REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varilrix pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă
vaccin varicelic (viu)

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conţine:
Virus varicelo-zosterian[1], tulpina OKA (viu, atenuat) minimum $10^{3,3}$ UFP[2]

[1]produs în celule diploide umane MRC-5 2
[2]unităţi formatoare de plaje

Acest vaccin conţine cantităţi reziduale de neomicină (vezi pct. 4.3).

Excipienţi cu efect cunoscut:
Vaccinul conţine sorbitol 6 mg per fiecare doză.
Vaccinul conţine fenilalanină 331 micrograme per fiecare doză (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă.
Înainte de reconstituire, pulberea este de culoare crem-pal până la gălbui sau roz-pal, iar solventul este o soluţie limpede şi incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Varilrix este indicat pentru imunizarea activă împotriva varicelei:
- la persoane sănătoase de la vârsta de 9 luni la 11 luni (vezi pct. 5.1), în anumite condiții;
- la persoane sănătoase începând cu vârsta de 12 luni (vezi pct. 5.1)
- ca tratament profilactic după expunere, în cazul administrării la persoane sănătoase susceptibile care au fost expuse la virusul varicelic, în interval de 72 ore de la contact (vezi pct. 4.4 şi 5.1);
- la persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Utilizarea Varilrix trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Pentru Varilrix, schemele de imunizare trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

Persoane sănătoase
Sugari cu vârsta cuprinsă între 9 luni şi 11 luni (inclusiv)
Sugarilor cu vârsta de la 9 până la 11 luni (inclusiv) trebuie să li se administreze două doze de Varilrix, pentru asigurarea unei protecţii optime împotriva varicelei (vezi pct. 5.1). A doua doză trebuie administrată după un interval de minimum de 3 luni.

Copii cu vârsta începând de la 12 luni, adolescenţi şi adulţi
La copii cu vârste începând de la 12 luni, precum şi la adolescenţi şi adulţi, trebuie administrate două doze de Varilrix, pentru asigurarea unei protecţii optime împotriva varicelei (vezi pct. 5.1). A doua doză trebuie administrată, în general, la interval de minimum 6 săptămâni după prima doză. Intervalul dintre doze nu trebuie să fie, în nicio situaţie, mai mic de 4 săptămâni.

Pacienţi cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Persoanele cu risc crescut de apariţie a unor forme severe de varicelă pot obţine beneficii prin repetarea vaccinării după schema de vaccinare cu două doze (vezi pct. 5.1). După imunizare poate fi indicată măsurarea periodică a titrurilor de anticorpi împotriva varicelei pentru identificarea persoanelor care pot obţine beneficii în urma reimunizării. Sub nicio formă, intervalul dintre doze nu trebuie să fie mai mic de 4 săptămâni.

Alte grupe de copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Varilrix la sugari cu vârsta sub 9 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interşanjabilitate
- La persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conține virus varicelic poate fi administrată o singură doză de Varilrix.
- Se poate administra o singură doză de Varilrix, urmată de administrarea unei singure doze dintr-un alt vaccin care conține virus varicelic.

Mod de administrare

Varilrix se va injecta pe cale subcutanată (s.c.) sau intramusculară (i.m.) în regiunea muşchiului deltoid sau în zona antero-laterală a coapsei.

La pacienţii cu tulburări de sângerare (de exemplu, trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare), Varilrix se va administra subcutanat.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Varilrix este contraindicat la persoanele cu imunodeficienţă umorală sau celulară severă (primară sau dobândită), precum (vezi şi pct. 4.4):
- subiecţi cu imunodeficienţă, al căror număr total de limfocite este mai mic de 1200 pe mm^3;
- subiecţi care prezintă alte dovezi de lipsă a competenţei răspunsului imun cellular (de exemplu, pacienţi cu leucemii, limfoame, discrazii sanguine, infecţii cu HIV manifeste din punct de vedere clinic);
- subiecţi cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv corticoterapie în doze mari;

- imunodeficienţă combinată severă;
- hipogamaglobulinemie;
- SIDA sau infecţie HIV simptomatică sau un procent de limfocite T $CD4^+$ specific vârstei la copiii sub 12 luni: $CD4^+$ <25%; copii între 12 și 35 luni: $CD4^+$ <20%; copii între 36 și 59 luni: $CD4^+$ <15%.

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la neomicină. Cu toate acestea, dermatita de contact la neomicină în antecedentele medicale nu reprezintă o contraindicație.

Varilrix este contraindicat la persoanele care au prezentat manifestări de hipersensibilitate după administrarea anterioară a vaccinului împotriva varicelei.

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Ca şi în cazul altor vaccinuri, administrarea Varilrix trebuie amânată la pacienţii cu boali febrile acute severe. Cu toate acestea, prezenţa unei infecţii minore, precum o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

După sau chiar înainte de orice vaccinare poate surveni sincopa (leşinul), în special la adolescenţi, ca reacţie psihogenă la injecţia cu ac. Aceasta poate fi însoţită de o serie de simptome neurologice, cum ar fi tulburarea temporară a vederii, parestezie şi mişcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leşinului, este important să fie luate măsuri de precauţie.

Similar oricărui vaccin cu administrare injectabilă, trebuie să fie disponibil tratament medical adecvat şi posibilitatea de monitorizare, în eventualitatea unei reacţii anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Alcoolul şi alţi agenţi dezinfectanţi trebuie lăsaţi să se evapore de pe piele înainte de injectarea vaccinului, întrucât aceste substanțe pot inactiva virusurile atenuate din componenţa vaccinului.

Se poate obţine o protecţie limitată împotriva varicelei prin vaccinarea în interval de până la 72 de ore după expunerea la boala naturală (vezi pct. 5.1).

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil să nu se obţină un răspuns imun protector la toate persoanele vaccinate.

Similar altor vaccinuri varicelice, s-a dovedit că pot apărea cazuri de varicelă la persoane vaccinate anterior cu Varilrix. Aceste cazuri postvaccinale constau, de obicei, în forme uşoare de varicelă, cu un număr mai redus de leziuni şi febră mai mică, în comparaţie cu formele apărute la persoanele nevaccinate.

Transmitere
S-a demonstrat că virusul varicelic tulpina Oka din compoziția vaccinului se poate transmite, cu o frecvenţă foarte scăzută, la contacţii seronegativi ai persoanelor vaccinate care au dezvoltat o erupţie de tip varicelic. Posibilitatea de transmitere a tulpinii Oka de virus varicelic din compoziția vaccinului de la o persoană vaccinată fără erupţie cutanată la contacţii seronegativi nu poate fi exclusă.
Comparativ cu persoanele sănătoase vaccinate, pacienţii cu leucemie au o probabilitate mai mare de apariţie a erupţiilor cutanate papulo-veziculare (vezi şi pct. 4.8). Şi în aceste cazuri, evoluţia bolii la contacţi a fost uşoară.

Persoanele vaccinate, chiar şi cele care nu dezvoltă erupţie de tip varicelic, trebuie să încerce să evite pe cât posibil contactul cu persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă, timp de până la 6 săptămâni după vaccinare. În situaţiile în care nu se poate evita contactul cu persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă, trebuie ponderat riscul potenţial de transmitere a virusului varicelic din compoziția vaccinului, comparativ cu riscul de contactare şi transmitere a virusului varicelei de tip sălbatic.
Printre persoanele cu risc cresut, susceptibile la varicelă, se numără:
- Persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.3 şi 4.4);
- Femeile gravide fără antecedente pozitive documentate de varicelă (vărsat de vânt) sau dovezi de laborator ale unei infecţii anterioare;
- Nou-născuţi ale căror mame nu au antecedente pozitive documentate de varicelă sau dovezi de laborator ale unei infecţii anterioare.

Forma uşoară a erupţiei cutanate la contacţii sănătoşi indică faptul că virusul rămâne atenuat după pasajul prin organismul gazdei umane.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Sunt disponibile doar date limitate din studiile clinice efectuate cu Varilrix (formularea ce permite păstrarea la +4°C) la persoane cu risc crescut de apariţie a formelor severe de varicelă.
Vaccinarea poate fi luată în considerare la pacienţi cu imunodeficienţe selectate, atunci când beneficiile depăşesc riscurile (de exemplu, pacienţi cu HIV asimptomatici, cu deficite ale subclaselor de IgG, neutropenie congenitală, boală granulomatoasă cronică şi boli cu deficit al complementului).
Pacienţii imunocompromişi care nu au contraindicaţie pentru această vaccinare (vezi pct. 4.3) pot să nu răspundă la fel de bine ca şi subiecţii imunocompetenţi; prin urmare, anumiţi pacienţi pot face varicelă în caz de contact, în pofida administrării corecte a vaccinului. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semne de varicelă.
În cazul în care trebuie luată în considerare vaccinarea la persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă, se recomandă ca:
- chimioterapia de întreţinere să fie amânată timp de o săptămână înainte şi o săptămână după imunizare la pacienţii cu leucemie în fază acută. Pacienţii trataţi cu radioterapie nu trebuie vaccinaţi, în mod normal, pe durata tratamentului. În general, pacienţii sunt imunizaţi atunci când ajung în faza de remisiune hematologică completă a bolii.
- numărul total de limfocite să fie de minimum 1200 pe mm^3 sau să nu existe alte dovezi ale lipsei competenţei răspunsului imun celular.
- vaccinarea să fie efectuată cu câteva săptămâni înainte de administrarea tratamentului imunosupresor, în cazul pacienţilor supuşi transplantului de organ solid (de exemplu, transplant de rinichi).

Există foarte puţine cazuri raportate de varicelă diseminată cu implicarea organelor interne, după imunizarea cu vaccinul conţinând tulpina Oka a virusului varicelic, acestea fiind înregistrate în special la subiecţi imunocompromişi.

Varilrix nu trebuie administrat intravascular sau intradermic.

<u>Conţine fenilalanină</u>
Vaccinul conţine fenilalanină 331 micrograme per fiecare doză. Fenilalanina poate fi dăunătoare pentru persoanele cu fenilcetonurie (FCU).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Dacă trebuie efectuată testarea cutanată la tuberculină, aceasta trebuie realizată înainte de sau simultan cu vaccinarea, deoarece s-a raportat faptul că vaccinurile care conțin virus viu pot determina pierderea temporară a sensibilităţii cutanate la tuberculină. Întrucât această stare de anergie poate dura până la maximum 6 săptămâni, testarea cutanată la tuberculină nu trebuie efectuată în acest interval ulterior vaccinării, pentru a se evita obţinerea unor rezultate fals negative.

La persoanele cărora li s-au administrat imunoglobuline sau li s-au efectuat transfuzii sanguine, vaccinarea trebuie amânată cel puţin trei luni, deoarece este probabil ca vaccinul să nu-şi producă efectele, din cauza anticorpilor împotriva varicelei dobândiţi în mod pasiv.

Administrarea de salicilaţi trebuie evitată timp de 6 săptămâni după efectuarea vaccinului varicelic, deoarece au fost raportate cazuri de sindrom Reye ca urmare a utilizării de salicilaţi în timpul infecţiei pe cale naturală cu virusul varicelei.

Utilizare concomitentă cu alte vaccinuri

Persoane sănătoase
Studiile clinice cu vaccinuri ce conţin virusul varicelic susţin utilizarea concomitentă a Varilrix cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate: vaccinul rujeolic-urlian-rubeolic (ROR), vaccinul difteroo-tetano-pertussis acelular (DTPa), vaccinul difteroo-tetano-pertussis acelular cu conţinut redus de antigene (dTpa), vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul antipoliomelitic inactivat (IPV), vaccinul împotriva virusului hepatitic B (VHB), vaccinul hexavalent (DTPa-HBV-IPV/Hib), vaccinul împotriva virusului hepatitic A (VHA), vaccinul împotriva tulpinilor meningococice de grup B (Bexsero), vaccinul antimeningococic conjugat pentru serogrup C (MenC), vaccinul antimeningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W şi Y MenACWY) şi vaccinul pneumococic conjugat (PCV).

Diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate în zone corporale diferite.

În cazul în care vaccinul antirujeolic nu se administrează simultan cu Varilrix, trebuie să existe un interval de cel puţin o lună între administrarea acestor vaccinuri, deoarece vaccinul împotriva rujeolei poate determina suprimarea pe termen scurt a răspunsului imun celular.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Varilrix nu trebuie administrat în acelaşi timp cu alte vaccinuri cu virus viu atenuat. Vaccinurile inactivate se pot administra la orice interval temporal faţă de Varilrix, având în vedere că nu a fost stabilită nicio contraindicaţie în acest sens. Cu toate acestea, vaccinurile injectabile diferite trebuie administrate în zone corporale diferite.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Femeile gravide nu trebuie vaccinate cu Varilrix.
Cu toate acestea, nu a fost documentată afectarea fetală la administrarea vaccinurilor împotriva varicelei la femeile gravide.

Femei cu potenţial fertil
Sarcina trebuie evitată timp de 1 lună de la vaccinare. Femeile care intenţionează să rămână gravide trebuie sfătuite să amâne momentul sarcinii.

Alăptarea
Nu există date privind utilizarea la femeile care alăptează.
Din cauza riscului teoretic de transmitere a tulpinii virale din compoziţia vaccinului de la mamă la sugar, Varilrix nu este recomandat, în general, mamelor care alăptează (vezi şi pct. 4.4). Oportunitatea vaccinării în cazul femeilor expuse, fără antecedente de varicelă sau figurând în evidenţe ca seronegative pentru varicelă, trebuie evaluată individual pentru fiecare pacientă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele Varilrix asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Varilrix nu are nicio nu influenţă sau are doar o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 “Reacții adverse” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Date din studiile clinice

Persoane sănătoase
Peste 7900 persoane au participat la studii clinice de evaluare a profilului de reactogenitate al vaccinului, administrat pe cale subcutanată, fie separat, fie concomitent cu alte vaccinuri.

Profilul de siguranţă prezentat mai jos se bazează pe un număr total de 5369 doze de Varilrix, administrat în monoterapie la sugari, copii, adolescenţi şi adulţi.

Reacţiile adverse raportate sunt prezentate pe următoarele categorii de frecvenţă:
Foarte frecvente (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 şi < 1/10)
Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)
Rare (≥1/10000 şi <1/1000)
Foarte rare (<1/10000)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme şi organe*	**Frecvenţa**	**Reacţii adverse**
Infecții și infestări	Mai puţin frecvente	infecții la nivelul tractului respirator superior, faringită
Tulburări hematologice şi limfatice	Mai puţin frecvente	limfadenopatie
Tulburări psihice	Mai puţin frecvente	iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puţin frecvente	cefalee, somnolenţă
Tulburări oculare	Rare	conjunctivită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Mai puţin frecvente	tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Mai puţin frecvente	vărsături, greaţă
	Rare	diaree, durere abdominală,
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
	Mai puţin frecvente	Erupție cutanată de tip viral, prurit
	Rare	urticarie
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Mai puţin frecvente	artralgie, mialgie

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	durere, eritem
	Frecvente	pirexie (temperatură măsurată la nivelul cavității bucale/axilar de ≥ 37,5 °C sau temperatură măsurată rectal de ≥ 38,0 °C)†, tumefiere la locul injectării†
	Mai puţin frecvente	pirexie (temperatură măsurată la nivelul cavității bucale/axilar de > 39,0 °C sau temperatură măsurată rectal de > 39,5°C), fatigabilitate, stare de rău

* Conform terminologiei MedDRA (Dicționarul Medical pentru Activități de Reglementare)

† Tumefierea la locul injectării şi pirexia au fost raportate foarte frecvent în studiile derulate la adolescenţi şi adulţi. Edemul la locul injectării a fost raportat, de asemenea, foarte frecvent după administrarea celei de-a doua doze la copii cu vârsta sub 13 ani.

A fost observată o tendinţă de creştere a incidenţei durerii, eritemului şi tumefierii la locul injectării după administrarea celei de-a doua doze, comparativ cu prima doză.

Nu s-au observat diferenţe în profilul de reactogenitate între subiecţii iniţial seropozitivi şi subiecţii iniţial seronegativi.

În cadrul unui studiu clinic, 328 copii cu vârsta între 11 şi 21 luni au fost vaccinaţi cu vaccinul combinat împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei şi varicelei produs de GlaxoSmithKline (GSK) (conţinând aceeaşi tulpină de virus varicelic ca Varilrix), fie pe cale subcutanată, fie pe cale intramusculară. A fost înregistrat un profil de siguranță comparabil pentru ambele căi de administrare.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Sunt disponibile date limitate din studiile clinice efectuate cu Varilrix la subiecţi cu risc crescut de apariţie a formelor severe de varicelă. Cu toate acestea, reacţiile asociate cu administrarea vaccinului (în principal erupţii papulo-veziculare şi pirexie) sunt de obicei uşoare. La fel ca la subiecţii sănătoşi, eritemul, tumefierea şi durerea la locul de injectării sunt uşoare şi tranzitorii.

<u>Date din experienţa după punerea pe piaţă</u>

Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost identificate în cazuri rare pe durata supravegherii după punerea pe piaţă. Deoarece reacţiile sunt raportate voluntar de la nivelul unei populaţii de dimensiune necunoscută, nu se poate oferi o estimare reală a frecvenţei acestora.

Aparate, sisteme şi organe *	**Reacţii adverse**
Infecţii şi infestări	herpes zoster
Tulburări hematologice şi limfatice	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	reacţii anafilactice, hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	encefalită, accident vascular cerebral, crize epileptice, cerebelită, simptome asemănătoare cerebelitei (inclusiv tulburări temporare de mers şi ataxie tranzitorie)
Tulburări vasculare	vasculită (inclusiv purpură Henoch Schonlein şi sindrom Kawasaki)
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	eritem polimorf

* Conform terminologiei MedDRA (Dicționarul Medical pentru activități de reglementare)

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de administrare accidentală a unei cantităţi mai mari decât doza recomandată de Varilrix. În rândul acestor cazuri au fost raportate următoarele evenimente adverse: letargie şi convulsii. În celelalte cazuri raportate ca supradozaj nu au existat evenimente adverse asociate.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri virale, vaccinuri varicelo-zosteriene, codul ATC: J07BK01

Mecanism de acţiune

Varilrix determină o infecţie atenuată, asimptomatică din punct de vedere clinic la subiecţii susceptibili. Prezenţa anticorpilor este acceptată ca dovadă a protecţiei vaccinale, însă nu există o limită stabilită a protecţiei faţă de varicelă.

Efecte farmacodinamice

Eficacitatea şi eficienţă

Eficacitatea vaccinurilor cu tulpina Oka de virus varicelic, produse de GlaxoSmithKline (GSK), în prevenirea varicelei confirmate (prin reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) sau expunere la un caz de varicelă) a fost evaluată într-un amplu studiu clinic randomizat, multinaţional, care a inclus vaccinul GSK combinat rujeolic-urlian-rubeolic (Priorix) drept control activ. Studiul a fost derulat în Europa, unde nu era implementat niciun program de vaccinare împotriva varicelei la momentul respectiv. Copiilor cu vârsta între 12 şi 22 luni li s-a administrat o doză de Varilrix sau două doze din vaccinul GSK combinat rujeolic-urlian-rubeolic-varicelic (Priorix-Tetra), la interval de şase săptămâni una de cealaltă. Eficacitatea vaccinului împotriva varicelei confirmate de orice grad de severitate şi împotriva formelor moderate sau severe de varicelă confirmată a fost observată după o perioadă de urmărire primară de 2 ani (durata mediană de 3,2 ani). Eficacitatea vaccinală de durată a fost observată în acelaşi studiu pe parcursul perioadelor de urmărire pe termen lung de 6 ani (durata mediană de 6,4 ani) şi de 10 ani (durata mediană de urmărire de 9,8 ani). Datele sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Grup	**Momentul evaluării**	**Eficacitatea împotriva varicelei confirmate de orice grad de severitate**	**Eficacitatea împotriva varicelei confirmate moderate sau severe**
Vaccinul GSK monovalent	La 2 ani	65,4% (IÎ 97,5%: 57,2; 72,1)	90,7% (IÎ 97,5%: 85,9; 93,9)
	La 6 ani[(1)]	67,0%	90,3%

împotriva varicelei (tulpina Oka) (Varilrix) **1 doză** **N = 2487**		(IÎ 95%: 61,8; 71,4)	(IÎ 95%: 86,9; 92,8)
	La 10 ani(1)	67,2% (IÎ 95% CI: 62,3; 71,5)	89,5% (IÎ 95%: 86,1; 92,1)
Vaccinul GSK combinat împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei şi varicelei (tulpina Oka) (Priorix-Tetra) **2 doze** **N = 2489**	La 2 ani	94,9% (IÎ 97,5%: 92,4; 96,6)	99,5% (IÎ 97,5%: 97,5; 99,9)
	La 6 ani(1)	95,0% (IÎ 95% : 93,6; 96,2)	99,0% (IÎ 95%: 97,7; 99.6)
	La 10 ani(1)	95,4% (IÎ 95%: 94,0; 96,4)	99,1% (IÎ 95%: 97,9; 99,6)

N = număr de subiecţi înrolaţi şi vaccinaţi
(1) analiză descriptivă

În studiile clinice, majoritatea subiecţilor vaccinaţi care au fost ulterior expuşi la virusul de tip sălbatic, fie au beneficiat de protecţie completă împotriva formelor clinice de varicelă, fie au dezvoltat o formă uşoară a bolii (cu număr redus de vezicule şi absenţa febrei).

Datele privind eficienţa vaccinului, derivate din observaţia în diferite contexte (debut al epidemiei, studii caz-control, studii observaţionale, baze de date, modele) sugerează un nivel mai înalt de protecţie şi o scădere a incidenţei cazurilor de varicelă după administrarea a două doze, comparativ cu administrarea unei singure doze.

La copii, impactul administrării unei doze de Varilrix asupra reducerii cazurilor de spitalizare pentru varicelă şi consultaţiilor în ambulatoriu a fost reprezentat de o scădere cu 81% şi, respectiv, 87%, în total.

Profilaxia după expunere

Datele publicate în legătură cu prevenirea varicelei după expunerea la virusul varicelic sunt limitate.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 42 copii cu vârsta între 12 luni şi 13 ani, la 22 copii s-a administrat o doză de Varilrix şi la 20 copii s-a administrat o doză de placebo, în interval de 3 zile de la expunere. Procente similare (41% şi, respectiv, 45%) de copii au contractat varicela, însă riscul de a dezvolta o formă moderată până la severă a bolii a fost de 8 ori mai mare în grupul în care s-a administrat placebo, comparativ cu grupul la care s-a administrat vaccinul (risc relativ = 8,0; IÎ 95%: 1,2; 51,5; P=0,003).

Într-un alt studiu clinic controlat care a inclus 33 de copii cu vârsta între 12 luni şi 12 ani, la 15 copii s-a administrat vaccinul varicelic (la 13 subiecţi s-a administrat Varilrix şi la 2 subiecţi, un alt vaccin conţinând tulpina Oka a virusului varicelei) în interval de până la 5 zile după expunere şi 18 subiecţi nu au fost vaccinaţi. Pe baza datelor de la cei 12 copii vaccinaţi în interval de 3 zile după expunere, eficienţa vaccinului a fost de 44% (IÎ 95%: -1; 69) în prevenirea oricărei forme de boală şi de 77% (IÎ 95%: 14; 94) în prevenirea formelor moderate sau severe ale bolii.

Într-un studiu prospectiv de cohortă (în care s-au utilizat ratele de atac istorice drept control), la 67 copii, adolescenţi sau adulţi s-a administrat vaccinul varicelic (la 55 de subiecţi s-a administrat Varilrix şi la 12 subiecţi s-a administrat un alt vaccin cu tulpina Oka a virusului varicelic) în interval de 5 zile după expunere. Eficienţa vaccinului a fost de 62,3% (IÎ 95%: 47,8; 74,9) în prevenirea oricărei forme de boală şi de 79,4% (IÎ 95%: 66,4; 88,9) în prevenirea formelor moderate şi severe ale bolii.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă

Pacienţii cu leucemie, pacienţii aflaţi sub tratament imunosupresor (inclusiv corticoterapie) pentru tumori solide maligne, boli cronice grave (precum insuficienţă renală cronică, boli autoimune, boli de colagen, astm bronșic sever) sau cărora li s-a efectuat transplant de organ sunt predispuşi la forme severe ale varicelei de tip natural. S-a demonstrat că tulpina Oka reduce incidenţa complicaţiilor varicelei la aceste categorii de pacienţi.

Răspunsul imun după administrarea pe cale subcutanată

Persoane sănătoase

La copiii cu vârsta cuprinsă între 11 şi 21 luni, rata de răspuns serologic măsurată prin testul ELISA la 6 săptămâni după vaccinare a fost de 89,6% după o doză de vaccin şi de 100% după a doua doză de vaccin.

La copiii cu vârsta între 9 luni şi 12 ani, rata totală de seroconversie măsurată prin testul de imunofluorescenţă (IFA) la 6 săptămâni după vaccinare a fost de >98% după o doză de vaccin.

La copiii cu vârsta între 9 luni şi 6 ani, rata totală de seroconversie măsurată prin testul IFA la 6 săptămâni după vaccinare a fost de 100% după a doua doză de vaccin. După administrarea celei de a doua doze de vaccin s-a observat o creştere marcantă a titrurilor de anticorpi (creştere de 5 până la 26 ori a mediei geometrice a titrurilor).

La subiecţii cu vârsta de 13 ani şi peste, rata totală de seroconversie măsurată prin testul IFA la 6 săptămâni după vaccinare a fost de 100% după a doua doză de vaccin. La un an după vaccinare, toţi subiecţii testaţi au fost seropozitivi.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă

Date limitate din studiile clinice au evidenţiat imunogenitatea vaccinului la subiecţi cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă.

Răspunsul imun după administrarea pe cale intramusculară

Imunogenitatea Varilrix administrat pe cale intramusculară se bazează pe un studiu comparativ, în cadrul căruia 283 copii sănătoşi cu vârsta între 11 şi 21 luni au fost vaccinaţi cu vaccinul GSK combinat rujeolic-urlian-rubeolic-varicelic (conţinând aceeaşi tulpină de virus varicelic ca Varilrix), fie pe cale subcutanată, fie pe cale intramusculară. Studiul a demonstrat că vaccinul prezintă imunogenitate comparabilă pentru ambele căi de administrare.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Evaluarea proprietăţilor farmacocinetice nu este necesară pentru vaccinuri.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om, pe baza testelor de siguranţă generală efectuate la animale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere
Aminoacizi (care conţin fenilalanină)
Lactoză anhidră
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)

Solvent
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absența studiilor de compatibilitate, acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire, se recomandă ca vaccinul să fie injectat în cel mai scurt timp posibil.

Cu toate acestea, a fost demonstrat că vaccinul reconstituit poate fi păstrat timp de până la 90 minute, la temperatura camerei (25°C) şi timp de până la 8 ore la frigider (2°C-8°C). Dacă nu este utilizat în condiţiile şi intervalele de timp recomandate pentru păstrare, vaccinul reconstituit trebuie aruncat.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

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

Pentru condiţiile de păstrare după reconstituirea vaccinului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Pulbere în flacon monodoză (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic).
0,5 ml de solvent în fiolă (sticlă de tip I)

Mărimi de ambalaj:
Cutie cu un flacon monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o fiolă cu solvent.
Cutie cu 10 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 10 fiole cu solvent.
Cutie cu 25 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 25 fiole cu solvent.
Cutie cu 100 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 100 fiole cu solvent

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Solventul şi vaccinul reconstituit trebuie controlate vizual pentru depistarea oricăror particule străine şi/sau modificări ale aspectului fizic, înainte de administrare. În cazul în care oricare dintre acestea sunt observate, vaccinul nu trebuie administrat.

Vaccinul se va reconstitui prin adăugarea întregului conţinut al fiolei cu solvent în flaconul care conţine pulberea. Amestecul trebuie agitat bine, până la dizolvarea completă a pulberii în solvent.

Culoarea vaccinului reconstituit poate varia de la galben-portocaliu până la roz din cauza variaţiilor minore ale pH-ului. Acest lucru este normal şi nu afectează performanţa vaccinului. În cazul în care sunt observate alte variaţii de culoare, vaccinul nu trebuie administrat.

Extrageţi întregul conţinut al flaconului.

Se recomandă utilizarea unui ac nou pentru administrarea vaccinului.

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart,
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

5064/2012/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei-Octombrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varilrix pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă în seringă preumplută
vaccin varicelic (viu)

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conţine:
Virus varicelo-zosterian[1], tulpina OKA (viu, atenuat) minimum $10^{3,3}$ UFP[2]

[1]produs în celule diploide umane MRC-5 2
[2]unităţi formatoare de plaje

Acest vaccin conţine cantităţi reziduale de neomicină (vezi pct. 4.3).

Excipienţi cu efect cunoscut:
Vaccinul conţine sorbitol 6 mg per fiecare doză.
Vaccinul conţine fenilalanină 331 micrograme per fiecare doză (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă în seringă preumplută
Înainte de reconstituire, pulberea este de culoare crem-pal până la gălbui sau roz-pal, iar solventul este o soluţie limpede şi incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Varilrix este indicat pentru imunizarea activă împotriva varicelei:
- la persoane sănătoase de la vârsta de 9 luni la 11 luni (vezi pct. 5.1), în anumite condiţii;
- la persoane sănătoase începând cu vârsta de 12 luni (vezi pct. 5.1)
- ca tratament profilactic după expunere, în cazul administrării la persoane sănătoase susceptibile care au fost expuse la virusul varicelic, în interval de 72 ore de la contact (vezi pct. 4.4 şi 5.1);
- la persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Utilizarea Varilrix trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

4.2 Doze şi mod de administrare

<u>Doze</u>

Pentru Varilrix, schemele de imunizare trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

Persoane sănătoase
Sugari cu vârsta cuprinsă între 9 luni şi 11 luni (inclusiv)
Sugarilor cu vârsta de la 9 până la 11 luni (inclusiv) trebuie să li se administreze două doze de Varilrix, pentru asigurarea unei protecţii optime împotriva varicelei (vezi pct. 5.1). A doua doză trebuie administrată după un interval de minimum de 3 luni.

Copii cu vârsta începând de la 12 luni, adolescenţi şi adulţi
La copii cu vârste începând de la 12 luni, precum şi la adolescenţi şi adulţi, trebuie administrate două doze de Varilrix, pentru asigurarea unei protecţii optime împotriva varicelei (vezi pct. 5.1). A doua doză trebuie administrată, în general, la interval de minimum 6 săptămâni după prima doză. Intervalul dintre doze nu trebuie să fie, în nicio situaţie, mai mic de 4 săptămâni.

Pacienţi cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Persoanele cu risc crescut de apariţie a unor forme severe de varicelă pot obţine beneficii prin repetarea vaccinării după schema de vaccinare cu două doze (vezi pct. 5.1). După imunizare poate fi indicată măsurarea periodică a titrurilor de anticorpi împotriva varicelei pentru identificarea persoanelor care pot obţine beneficii în urma reimunizării. Sub nicio formă, intervalul dintre doze nu trebuie să fie mai mic de 4 săptămâni.

Alte grupe de copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Varilrix la sugari cu vârsta sub 9 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interşanjabilitate
- La persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conține virus varicelic poate fi administrată o singură doză de Varilrix.
- Se poate administra o singură doză de Varilrix, urmată de administrarea unei singure doze dintr-un alt vaccin care conține virus varicelic.

Mod de administrare

Varilrix se va injecta pe cale subcutanată (s.c.) sau intramusculară (i.m.) în regiunea muşchiului deltoid sau în zona antero-laterală a coapsei.

La pacienţii cu tulburări de sângerare (de exemplu, trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare), Varilrix se va administra subcutanat.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Varilrix este contraindicat la persoanele cu imunodeficienţă umorală sau celulară severă (primară sau dobândită), precum (vezi şi pct. 4.4):
- subiecţi cu imunodeficienţă, al căror număr total de limfocite este mai mic de 1200 pe mm^3;
- subiecţi care prezintă alte dovezi de lipsă a competenţei răspunsului imun cellular (de exemplu, pacienţi cu leucemii, limfoame, discrazii sanguine, infecţii cu HIV manifeste din punct de vedere clinic);
- subiecţi cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv corticoterapie în doze mari;
- imunodeficienţă combinată severă;
- hipogamaglobulinemie;

- SIDA sau infecţie HIV simptomatică sau un procent de limfocite T $CD4^+$ specific vârstei la copiii sub 12 luni: $CD4^+$ <25%; copii între 12 și 35 luni: $CD4^+$ <20%; copii între 36 și 59 luni: $CD4^+$ <15%.

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la neomicină. Cu toate acestea, dermatita de contact la neomicină în antecedentele medicale nu reprezintă o contraindicaţie.

Varilrix este contraindicat la persoanele care au prezentat manifestări de hipersensibilitate după administrarea anterioară a vaccinului împotriva varicelei.

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Ca şi în cazul altor vaccinuri, administrarea Varilrix trebuie amânată la pacienţii cu boali febrile acute severe. Cu toate acestea, prezenţa unei infecţii minore, precum o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

După sau chiar înainte de orice vaccinare poate surveni sincopa (leşinul), în special la adolescenţi, ca reacţie psihogenă la injecţia cu ac. Aceasta poate fi însoţită de o serie de simptome neurologice, cum ar fi tulburarea temporară a vederii, parestezie şi mişcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leşinului, este important să fie luate măsuri de precauţie.

Similar oricărui vaccin cu administrare injectabilă, trebuie să fie disponibil tratament medical adecvat şi posibilitatea de monitorizare, în eventualitatea unei reacţii anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Alcoolul şi alţi agenţi dezinfectanţi trebuie lăsaţi să se evapore de pe piele înainte de injectarea vaccinului, întrucât aceste substanțe pot inactiva virusurile atenuate din componenţa vaccinului.

Se poate obţine o protecţie limitată împotriva varicelei prin vaccinarea în interval de până la 72 de ore după expunerea la boala naturală (vezi pct. 5.1).

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil să nu se obţină un răspuns imun protector la toate persoanele vaccinate.

Similar altor vaccinuri varicelice, s-a dovedit că pot apărea cazuri de varicelă la persoane vaccinate anterior cu Varilrix. Aceste cazuri postvaccinale constau, de obicei, în forme uşoare de varicelă, cu un număr mai redus de leziuni şi febră mai mică, în comparaţie cu formele apărute la persoanele nevaccinate.

Transmitere
S-a demonstrat că virusul varicelic tulpina Oka din compoziția vaccinului se poate transmite, cu o frecvenţă foarte scăzută, la contacţii seronegativi ai persoanelor vaccinate care au dezvoltat o erupţie de tip varicelic. Posibilitatea de transmitere a tulpinii Oka de virus varicelic din compoziția vaccinului de la o persoană vaccinată fără erupţie cutanată la contacţii seronegativi nu poate fi exclusă.
Comparativ cu persoanele sănătoase vaccinate, pacienţii cu leucemie au o probabilitate mai mare de apariţie a erupţiilor cutanate papulo-veziculare (vezi şi pct. 4.8). Şi în aceste cazuri, evoluţia bolii la contacţi a fost uşoară.
Persoanele vaccinate, chiar şi cele care nu dezvoltă erupţie de tip varicelic, trebuie să încerce să evite pe cât posibil contactul cu persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă, timp de până la 6 săptămâni

după vaccinare. În situaţiile în care nu se poate evita contactul cu persoanele cu risc crescut, susceptibile la varicelă, trebuie ponderat riscul potenţial de transmitere a virusului varicelic din compoziția vaccinului, comparativ cu riscul de contactare şi transmitere a virusului varicelei de tip sălbatic.
Printre persoanele cu risc cresut, susceptibile la varicelă, se numără:
- Persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.3 şi 4.4);
- Femeile gravide fără antecedente pozitive documentate de varicelă (vărsat de vânt) sau dovezi de laborator ale unei infecţii anterioare;
- Nou-născuţi ale căror mame nu au antecedente pozitive documentate de varicelă sau dovezi de laborator ale unei infecţii anterioare.

Forma uşoară a erupţiei cutanate la contacţii sănătoşi indică faptul că virusul rămâne atenuat după pasajul prin organismul gazdei umane.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Sunt disponibile doar date limitate din studiile clinice efectuate cu Varilrix (formularea ce permite păstrarea la +4°C) la persoane cu risc crescut de apariţie a formelor severe de varicelă.
Vaccinarea poate fi luată în considerare la pacienţi cu imunodeficienţe selectate, atunci când beneficiile depăşesc riscurile (de exemplu, pacienţi cu HIV asimptomatici, cu deficite ale subclaselor de IgG, neutropenie congenitală, boală granulomatoasă cronică şi boli cu deficit al complementului).
Pacienţii imunocompromişi care nu au contraindicaţie pentru această vaccinare (vezi pct. 4.3) pot să nu răspundă la fel de bine ca şi subiecţii imunocompetenţi; prin urmare, anumiţi pacienţi pot face varicelă în caz de contact, în pofida administrării corecte a vaccinului. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semne de varicelă.
În cazul în care trebuie luată în considerare vaccinarea la persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă, se recomandă ca:
- chimioterapia de întreţinere să fie amânată timp de o săptămână înainte şi o săptămână după imunizare la pacienţii cu leucemie în fază acută. Pacienţii trataţi cu radioterapie nu trebuie vaccinaţi, în mod normal, pe durata tratamentului. În general, pacienţii sunt imunizaţi atunci când ajung în faza de remisiune hematologică completă a bolii.
- numărul total de limfocite să fie de minimum 1200 pe mm^3 sau să nu existe alte dovezi ale lipsei competenţei răspunsului imun celular.
- vaccinarea să fie efectuată cu câteva săptămâni înainte de administrarea tratamentului imunosupresor, în cazul pacienţilor supuşi transplantului de organ solid (de exemplu, transplant de rinichi).

Există foarte puţine cazuri raportate de varicelă diseminată cu implicarea organelor interne, după imunizarea cu vaccinul conţinând tulpina Oka a virusului varicelic, acestea fiind înregistrate în special la subiecţi imunocompromişi.

Varilrix nu trebuie administrat intravascular sau intradermic.

<u>Conţine fenilalanină</u>
Vaccinul conţine fenilalanină 331 micrograme per fiecare doză. Fenilalanina poate fi dăunătoare pentru persoanele cu fenilcetonurie (FCU).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Dacă trebuie efectuată testarea cutanată la tuberculină, aceasta trebuie realizată înainte de sau simultan cu vaccinarea, deoarece s-a raportat faptul că vaccinurile care conțin virus viu pot determina pierderea temporară a sensibilităţii cutanate la tuberculină. Întrucât această stare de anergie poate dura până la maximum 6 săptămâni, testarea cutanată la tuberculină nu trebuie efectuată în acest interval ulterior vaccinării, pentru a se evita obţinerea unor rezultate fals negative.

La persoanele cărora li s-au administrat imunoglobuline sau li s-au efectuat transfuzii sanguine, vaccinarea trebuie amânată cel puţin trei luni, deoarece este probabil ca vaccinul să nu-şi producă efectele, din cauza anticorpilor împotriva varicelei dobândiţi în mod pasiv.

Administrarea de salicilaţi trebuie evitată timp de 6 săptămâni după efectuarea vaccinului varicelic, deoarece au fost raportate cazuri de sindrom Reye ca urmare a utilizării de salicilaţi în timpul infecţiei pe cale naturală cu virusul varicelei.

Utilizare concomitentă cu alte vaccinuri

Persoane sănătoase
Studiile clinice cu vaccinuri ce conţin virusul varicelic susţin utilizarea concomitentă a Varilrix cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate: vaccinul rujeolic-urlian-rubeolic (ROR), vaccinul difterо-tetano-pertussis acelular (DTPa), vaccinul difterо-tetano-pertussis acelular cu conţinut redus de antigene (dTpa), vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul antipoliomelitic inactivat (IPV), vaccinul împotriva virusului hepatitic B (VHB), vaccinul hexavalent (DTPa-HBV-IPV/Hib), vaccinul împotriva virusului hepatitic A (VHA), vaccinul împotriva tulpinilor meningococice de grup B (Bexsero), vaccinul antimeningococic conjugat pentru serogrup C (MenC), vaccinul antimeningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W şi Y MenACWY) şi vaccinul pneumococic conjugat (PCV).

Diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate în zone corporale diferite.

În cazul în care vaccinul antirujeolic nu se administrează simultan cu Varilrix, trebuie să existe un interval de cel puţin o lună între administrarea acestor vaccinuri, deoarece vaccinul împotriva rujeolei poate determina suprimarea pe termen scurt a răspunsului imun celular.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Varilrix nu trebuie administrat în acelaşi timp cu alte vaccinuri cu virus viu atenuat. Vaccinurile inactivate se pot administra la orice interval temporal faţă de Varilrix, având în vedere că nu a fost stabilită nicio contraindicaţie în acest sens. Cu toate acestea, vaccinurile injectabile diferite trebuie administrate în zone corporale diferite.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Femeile gravide nu trebuie vaccinate cu Varilrix.
Cu toate acestea, nu a fost documentată afectarea fetală la administrarea vaccinurilor împotriva varicelei la femeile gravide.

Femei cu potenţial fertil
Sarcina trebuie evitată timp de 1 lună de la vaccinare. Femeile care intenţionează să rămână gravide trebuie sfătuite să amâne momentul sarcinii.

Alăptarea
Nu există date privind utilizarea la femeile care alăptează.
Din cauza riscului teoretic de transmitere a tulpinii virale din compoziţia vaccinului de la mamă la sugar, Varilrix nu este recomandat, în general, mamelor care alăptează (vezi şi pct. 4.4). Oportunitatea vaccinării în cazul femeilor expuse, fără antecedente de varicelă sau figurând în evidenţe ca seronegative pentru varicelă, trebuie evaluată individual pentru fiecare pacientă.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele Varilrix asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Varilrix nu are nicio nu influenţă sau are doar o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 "Reacții adverse" pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Date din studiile clinice

Persoane sănătoase
Peste 7900 persoane au participat la studii clinice de evaluare a profilului de reactogenitate al vaccinului, administrat pe cale subcutanată, fie separat, fie concomitent cu alte vaccinuri.

Profilul de siguranţă prezentat mai jos se bazează pe un număr total de 5369 doze de Varilrix, administrat în monoterapie la sugari, copii, adolescenţi şi adulţi.

Reacţiile adverse raportate sunt prezentate pe următoarele categorii de frecvenţă:
Foarte frecvente (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 şi < 1/10)
Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)
Rare (≥1/10000 şi <1/1000)
Foarte rare (<1/10000)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme şi organe*	**Frecvenţa**	**Reacţii adverse**
Infecții și infestări	Mai puţin frecvente	infecții la nivelul tractului respirator superior, faringită
Tulburări hematologice şi limfatice	Mai puţin frecvente	limfadenopatie
Tulburări psihice	Mai puţin frecvente	iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puţin frecvente	cefalee, somnolenţă
Tulburări oculare	Rare	conjunctivită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Mai puţin frecvente	tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Mai puţin frecvente	vărsături, greaţă
	Rare	diaree, durere abdominală,
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
	Mai puţin frecvente	Erupţie cutanată de tip viral, prurit
	Rare	urticarie
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Mai puţin frecvente	artralgie, mialgie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	durere, eritem

	Frecvente	pirexie (temperatură măsurată la nivelul cavității bucale/axilar de ≥ 37,5 °C sau temperatură măsurată rectal de ≥ 38,0 °C)[†], tumefiere la locul injectării[†]
	Mai puţin frecvente	pirexie (temperatură măsurată la nivelul cavității bucale/axilar de > 39,0 °C sau temperatură măsurată rectal de > 39,5°C), fatigabilitate, stare de rău

[*] Conform terminologiei MedDRA (Dicționarul Medical pentru Activități de Reglementare)

[†] Tumefierea la locul injectării şi pirexia au fost raportate foarte frecvent în studiile derulate la adolescenţi şi adulţi. Edemul la locul injectării a fost raportat, de asemenea, foarte frecvent după administrarea celei de-a doua doze la copii cu vârsta sub 13 ani.

A fost observată o tendinţă de creştere a incidenţei durerii, eritemului şi tumefierii la locul injectării după administrarea celei de-a doua doze, comparativ cu prima doză.

Nu s-au observat diferenţe în profilul de reactogenitate între subiecţii iniţial seropozitivi şi subiecţii iniţial seronegativi.

În cadrul unui studiu clinic, 328 copii cu vârsta între 11 şi 21 luni au fost vaccinaţi cu vaccinul combinat împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei şi varicelei produs de GlaxoSmithKline (GSK) (conţinând aceeaşi tulpină de virus varicelic ca Varilrix), fie pe cale subcutanată, fie pe cale intramusculară. A fost înregistrat un profil de siguranță comparabil pentru ambele căi de administrare.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă
Sunt disponibile date limitate din studiile clinice efectuate cu Varilrix la subiecţi cu risc crescut de apariţie a formelor severe de varicelă. Cu toate acestea, reacţiile asociate cu administrarea vaccinului (în principal erupţii papulo-veziculare şi pirexie) sunt de obicei uşoare. La fel ca la subiecţii sănătoşi, eritemul, tumefierea şi durerea la locul de injectării sunt uşoare şi tranzitorii.

Date din experienţa după punerea pe piaţă

Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost identificate în cazuri rare pe durata supravegherii după punerea pe piaţă. Deoarece reacţiile sunt raportate voluntar de la nivelul unei populaţii de dimensiune necunoscută, nu se poate oferi o estimare reală a frecvenţei acestora.

Aparate, sisteme şi organe*	**Reacţii adverse**
Infecții și infestări	herpes zoster
Tulburări hematologice şi limfatice	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	reacţii anafilactice, hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	encefalită, accident vascular cerebral, crize epileptice, cerebelită, simptome asemănătoare cerebelitei (inclusiv tulburări temporare de mers şi ataxie tranzitorie)
Tulburări vasculare	vasculită (inclusiv purpură Henoch Schonlein şi sindrom Kawasaki)
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	eritem polimorf

[*] Conform terminologiei MedDRA (Dicționarul Medical pentru activități de reglementare)

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de administrare accidentală a unei cantităţi mai mari decât doza recomandată de Varilrix. În rândul acestor cazuri au fost raportate următoarele evenimente adverse: letargie şi convulsii. În celelalte cazuri raportate ca supradozaj nu au existat evenimente adverse asociate.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri virale, vaccinuri varicelo-zosteriene, codul ATC: J07BK01

Mecanism de acţiune

Varilrix determină o infecţie atenuată, asimptomatică din punct de vedere clinic la subiecţii susceptibili. Prezenţa anticorpilor este acceptată ca dovadă a protecţiei vaccinale, însă nu există o limită stabilită a protecţiei faţă de varicelă.

Efecte farmacodinamice

Eficacitatea şi eficienţă

Eficacitatea vaccinurilor cu tulpina Oka de virus varicelic, produse de GlaxoSmithKline (GSK), în prevenirea varicelei confirmate (prin reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) sau expunere la un caz de varicelă) a fost evaluată într-un amplu studiu clinic randomizat, multinaţional, care a inclus vaccinul GSK combinat rujeolic-urlian-rubeolic (Priorix) drept control activ. Studiul a fost derulat în Europa, unde nu era implementat niciun program de vaccinare împotriva varicelei la momentul respectiv. Copiilor cu vârsta între 12 şi 22 luni li s-a administrat o doză de Varilrix sau două doze din vaccinul GSK combinat rujeolic-urlian-rubeolic-varicelic (Priorix-Tetra), la interval de şase săptămâni una de cealaltă. Eficacitatea vaccinului împotriva varicelei confirmate de orice grad de severitate şi împotriva formelor moderate sau severe de varicelă confirmată a fost observată după o perioadă de urmărire primară de 2 ani (durata mediană de 3,2 ani). Eficacitatea vaccinală de durată a fost observată în acelaşi studiu pe parcursul perioadelor de urmărire pe termen lung de 6 ani (durata mediană de 6,4 ani) şi de 10 ani (durata mediană de urmărire de 9,8 ani). Datele sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Grup	**Momentul evaluării**	**Eficacitatea împotriva varicelei confirmate de orice grad de severitate**	**Eficacitatea împotriva varicelei confirmate moderate sau severe**
Vaccinul GSK monovalent împotriva varicelei (tulpina Oka)	La 2 ani	65,4% (IÎ 97,5%: 57,2; 72,1)	90,7% (IÎ 97,5%: 85,9; 93,9)
	La 6 ani[(1)]	67,0% (IÎ 95%: 61,8; 71,4)	90,3% (IÎ 95%: 86,9; 92,8)

(Varilrix) **1 doză** **N = 2487**	La 10 ani(1)	67,2% (IÎ 95% CI: 62,3; 71,5)	89,5% (IÎ 95%: 86,1; 92,1)
Vaccinul GSK combinat împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei şi varicelei (tulpina Oka) (Priorix-Tetra) **2 doze** **N = 2489**	La 2 ani	94,9% (IÎ 97,5%: 92,4; 96,6)	99,5% (IÎ 97,5%: 97,5; 99,9)
	La 6 ani(1)	95,0% (IÎ 95% : 93,6; 96,2)	99,0% (IÎ 95%: 97,7; 99.6)
	La 10 ani(1)	95,4% (IÎ 95%: 94,0; 96,4)	99,1% (IÎ 95%: 97,9; 99,6)

N = număr de subiecţi înrolaţi şi vaccinaţi
(1) analiză descriptivă

În studiile clinice, majoritatea subiecţilor vaccinaţi care au fost ulterior expuşi la virusul de tip sălbatic, fie au beneficiat de protecţie completă împotriva formelor clinice de varicelă, fie au dezvoltat o formă uşoară a bolii (cu număr redus de vezicule şi absenţa febrei).

Datele privind eficienţa vaccinului, derivate din observaţia în diferite contexte (debut al epidemiei, studii caz-control, studii observaţionale, baze de date, modele) sugerează un nivel mai înalt de protecţie şi o scădere a incidenţei cazurilor de varicelă după administrarea a două doze, comparativ cu administrarea unei singure doze.

La copii, impactul administrării unei doze de Varilrix asupra reducerii cazurilor de spitalizare pentru varicelă şi consultaţiilor în ambulatoriu a fost reprezentat de o scădere cu 81% şi, respectiv, 87%, în total.

Profilaxia după expunere

Datele publicate în legătură cu prevenirea varicelei după expunerea la virusul varicelic sunt limitate.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 42 copii cu vârsta între 12 luni şi 13 ani, la 22 copii s-a administrat o doză de Varilrix şi la 20 copii s-a administrat o doză de placebo, în interval de 3 zile de la expunere. Procente similare (41% şi, respectiv, 45%) de copii au contractat varicela, însă riscul de a dezvolta o formă moderată până la severă a bolii a fost de 8 ori mai mare în grupul în care s-a administrat placebo, comparativ cu grupul la care s-a administrat vaccinul (risc relativ = 8,0; IÎ 95%: 1,2; 51,5; P=0,003).

Într-un alt studiu clinic controlat care a inclus 33 de copii cu vârsta între 12 luni şi 12 ani, la 15 copii s-a administrat vaccinul varicelic (la 13 subiecţi s-a administrat Varilrix şi la 2 subiecţi, un alt vaccin conţinând tulpina Oka a virusului varicelei) în interval de până la 5 zile după expunere şi 18 subiecţi nu au fost vaccinaţi. Pe baza datelor de la cei 12 copii vaccinaţi în interval de 3 zile după expunere, eficienţa vaccinului a fost de 44% (IÎ 95%: -1; 69) în prevenirea oricărei forme de boală şi de 77% (IÎ 95%: 14; 94) în prevenirea formelor moderate sau severe ale bolii.

Într-un studiu prospectiv de cohortă (în care s-au utilizat ratele de atac istorice drept control), la 67 copii, adolescenţi sau adulţi s-a administrat vaccinul varicelic (la 55 de subiecţi s-a administrat Varilrix şi la 12 subiecţi s-a administrat un alt vaccin cu tulpina Oka a virusului varicelic) în interval de 5 zile după expunere. Eficienţa vaccinului a fost de 62,3% (IÎ 95%: 47,8; 74,9) în prevenirea oricărei forme de boală şi de 79,4% (IÎ 95%: 66,4; 88,9) în prevenirea formelor moderate şi severe ale bolii.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă

Pacienţii cu leucemie, pacienţii aflaţi sub tratament imunosupresor (inclusiv corticoterapie) pentru tumori solide maligne, boli cronice grave (precum insuficienţă renală cronică, boli autoimune, boli de colagen, astm bronșic sever) sau cărora li s-a efectuat transplant de organ sunt predispuşi la forme severe ale varicelei de tip natural. S-a demonstrat că tulpina Oka reduce incidenţa complicaţiilor varicelei la aceste categorii de pacienţi.

Răspunsul imun după administrarea pe cale subcutanată

Persoane sănătoase

La copiii cu vârsta cuprinsă între 11 şi 21 luni, rata de răspuns serologic măsurată prin testul ELISA la 6 săptămâni după vaccinare a fost de 89,6% după o doză de vaccin şi de 100% după a doua doză de vaccin.

La copiii cu vârsta între 9 luni şi 12 ani, rata totală de seroconversie măsurată prin testul de imunofluorescenţă (IFA) la 6 săptămâni după vaccinare a fost de >98% după o doză de vaccin.

La copiii cu vârsta între 9 luni şi 6 ani, rata totală de seroconversie măsurată prin testul IFA la 6 săptămâni după vaccinare a fost de 100% după a doua doză de vaccin. După administrarea celei de a doua doze de vaccin s-a observat o creştere marcantă a titrurilor de anticorpi (creştere de 5 până la 26 ori a mediei geometrice a titrurilor).

La subiecţii cu vârsta de 13 ani şi peste, rata totală de seroconversie măsurată prin testul IFA la 6 săptămâni după vaccinare a fost de 100% după a doua doză de vaccin. La un an după vaccinare, toţi subiecţii testaţi au fost seropozitivi.

Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă

Date limitate din studiile clinice au evidenţiat imunogenitatea vaccinului la subiecţi cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă.

Răspunsul imun după administrarea pe cale intramusculară

Imunogenitatea Varilrix administrat pe cale intramusculară se bazează pe un studiu comparativ, în cadrul căruia 283 copii sănătoşi cu vârsta între 11 şi 21 luni au fost vaccinaţi cu vaccinul GSK combinat rujeolic-urlian-rubeolic-varicelic (conţinând aceeaşi tulpină de virus varicelic ca Varilrix), fie pe cale subcutanată, fie pe cale intramusculară. Studiul a demonstrat că vaccinul prezintă imunogenitate comparabilă pentru ambele căi de administrare.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Evaluarea proprietăţilor farmacocinetice nu este necesară pentru vaccinuri.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om, pe baza testelor de siguranţă generală efectuate la animale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere

Aminoacizi (care conţin fenilalanină)
Lactoză anhidră
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)

Solvent
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absența studiilor de compatibilitate, acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire, se recomandă ca vaccinul să fie injectat în cel mai scurt timp posibil.

Cu toate acestea, a fost demonstrat că vaccinul reconstituit poate fi păstrat timp de până la 90 minute, la temperatura camerei (25°C) şi timp de până la 8 ore la frigider (2°C-8°C). Dacă nu este utilizat în condiţiile şi intervalele de timp recomandate pentru păstrare, vaccinul reconstituit trebuie aruncat.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

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

Pentru condiţiile de păstrare după reconstituirea vaccinului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Pulbere în flacon monodoză (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic).
0,5 ml de solvent în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu cap-piston (cauciuc bromobutilic), cu sau fără ace separate în ambalaje de următoarele dimensiuni:

Cutie cu un flacon monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o seringă preumplută cu solvent.
Cutie cu 10 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 10 seringi preumplute cu solvent.
Cutie cu 25 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 25 seringi preumplute cu solvent.
Cutie cu 100 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 100 seringi preumplute cu solvent.

Cutie cu un flacon monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o seringă preumplută cu solvent cu ac ataşat.
Cutie cu 10 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 10 seringi preumplute cu solvent cu ace ataşate.

Cutie cu 25 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 25 seringi preumplute cu solvent cu ace ataşate.
Cutie cu 100 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 100 seringi preumplute cu solvent cu ace ataşate.

Cutie cu un flacon monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o seringă preumplută cu solvent şi 1 ac.
Cutie cu un flacon monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o seringă preumplută cu solvent şi 2 ace
Cutie cu 10 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 10 seringi preumplute cu solvent şi 10 ace.
Cutie cu 10 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 10 seringi preumplute cu solvent şi 20 ace.
Cutie cu 25 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 25 seringi preumplute cu solvent şi 50 ace.
Cutie cu 100 flacoane monodoză din sticlă cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi 100 seringi preumplute cu solvent şi 200 ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

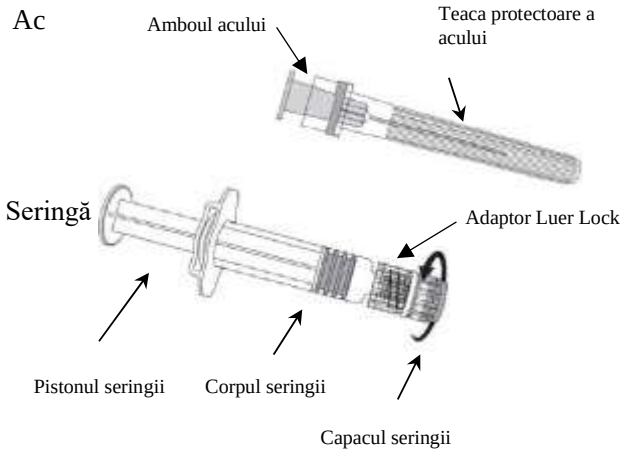
6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Solventul şi vaccinul reconstituit trebuie controlate vizual pentru depistarea oricăror particule străine şi/sau modificări ale aspectului fizic, înainte de administrare. În cazul în care oricare dintre acestea sunt observate, vaccinul nu trebuie administrat.

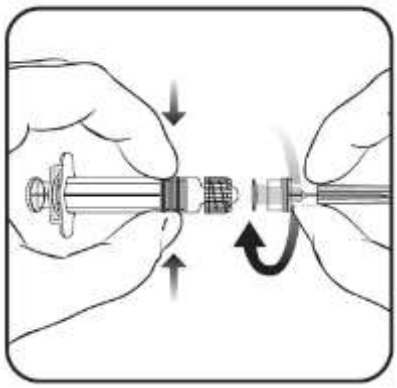
Vaccinul se va reconstitui prin adăugarea întregului conţinut al seringii preumplute solvent în flaconul care conţine pulberea.

Pentru a ataşa acul la seringă, citiţi cu atenţie instrucţiunile din imaginile 1 şi 2. Cu toate acestea, seringa pusă la dispoziţie împreună cu vaccinul Varilrix poate fi uşor diferită (fără filet) faţă de seringa descrisă în imagine.

În acest caz, acul se va ataşa fără a-l răsuci.



Imaginea 1



Imaginea 2

Apucaţi întotdeauna seringa de corpul acesteia, nu de piston sau de adaptorul Luer Lock (ALL) şi menţineţi acul pe aceeaşi linie cu axul seringii (după cum este ilustrat în imaginea 2). Nerespectarea acestei instrucţiuni poate cauza deformarea ALL sau scurgeri de la nivelul acestuia.

Dacă ALL se detaşează de seringă în timpul asamblării, trebuie utilizată o nouă doză de vaccin (o nouă seringă şi un alt flacon).

1. Deşurubaţi capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic (aşa cu este ilustrat în imagine 1).

Indiferent dacă ALL se răsuceşte sau nu, urmaţi paşii următori:

2. Ataşaţi acul la seringă, conectând uşor amboul acului de ALL, şi răsuciţi-l cu un sfert de rotaţie în sensul acelor de ceasornic până când simţiţi că se blochează (aşa cum este ilustrat în imaginea 2).

3. Îndepărtaţi teaca protectoare a acului, care, în anumite situaţii, poate fi puţin rigidă.

4. Adăugaţi solventul la pulbere. Agitaţi bine amestecul până când pulberea este complet dizolvată în solvent.

Culoarea vaccinului reconstituit poate varia de la galben-portocaliu la roz din cauza variaţiilor minore ale pH-ului acestuia. Acest lucru este normal şi nu afectează performanţa vaccinului. În eventualitatea în care sunt observate alte variaţii de culoare, nu administraţi vaccinul.

5. Extrageţi întregul conţinut al flaconului.

6. Se recomandă utilizarea unui ac nou pentru administrarea vaccinului. Deşurubaţi acul seringii şi ataşaţi acul pentru injectare repetând pasul 2 de mai sus.

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart,
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

5064/2012/05-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei-Octombrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023