind de 3,2 ani). Eficacitatea persistentă a fost observată în același studiu pe termen lung de monitorizare de 6 ani (durata medie fiind de 6,4 ani) și 10 ani (durata medie fiind de 9,8 ani).

Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Grupuri vaccinate	Durata	Eficacitatea împotriva cazurilor confirmate de varicelă indiferent de gradul de severitate al bolii	Eficacitatea împotriva cazurilor confirmate, moderate și severe de varicelă
Priorix-Tetra (2 doze) N = 2,489	2 ani	94.9% (97.5% ÎÎ: 92.4;96.6)	99.5% (97.5% ÎÎ: 97.5;99.9)
	6 ani ⁽¹⁾	95.0% (95% ÎÎ: 93.6;96.2)	99.0% (95% ÎÎ: 97.7;99.6)
	10 ani ⁽¹⁾	95.4% (95% ÎÎ: 94.0;96.4)	99.1% (95% ÎÎ: 97.9;99.6)
Varilrix (1 doză) N = 2,487	2 ani	65.4 % (97.5% ÎÎ: 57.2;72.1)	90.7% (97.5% ÎÎ: 85.9;93.9)
	6 ani ⁽¹⁾	67.0% (95% ÎÎ: 61.8;71.4)	90.3% (95% ÎÎ: 86.9;92.8)
	10 ani ⁽¹⁾	67.2% (95% ÎÎ: 62.3;71.5)	89.5% (95% ÎÎ: 86.1;92.1)

N = numărul de subiecți înrolați în studiu și vaccinați

(1) analiză descriptivă

Eficacitate

Datele de eficacitate sugerează un nivel mai ridicat de protecție și o formă mai ușoară a bolii după administrarea a două doze de vaccin, cu componentă varicelică, în comparație cu administrarea unei singure doze.

Eficacitatea administrării a două doze de Priorix-Tetra, în timpul epidemiilor de varicelă apărute în centre de îngrijire de zi în Germania, unde este recomandată vaccinarea împotriva varicelei la copii, începând cu vârsta de 11 luni, a fost de 91% (95% ÎI: 65;98) împotriva oricărei forme a bolii și 94% (95% ÎI: 54;99) împotriva varicelei moderate.

Eficacitatea unei doze de Varilrix a fost estimată în contexte diferite (focare, studii de caz-control și baze de date) și a variat între 20%-92% împotriva oricărei forme a varicelei și între 86%-100% împotriva varicelei moderate sau severe.

Răspunsul imun

Mai multe studii clinice au evaluat răspunsul imun determinat de Priorix-Tetra administrat subcutanat. Titrurile de anticorpi anti-rujeolici, anti-urlieni și anti-rubeolici au fost determinate folosind tehnici disponibile comercial de dozare imunoenzimatică (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA). Suplimentar, anticorpii anti-urlieni au fost titrați folosind o tehnică neutralizantă a reducerii plăcii (plaque-reduction neutralisation assay). Acești parametrii serologici sunt larg acceptați ca markeri-surogat pentru protecția imună. O tehnică comercială modificată de imunofluorescență (IFA, discontinuată între timp) și o tehnică comercială ELISA au fost folosite pentru a compara răspunsul imun împotriva varicelei determinat de Priorix-Tetra cu cel observat la vaccinul GSK împotriva varicelei.

În trei studii clinice efectuate în Europa (Austria, Finlanda, Germania, Grecia, Polonia) aproximativ 2000 de copii nevaccinați anterior, cu vârste cuprinse între 11 și 23 de luni, au fost vaccinați cu 2 doze de Priorix-Tetra, cu un interval de 6 săptămâni între doze. Ratele de seroconversie (SC) și media geometrică a concentrațiilor/titrurilor de anticorpi (MGC/MGT) sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Testare a anticorpilor (cut-off)	După doza 1		După doza 2	
	Rate de seroconversie (95 % ÎI)	MGC/MGT (95 % ÎI)	Rate de seroconversie (95 % ÎI)	MGC/MGT (95 % ÎI)
Rujeolă ELISA (150mIU/ml)	96,4% (ÎI: 95,5;97,2)	3184,5 (ÎI: 3046,5;3328,7)	99,1% (ÎI: 98,6;99,5)	4828,6 (ÎI: 4644,3;5020,1)
Oreion ELISA (231U/ml)	91,3% (ÎI: 90,0;92,5)	976,7 (ÎI: 934,8;1020,5)	98,8% (ÎI: 98,2;99,2)	1564,4 (ÎI: 1514,6;1615,8)
Neutralizare (1:28)	95,4% (ÎI: 94,3;96,3)	147,0 (ÎI: 138,6;155,8)	99,4% (ÎI: 98,9;99,7)	478,4 (ÎI: 455,1;503,0)
Rubeolă ELISA (4IU/ml)	99,7% (ÎI: 99,4; 99,9)	62,2 (ÎI: 60,0;64,5)	99,9% (ÎI: 99,6;100)	119,7 (ÎI: 116,4;123,1)
Varicelă IFA (1:4)	97,2% (ÎI: 96,3;97,9)	97,5 (ÎI: 92,2;103,1)	99,8% (ÎI: 99,5;100)	2587,8 (ÎI: 2454,0;2728,9)
ELISA (50mIU/ml)	89,4% (ÎI: 87,8;90,8)	112,0 (ÎI: 93,5;134,0)	99,2% (ÎI: 98,5; 99,6)	2403,9 (ÎI: 1962,4;2944,6)

Ratele de seroconversie și mediile geometrice ale concentrațiilor/titrurilor de anticorpi au fost similare cu cele observate după vaccinarea separată cu Varilrix și Priorix.

La copii vaccinați la vârsta de 11 luni, proporția de copii cu titruri protectoare pentru rujeolă (≥ 150 mUI/ml) după prima doză este 91-92%, proporție mai mică decât cea observată când prima doză este administrată de la vârsta de 12 luni.

A doua doză de Priorix-Tetra a indus o creștere a ratelor de seroconversie și/sau a nivelelor de anticorpi pentru componentele împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei. De aceea, pentru a evita infecția în intervalul dintre doze, se preferă ca administrarea celei de-a doua doze să aibă loc în următoarele trei luni de după prima doză.

Datele sugerează o eficacitate mai mare și o scădere a incidenței varicelei de scăpare după două doze de vaccin față de o singură doză. Acest lucru se corelează cu o creștere a titrurilor de anticorpi anti-varicelă determinate de a doua doză, ceea ce sugerează că a doua doză de antigen al varicelei acționează ca un amplificator al răspunsului.

În cadrul a 2 studii clinice a fost evaluat răspunsul imun indus de Priorix-Tetra, administrat ca a doua doză în cadrul vaccinării ROR la copii cu vârsta cuprinsă între 24 luni și 6 ani. Copiilor le-a fost anterior administrată schema de imunizare cu un vaccin ROR sau, alternativ, cu un vaccin ROR administrat concomitent cu un vaccin varicelic viu atenuat. Ratele de seropozitivitate pentru anticorpii anti-varicelă au fost de 98,1 % (IFA) la copiii vaccinați anterior cu vaccinul ROR și 100% la copiii vaccinați anterior cu un vaccin ROR administrat concomitent cu un vaccin varicelic viu atenuat. Ratele de seropozitivitate pentru anticorpii anti-rujeolici, anti-urlieni și anti-rubeolici au fost 100% în cazul ambelor studii.

Răspuns imun la persoane cu vârsta > 6 ani

Nu au fost realizate studii clinice pentru a evalua imunogenicitatea vaccinului Priorix-Tetra la persoane cu vârsta > 6 ani. Imunogenicitatea vaccinului Priorix-Tetra la persoane cu vârsta > 6 ani este extrapolată din datele disponibile pentru Priorix și Varilrix.

Răspuns imun la copii cu vârsta cuprinsă între 9 și 10 luni

Un studiu clinic efectuat în Asia (Singapore) a înrolat 300 de copii sănătoși cu vârste cuprinse între 9 și 10 luni la momentul primei doze. Din aceștia, 153 subiecți au fost vaccinați cu 2 doze de Priorix-Tetra, cu un interval între doze de 3 luni, și 147 de subiecți au fost vaccinați cu Priorix și Varilrix. Ratele de seroconversie și mediile geometrice ale concentrațiilor/titrurilor anticorpilor au fost similare cu cele observate după vaccinarea separată cu Varilrix și Priorix. Ratele de seroconversie după prima doză de Priorix-Tetra au fost comparabile pentru toți antigenii, cu excepția rujeolei, cu cele observate la copii cu vârsta cuprinsă între 12-24 luni din alte studii clinice. Rata de seroconversie pentru rujeolă raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 9 și 10 luni după o doză de Priorix-Tetra a fost de 93,3% (95% II: 87,6;96,9). Copiii în primul an de viață pot să nu răspundă suficient la componentele vaccinului, posibil din cauza interferenței cu anticorpii materni. De aceea, o a doua doză de Priorix-Tetra trebuie administrată la trei luni după prima doză.

Imunogenicitatea și siguranța administrării intramusculare a vaccinului Priorix-Tetra au fost evaluate într-un studiu comparativ realizat la 328 de copii cu vârsta cuprinsă între 11 și 21 de luni cărora li s-au administrat 2 doze de Priorix-Tetra, fie pe cale intramusculară, fie subcutanat. Studiul a demonstrat profiluri de imunogenicitate și siguranță comparabile pentru ambele căi de administrare.

Persistența răspunsului imun la rujeolă, oreion și rubeolă

Intr-un studiu clinic în care au fost incluși copii cu vârsta între 12 și 22 luni cărora le-au fost administrate două doze de Priorix-Tetra (N= 2,489), ratele de seropozitivitate pentru anticorpii anti-rujeolici, anti-urlieni și anti-rubeolici în cazul subiecților cu un titru de anticorpi egal sau mai mare decât pragul definit, observate după o perioadă de monitorizare de 2, 6 și 10 ani sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Durata	Testare a anticorpilor (de tip cut-off)		
	Rujeola	Oreion	Rubeola

	ELISA (150 mIU/ml)	ELISA (231 U/ml)	ELISA (4 IU/ml)
2 ani	99.1%	90.5%	100%
6 ani	99.0%	90.5%	99.8%
10 ani	98.5%	90.0%	97.7%

ELISA: Test de dozare imunoenzimatică

Deoarece mai sus sunt furnizate date solide referitoare la eficacitatea împotriva bolii varicela până la vârsta de 10 ani (a se vedea pct. „Eficacitate”) și întrucât nu există un prag de protecție împotriva bolii varicela stabilite cu datele imunologice obținute, nu sunt furnizate date despre persistența anticorpului anti-varicelă.

Studiu observațional de supraveghere a siguranței după punerea pe piață

Riscul de convulsii febrile după administrarea primei doze de Priorix-Tetra la copii cu vârste cuprinse între 9 și 30 de luni a fost analizat în cadrul unei analize retrospective a bazei de date (vezi punctul 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu de toxicitate cu doze repetate, la animale, nu a demonstrat nicio toxicitate locală sau sistemică a vaccinului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Aminoacizi
Lactoză anhidră
Manitol
Sorbitol
Mediu 199

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

După reconstituire, vaccinul trebuie administrat imediat sau păstrat în frigider (2°C – 8°C). Dacă nu este folosit în 24 de ore, vaccinul trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon (sticlă de tip I) cu un dop (cauciuc butilic).

0,5 ml de solvent într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston cu opritor (cauciuc butilic), cu sau fără ace separate, în ambalaje de următoarele dimensiuni:

- cu 2 ace separate: ambalaje de 1 sau 10.
- fără ac: ambalaje de 1, 10, 20 sau 50.

Este posibil ca nu toate ambalajele să fie comercializate.

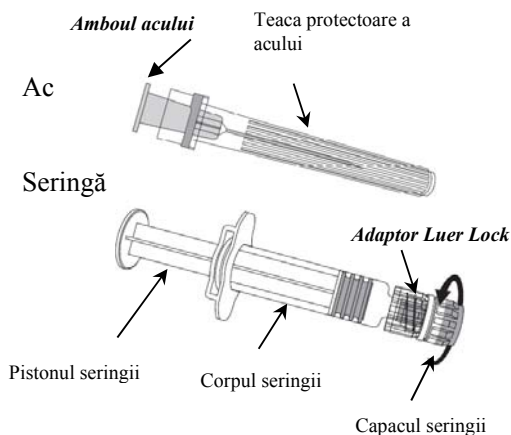
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Vaccinul reconstituit trebuie să fie verificat vizual înainte administrării pentru a observa existența oricăror particule străine și/sau aspect fizic anormal. Dacă oricare dintre acestea sunt observate, nu administrați vaccinul.

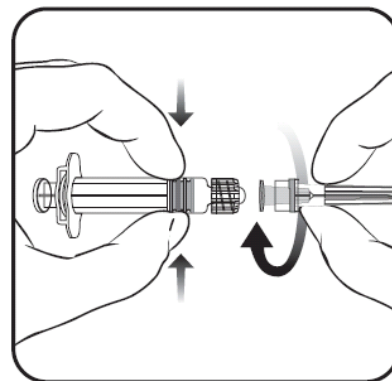
Vaccinul este reconstituit prin adăugarea întregului conținut al seringii preumplute cu solvent în flaconul care conține pulberea.

Pentru a atașa acul la seringă, citiți cu atenție instrucțiunile aferente imaginilor 1 și 2.

Cu toate acestea, seringă pusă la dispoziție împreună cu vaccinul Priorix-tetra poate fi ușor diferită (fără filet) față de seringă ilustrată. În acest caz, acul va fi atașat fără rotire la seringă.



Imaginea 1



Imaginea 2

Țineți întotdeauna seringă de corpul acesteia, nu de piston sau de adaptorul Luer Lock (ALL) și mențineți acul pe aceeași linie cu axul seringii (cum este ilustrat în imaginea 2). Dacă nu procedați astfel, adaptorul se poate deforma și prezenta scurgeri.

Dacă ALL se desprinde în timpul asamblării seringii, se va utiliza o nouă doză de vaccin (seringă nouă și alt flacon).

1. Deșurubați capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic (după cum este ilustrat în imaginea 1).

Indiferent dacă ALL se rotește sau nu, vă rugăm să urmați pașii următori:

2. Atașați acul la seringă, conectând ușor amboul acului la ALL și rotind acul pe seringă în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează (după cum este ilustrat în imaginea 2).
3. Îndepărtați teaca protectoare a acului, care poate fi puțin rigidă.
4. Adăugați solventul la pulbere. Amestecul trebuie bine agitat, până când pulberea este complet dizolvată în solvent.

Culoarea vaccinului reconstituit poate varia de la portocaliu-deschis la roz-fucsia, datorită unor variații minore de pH. Acest lucru este normal și nu afectează eficacitatea vaccinului. Dacă sunt observate alte variații, nu administrați vaccinul.

5. Aspirați întregul conținut al flaconului
6. Pentru administrarea vaccinului trebuie utilizat un ac nou. Deșurubați acul seringii și atașați acul pentru injecție prin repetarea pasului 2 de mai sus.

Orice medicament nefolosit sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Str. Costache Negri nr. 1-5, Opera Center One, et. 5 și 6 (Zona 1), Sector 5, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11722/2019/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2020