

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VAQTA 50 U/1 mL, sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino contro l'epatite A, inattivato, adsorbito
Formulazione per adulti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 mL) contiene:

Virus dell'epatite A (ceppo CR 326F) (inattivato)^{1,2}50 U³

¹ Prodotto su cellule diploidi di fibroblasti umani (MRC-5)

² Adsorbito su Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,45 mg di Al³⁺)

³ Unità misurate in conformità al metodo dello standard interno del produttore Merck Sharp & Dohme Corp.

Il vaccino può contenere tracce di neomicina e di formaldeide che sono impiegate durante il processo di produzione. Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

VAQTA 50 U/1mL è indicato per la profilassi attiva prima dell'esposizione alla malattia causata dal virus dell'epatite A. VAQTA 50 U/1 mL è indicato per gli adulti sani di età pari o superiore a 18 anni che sono a rischio di contagio o diffusione dell'infezione o nei quali l'eventuale infezione può costituire un fattore di rischio per la vita (ad es., soggetti affetti da Virus dell'Immunodeficienza Umana [HIV] o da epatite C con diagnosi di malattia epatica).

L'impiego di VAQTA deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali.

Per una risposta anticorpale ottimale, l'immunizzazione primaria deve essere eseguita almeno 2 e preferibilmente 4 settimane prima dell'eventuale esposizione al virus dell'epatite A (HAV).

VAQTA non previene l'epatite causata da agenti infettivi diversi dal virus dell'epatite A.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il protocollo di vaccinazione consiste in una prima dose ed una seconda dose di richiamo somministrate secondo il seguente schema:

Prima dose:

Gli adulti di età pari o superiore a 18 anni, devono ricevere una singola dose di vaccino da 1,0 mL (50 U) alla data prestabilita.

Dose di richiamo:

Gli adulti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto una prima dose, devono ricevere una dose di richiamo da 1,0 mL (50 U) a distanza di 6-18 mesi dopo la prima dose.

Gli anticorpi contro il virus dell'epatite A persistono per almeno 6 anni dopo la somministrazione della seconda dose (richiamo). Sulla base di modelli matematici, è previsto che la durata della persistenza anticorpale sia di almeno 25 anni (vedere paragrafo 5.1).

Intercambiabilità della dose di richiamo

Una dose di richiamo di VAQTA può essere somministrata da 6 a 12 mesi dopo la somministrazione della prima dose di altri vaccini inattivati contro l'epatite A (vedere paragrafo 5.1).

Adulti affetti da HIV

Gli adulti sieropositivi per HIV devono ricevere una singola dose da 1 mL (50 U) alla data stabilita, seguita da una dose di richiamo da 1 mL (50 U) a distanza di 6 mesi dalla prima dose.

Popolazione pediatrica

Per bambini e adolescenti è disponibile una formulazione pediatrica. Per i dettagli fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di VAQTA Bambini (25 U/0,5 mL).

Modo di somministrazione

VAQTA deve essere iniettato per via INTRAMUSCOLARE nella regione deltoidea. Il vaccino non deve essere somministrato per via intradermica poiché attraverso tale via di somministrazione la risposta può risultare meno efficace.

Per individui con disturbi della coagulazione e che sono a rischio di emorragia in seguito ad iniezioni intramuscolari (ad es., emofilici), questo vaccino può essere somministrato per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a neomicina e formaldeide (che possono essere presenti come tracce residue, vedere paragrafi 2 e 4.4).

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti con severe infezioni febbrili in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Gli individui che hanno manifestato sintomi indicativi di una reazione di ipersensibilità in seguito ad una somministrazione di VAQTA non devono ricevere ulteriori iniezioni di vaccino. Questo vaccino può contenere tracce di neomicina e di formaldeide che sono impiegate durante il processo di produzione (vedere paragrafi 2 e 4.3.).

VAQTA non deve essere somministrato in un vaso sanguigno.

Prestare attenzione quando si somministra il vaccino ad individui sensibili al lattice poiché lo stantuffo ed il cappuccio di protezione della siringa contengono lattice di gomma naturale secca che può causare reazioni allergiche.

Prima di eseguire la vaccinazione deve essere preso in considerazione un test qualitativo per gli anticorpi contro l'epatite A, sulla base della probabilità di una precedente infezione da virus dell'epatite A in pazienti che sono cresciuti in aree ad alta endemicità e/o con una anamnesi di ittero.

VAQTA non genera una protezione immediata contro l'epatite A e può essere necessario un periodo compreso tra 2 e 4 settimane prima che gli anticorpi siano rilevabili.

VAQTA non previene l'epatite causata da agenti infettivi differenti dal virus dell'epatite A. A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite A (da 20 a 50 giorni circa), è possibile che un'infezione non riconosciuta sia presente al momento della somministrazione del vaccino. In tali individui la vaccinazione può non prevenire l'epatite A.

Come per qualsiasi altro vaccino, è necessario avere a disposizione farmaci idonei, inclusa l'epinefrina (adrenalina), per l'uso immediato in caso di eventuale reazione anafilattica o anafilattoide.

VAQTA può essere somministrato per via sottocutanea qualora sia ritenuto clinicamente appropriato (ad es., in soggetti con disturbi della coagulazione o che sono a rischio di emorragia), sebbene le cinetiche di sierconversione siano più lente per la prima dose sottocutanea di VAQTA paragonate ai dati storici ottenuti dopo la somministrazione per via intramuscolare.

Come per qualsiasi altro vaccino, anche per VAQTA la vaccinazione può non indurre una risposta protettiva in tutti i soggetti suscettibili vaccinati.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Se VAQTA viene somministrato ad individui affetti da neoplasie o in terapia immunosoppressiva o, comunque, immunocompromessi la risposta immunitaria attesa può non essere ottenuta.

Esposizione nota o presunta all'HAV/Viaggi verso aree endemiche

Uso con le immunoglobuline.

Per individui che richiedono una profilassi successiva alla esposizione o una protezione combinata immediata ed a lungo termine (ad es., viaggiatori in partenza, a breve scadenza, verso aree endemiche), VAQTA può essere somministrato contemporaneamente con le immunoglobuline (IG), nei paesi in cui le IG sono disponibili, impiegando siti di iniezione e siringhe separati. Tuttavia è probabile che i titoli anticorpali così ottenuti risultino inferiori a quelli indotti dal vaccino somministrato da solo. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita.

Uso con altri vaccini

VAQTA può essere somministrato, in siti diversi di iniezione, contemporaneamente al vaccino contro la febbre gialla e al vaccino antitifico polisaccaridico (vedere paragrafo 5.1). Sebbene i dati relativi a soggetti di età pari o superiore a 18 anni non siano disponibili, gli studi condotti nei bambini da 12 a 23 mesi di età hanno mostrato che VAQTA può essere somministrato contemporaneamente a vaccini contro morbillo, parotite, rosolia, varicella, vaccino antipneumococcico 7-valente coniugato e vaccino antipolio inattivato. I dati d'immunogenicità non sono sufficienti a supportare la somministrazione concomitante di VAQTA con DTaP (Difterite, Tetano e Pertosse acellulare).

Non sono ancora disponibili studi di interazione diversi da quelli relativi alla somministrazione contemporanea con il vaccino contro la febbre gialla e con il vaccino antitifico polisaccaridico; tuttavia, non sono attese interazioni con altri vaccini, quando i vaccini vengono somministrati in siti di iniezione differenti. Quando è necessaria una somministrazione contemporanea, VAQTA non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa, e gli altri vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è noto se VAQTA possa provocare danni al feto se somministrato in donne in gravidanza o possa influenzare la capacità di riproduzione. VAQTA non è raccomandato in gravidanza a meno che, in presenza di rischio elevato di epatite A, il medico non ritenga che i possibili benefici della vaccinazione siano superiori ai rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se VAQTA venga escreto con il latte materno e non è stato studiato l'effetto nei bambini allattati al seno da madri alle quali era stato somministrato VAQTA. Pertanto, VAQTA deve essere usato con cautela nelle donne che allattano.

Fertilità

VAQTA non è stato valutato in studi di fertilità.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con VAQTA.

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

Non sono stati effettuati studi in merito agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia è atteso che VAQTA abbia un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici condotti su 1.529 adulti sani che hanno ricevuto una o più dosi di vaccino contro l'epatite A, i soggetti sono stati monitorati per la comparsa di temperatura elevata e reazioni locali nei 5 giorni successivi alla vaccinazione e per la comparsa di reazioni avverse sistemiche, inclusa la febbre, nei 14 giorni successivi alla vaccinazione. Le reazioni al sito di iniezione, generalmente lievi e transitorie, sono state le reazioni avverse più frequentemente riportate.

Studio di sicurezza dopo l'immissione in commercio

In uno studio di sicurezza dopo l'immissione in commercio, un totale di 29.587 individui con età ≥ 18 anni hanno ricevuto 1 o 2 dosi di VAQTA. Non è stata identificata la comparsa di reazioni avverse gravi vaccino-correlate. Non ci sono state reazioni avverse non gravi vaccino-correlate che hanno richiesto visite ambulatoriali, ad eccezione di diarrea/gastroenterite negli adulti con un tasso del 0,5%.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito riportata include le reazioni avverse riportate come vaccino-correlate, osservate negli studi clinici, in uno studio di sicurezza condotto dopo l'autorizzazione e le reazioni avverse riportate spontaneamente dopo l'impiego del vaccino in commercio.

Le reazioni avverse sono raggruppate in sotto categorie di frequenza sulla base della seguente convenzione:

[*Molto comune: ($\geq 1/10$); Comune: ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune: ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro: ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]*

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non comune	Faringiti, Infezione delle vie respiratorie superiori
	Raro	Bronchiti, gastroenteriti

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
		infettive
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune	Linfoadenopatia
	Non nota	Trombocitopenia ²
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Raro	Anoressia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Raro	Insomnia, Apatia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, Parestesia
	Raro	Sonnolenza, Emicrania, Tremore
	Non nota	Sindrome di Guillain Barre ²
<i>Patologie dell'occhio</i>	Raro	Prurito all'occhio, Fotofobia, Lacrimazione
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Dolore all'orecchio
	Raro	Vertigini
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comune	Congestione respiratoria, Congestione nasale, Tosse
	Raro	Edema faringeo, Sinusite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non comune	Nausea, Diarrea/Gastroenterite ¹ , Flatulenza, Vomito
	Raro	Secchezza delle fauci, Ulcera della bocca
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Prurito, Orticaria, Eritema
	Raro	Sudorazione notturna, Rash, Alterazione della cute
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore al braccio (braccio in cui è stata effettuata l'iniezione)
	Non comune	Mialgia, Rigidità, Dolore alla spalla, Dolore muscoloscheletrico, Dolore alla schiena, Artralgia, Dolore alla gamba, Dolore al collo, Debolezza muscolare
	Raro	Crampi muscolari, Dolore al gomito, Dolore all'anca, Dolore alla mascella, Spasmo
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Raro	Disturbi mestruali
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Sensibilità al sito d'iniezione, Dolore, Sensazione di calore, Gonfiore, Eritema
	Comune	Astenia/Affaticamento, Febbre ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, misurata per via orale), Ecchimosi al sito di iniezione, Dolore/Indolenzimento
	Non comune	Prurito al sito d'iniezione, Rigidità/Contrattura, Dolore; ematoma al sito di iniezione, Brividi, Dolore addominale, Malessere, Indurimento e

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
		torpore al sito d'iniezione, Sensazione di freddo, Malattia simil-influenzale
	Raro	Bruciore al sito d'iniezione, Indurimento ($\leq 2,5$ centimetri), Spasmi muscolari, Rash, Gonfiore addominale, Dolore al torace, Dolore al fianco, Irritabilità

¹ Studio di sicurezza condotto dopo autorizzazione

² Riportata spontaneamente dopo l'impiego del vaccino in commercio

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Come con tutti i vaccini, possono verificarsi reazioni allergiche, che in rari casi che portano a shock (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati relativi al sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini virali, virus intero inattivato dell'epatite A

Codice ATC: J07BC02

VAQTA contiene un ceppo virale inattivato ottenuto attraverso una serie di passaggi successivi, da un ceppo attenuato validato. Il virus viene tenuto in coltura, raccolto, altamente purificato, inattivato con formalina ed infine adsorbito su alluminio idrossifosfato solfato amorfo. Entro i limiti della variabilità del test utilizzato, la dose da 50 U di VAQTA contiene meno di 0,1 mcg di proteine non virali, meno di 4×10^{-6} mcg di DNA, meno di 10^{-4} mcg di albumina bovina e meno di 0,8 mcg di formaldeide. Altre sostanze, residui dei processi di lavorazione, sono presenti in concentrazione inferiore a 10 parti per miliardo (ppb).

Meccanismo d'azione

Il vaccino contro l'epatite A induce anticorpi neutralizzanti circolanti contro il virus dell'epatite A sufficienti a conferire protezione contro il virus.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici hanno mostrato tassi di sierconversione del 95% negli adulti, ottenuti entro le 4 settimane successive alla somministrazione della prima dose raccomandata. In un sottogruppo di tali individui, di età ≥ 60 anni, si è ottenuta una sierconversione nell'88% (n=64) dei vaccinati dopo 4 settimane dalla prima dose.

Negli adulti è stato dimostrato che la sieropositività persiste fino a 18 mesi dopo una singola dose di 50 U. La persistenza della memoria immunologica è stata evidenziata attraverso una evidente risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo di 50 U somministrata, in adulti, in un periodo compreso tra 6 e 18 mesi dopo la prima dose. I dati relativi ai soggetti di età superiore a 60 anni sono limitati.

Persistenza anticorpale

In studi condotti su adulti sani (di età compresa tra 18 e 41 anni) che avevano ricevuto una dose iniziale di 50 U di VAQTA al giorno 0 ed una successiva dose di 50 U a distanza di 6 mesi, è stato dimostrato come la risposta anticorpale contro l'epatite A persista per almeno 6 anni dopo la vaccinazione. I livelli di GMT, dopo una iniziale diminuzione durante i primi 2 anni, tendevano a stabilizzarsi nel periodo compreso tra i 2 e i 6 anni successivi.

Dati derivanti da studi a lungo termine fino a 10 anni sulla persistenza degli anticorpi contro l'epatite A, condotti dopo la somministrazione di 2 dosi di VAQTA in soggetti sani e immunocompetenti di età fino a 41 anni, consentono di prevedere che, sulla base di modelli matematici, almeno il 99% dei soggetti rimane sieropositivo (≥ 10 mUI di anticorpi anti-epatite A/mL) per almeno 25 anni dopo la vaccinazione.

Sulla base di tale analisi, non sembra necessaria la somministrazione di una vaccinazione addizionale dopo il completamento del ciclo vaccinale primario a 2 dosi. In ogni caso, la decisione di somministrare una dose addizionale di vaccino deve tener conto del rapporto rischio/beneficio per l'individuo.

Intercambiabilità della dose di richiamo

È stato effettuato uno studio clinico su 537 adulti sani, di età compresa tra 18 e 83 anni, per valutare la risposta immunitaria ad una dose di richiamo di VAQTA ed ad un altro vaccino inattivato contro l'epatite A, di confronto, e posto in commercio, somministrati 6 o 12 mesi dopo una dose iniziale del vaccino di confronto. Quando VAQTA viene somministrato come dose di richiamo, si ottiene una risposta immunitaria equivalente, ed in generale, risulta ben tollerato (vedere paragrafo 4.2).

Uso concomitante con immunoglobuline

In uno studio clinico è stata testata la somministrazione concomitante di VAQTA 50 U/1,0 mL con immunoglobuline (IG, 0,06 mL/kg) ad adulti sani (18-39 anni di età). Il tasso di siero conversione osservato alla settimana 24 nel gruppo che ha ricevuto soltanto il vaccino (97%) era superiore a quello osservato nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino insieme alle IG (92% $p = 0,050$), ma tale tasso saliva al 100% in entrambi i gruppi dopo un mese dalla dose di richiamo.

Uso concomitante con altri vaccini

È stato condotto uno studio clinico controllato su 240 adulti sani, di età compresa tra 18 e 54 anni, che sono stati randomizzati per ricevere uno dei seguenti trattamenti:

- Somministrazione contemporanea, in siti di iniezione diversi, di VAQTA, del vaccino per la febbre gialla e di un vaccino antitifico polisaccaridico;
- Somministrazione contemporanea, in siti di iniezione diversi, del vaccino per la febbre gialla e di un vaccino antitifico polisaccaridico;
- Somministrazione di VAQTA da solo.

Il tasso di sieropositività (SPR) per l'epatite A, quando VAQTA viene somministrato insieme con il vaccino per la febbre gialla ed il vaccino antitifico polisaccaridico è generalmente simile a quello ottenuto quando VAQTA viene somministrato da solo. Tuttavia, i livelli di GMTs per l'epatite A diminuiscono quando i tre vaccini vengono somministrati contemporaneamente. Da un punto di vista clinico la riduzione dei livelli di GMTs può essere meno rilevante se paragonata ai benefici di una somministrazione contemporanea. Il tasso di risposta anticorpale contro la febbre gialla e quello antitifico sono equivalenti quando il vaccino per la febbre gialla ed il vaccino tifoideo polisaccaridico vengono somministrati insieme, con e senza la contemporanea somministrazione di VAQTA. La somministrazione contemporanea di questi tre vaccini, in siti separati di iniezione, è generalmente ben tollerata. L'aggiunta di VAQTA alla pratica consolidata di somministrare il vaccino per la febbre gialla

ed il vaccino tifoideo polisaccaridico non comporta un incremento delle reazioni avverse al sito di iniezione o a livello sistemico. (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione sottocutanea

In uno studio clinico condotto su 114 adulti sani sieronegativi che avevano ricevuto VAQTA (50 U) per via sottocutanea, a distanza di 4 settimane dalla prima dose, i livelli di SPR erano del 78% e quelli di GMT erano pari a 21 mUI/mL. A distanza di 24 settimane dalla prima dose ed immediatamente prima della somministrazione della seconda dose per via sottocutanea, i livelli di SPR erano del 95% e quelli di GMT erano pari a 153 mUI/mL. A distanza di 4 settimane dalla somministrazione della seconda dose per via sottocutanea, i livelli di SPR erano al 100% e quelli di GMT erano pari a 1.564 mUI/mL; in soggetti di età inferiore a 30 anni i livelli di GMT erano pari a 2.287 mUI/mL mentre, nei soggetti di età pari a 30 anni o superiore, i livelli di GMT erano pari a 1.122 mUI/mL.

Le cinetiche dei tassi anticorpali relativi alla prima dose somministrata per via sottocutanea di VAQTA, sono risultati più lenti rispetto ai dati storici derivanti dalla somministrazione per via intramuscolare.

A distanza di 24 settimane dalla prima dose somministrata per via sottocutanea, i livelli di SPR erano simili ai dati storici ottenuti a distanza di 4 settimane dalla dose iniziale somministrata per via intramuscolare. Tuttavia, a distanza di 4 settimane dalla seconda dose somministrata per via sottocutanea, i livelli di SPR risultavano simili ai dati storici ottenuti a distanza di 4 settimane dalla seconda dose somministrata per via intramuscolare. La somministrazione di VAQTA per via sottocutanea è generalmente ben tollerata.

Somministrazione in adulti affetti da HIV

In uno studio clinico su 180 adulti, 60 HIV positivi (di età compresa tra 20 e 45 anni) e 90 HIV negativi (di età compresa tra 21 e 53 anni) hanno ricevuto VAQTA (50 U), mentre i rimanenti 30 soggetti HIV positivi (di età compresa tra 22 e 45 anni) hanno ricevuto un placebo.

A distanza di 4 settimane dalla somministrazione della prima dose di VAQTA, i livelli di SPR erano del 61% per i soggetti HIV positivi e del 90% per i soggetti HIV negativi. A distanza di 28 settimane dalla somministrazione della prima dose di VAQTA (4 settimane dopo la seconda dose), i livelli di SPR erano soddisfacenti per tutti i gruppi: 94% (GMT pari a 1.060 mUI/mL) per i soggetti HIV positivi e 100% (GMT pari a 3.602 mUI/mL) nei soggetti HIV negativi.

Inoltre, nel gruppo di soggetti HIV positivi, ai quali era stato somministrato VAQTA, il livello di SPR era pari al 100% (GMT pari a 1.959 mUI/mL) nei soggetti che presentavano una conta delle cellule CD4 ≥ 300 cellule/mm³; mentre il livello di SPR era dell'87% (GMT pari a 517 mUI/mL) nei soggetti che presentavano una conta delle cellule CD4 < 300 cellule/mm³. Tre adulti HIV positivi che presentavano una conta delle cellule CD4 < 100 cellule/mm³ non presentavano risposta anticorpale dopo aver ricevuto due dosi di vaccino. La cinetica della risposta immunitaria risultava più lenta nei soggetti HIV positivi se confrontata con il gruppo di soggetti HIV negativi.

È stato riscontrato un incremento delle reazioni avverse locali e sistemiche nei soggetti HIV positivi se confrontate con quelle riscontrate nei soggetti HIV negativi.

Negli adulti HIV positivi, la somministrazione di VAQTA non sembra influenzare in modo negativo la conta delle cellule CD4 e la carica HIV RNA.

Studio di sicurezza dopo l'immissione in commercio

In uno studio di sicurezza *dopo l'immissione in commercio*, condotto in una grande organizzazione Sanitaria mutualistica negli Stati Uniti, un totale di 29.587 individui di età pari o superiore a 18 anni hanno ricevuto 1 o 2 dosi di VAQTA. La sicurezza è stata monitorata attraverso l'esame della documentazione medica sulla quale venivano registrate tutte le visite eseguite al pronto soccorso, negli ambulatori nonché il numero dei ricoveri e delle morti. Sui 29.587 individui inclusi nello studio, non è stato riscontrato alcun evento avverso noto, attribuibile al vaccino. Non è stato evidenziato alcun evento avverso serio, attribuibile al vaccino, durante le visite ambulatoriali dei pazienti, con l'eccezione di diarrea e gastroenteriti negli adulti, in percentuale pari allo 0,5%.

Non è stato rilevato alcun evento avverso, attribuibile al vaccino, che non fosse già riportato negli studi clinici condotti con VAQTA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza con il vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio borato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante e per informazioni sui componenti residuali in tracce vedere paragrafi 2 e 4.3, e 4.4.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di Validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

NON CONGELARE, perché il congelamento distrugge l'attività del vaccino.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mL di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I), munita di stantuffo (miscela clorobutil isoprene o bromobutil).

1 mL di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I), munita di stantuffo (miscela clorobutil isoprene o bromobutil), senza ago, con cappuccio di protezione (miscela clorobutil isoprene o miscela bromobutil isoprene), senza ago o con 1 o 2 aghi separati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere usato come fornito; non è necessaria la ricostituzione.

I farmaci per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione, per la presenza di eventuali particelle estranee ed alterazioni di colore. Dopo una accurata agitazione, VAQTA si presenta come una sospensione leggermente bianco - opaca.

Agitare bene prima dell'uso. È necessaria una accurata agitazione per mantenere la sospensione del vaccino. Per la siringa senza ago presaldato, tenere il corpo della siringa e fissare l'ago ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia stato saldamente fissato alla siringa.

È importante usare siringa ed ago sterili diversi per ogni individuo vaccinato al fine di prevenire la trasmissione di infezioni da un individuo ad un altro.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033317013 – “50U/1 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita con ago presaldato
033317037 – “50U/1 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita senza ago presaldato
033317076 – “50U/1 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita con 1 ago separato
033317088 – “50U/1 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita con 2 aghi separati

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 Maggio 1997
Data del rinnovo più recente: 08 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VAQTA 25 U/0,5 mL, sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino contro l'epatite A, inattivato, adsorbito
Formulazione per bambini e adolescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

Virus dell'epatite A (ceppo CR 326F) (inattivato)^{1,2}.....25 U³

1. Prodotto su cellule diploidi di fibroblasti umani (MRC-5)
2. Adsorbito su Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 mg di Al³⁺)
3. Unità misurate in conformità al metodo dello standard interno del produttore Merck Sharp & Dohme Corp.

Il vaccino può contenere tracce di neomicina e di formaldeide che sono impiegate durante il processo di produzione. Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

VAQTA 25 U/0,5 mL è indicato per la profilassi attiva prima dell'esposizione alla malattia causata dal virus dell'epatite A. VAQTA 25 U/0,5 mL è indicato per individui sani di età compresa tra 12 mesi e 17 anni che sono a rischio di contagio o diffusione dell'infezione o nei quali l'eventuale infezione può costituire un fattore di rischio per la vita (ad es. soggetti affetti da epatite C con diagnosi di malattia epatica).

L'impiego di VAQTA deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali.

Per una risposta anticorpale ottimale, l'immunizzazione primaria deve essere eseguita almeno 2 e preferibilmente 4 settimane prima della prevista esposizione al virus dell'epatite A.

VAQTA non previene l'epatite causata da agenti infettivi diversi dal virus dell'epatite A.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il protocollo di vaccinazione consiste in una prima dose ed una seconda dose di richiamo somministrate secondo il seguente schema:

Prima dose:

Gli individui di età compresa tra 12 mesi e 17 anni devono ricevere una singola dose di vaccino da 0,5 mL (25 U) alla data prestabilita.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore ai 12 mesi non è stata stabilita.

Dose di richiamo:

Gli individui che hanno ricevuto una prima dose tra i 12 mesi e i 17 anni di età, devono ricevere una dose di richiamo da 0,5 mL (25 U) a distanza di 6/18 mesi dalla prima dose.

Gli anticorpi contro il virus dell'epatite A (HAV) persistono per almeno 10 anni dopo la somministrazione della seconda dose (richiamo).

Sulla base di modelli matematici, è previsto che la durata della persistenza anticorpale sia di almeno 25 anni (vedere paragrafo 5.1).

Intercambiabilità della dose di richiamo:

Una dose di richiamo di VAQTA può essere somministrata da 6 a 12 mesi dopo la somministrazione della prima dose di altri vaccini inattivati contro l'epatite A, come evidenziato dai dati ottenuti su soggetti adulti di età compresa tra 18 e 83 anni; tali dati non sono disponibili per la presentazione di VAQTA (25U/0,5 ml).

Modo di somministrazione

VAQTA deve essere somministrato per via INTRAMUSCOLARE. Il muscolo deltoideo è il sito preferito per l'iniezione. La regione anterolaterale della coscia può essere impiegata per la somministrazione del vaccino qualora il muscolo deltoideo non sia sufficientemente sviluppato. Il vaccino non deve essere somministrato per via sottocutanea o intradermica poiché attraverso tali vie di somministrazione la risposta può risultare meno efficace.

Per individui con disturbi della coagulazione e che sono a rischio di emorragia in seguito ad iniezioni intramuscolari (ad es., emofilici), possono essere prese misure differenti come la somministrazione intramuscolare dopo terapia antiemofilica o altra terapia simile, o l'applicazione di una pressione. In questa categoria di pazienti, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a neomicina e formaldeide (che possono essere presenti come tracce residue, vedere paragrafi 2 e 4.4).

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti con severe infezioni febbrili in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Gli individui che hanno manifestato sintomi indicativi di una reazione di ipersensibilità in seguito ad una somministrazione di VAQTA non devono ricevere ulteriori iniezioni di vaccino. Questo vaccino può contenere tracce di neomicina e di formaldeide che sono impiegate durante il processo di produzione (vedere paragrafi 2 e 4.3).

VAQTA non deve essere somministrato in un vaso sanguigno.

Prestare attenzione quando si somministra il vaccino ad individui sensibili al lattice poiché lo stantuffo ed il cappuccio di protezione della siringa contengono lattice di gomma naturale secca che può causare reazioni allergiche.

Prima di eseguire la vaccinazione deve essere preso in considerazione un test qualitativo per gli anticorpi contro l'epatite A sulla base della probabilità di una precedente infezione da virus dell'epatite A in pazienti che sono cresciuti in aree ad alta endemicità e/o con un'anamnesi di ittero.

VAQTA non genera una protezione immediata contro l'epatite A e può essere necessario un periodo compreso tra 2 e 4 settimane prima che gli anticorpi siano rilevabili.

VAQTA non previene l'epatite causata da agenti infettivi differenti dal virus dell'epatite A. A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite A (da 20 a 50 giorni circa), è possibile che un'infezione non riconosciuta sia presente al momento della somministrazione del vaccino. In tali individui la vaccinazione può non prevenire l'epatite A.

Come per qualsiasi altro vaccino, è necessario avere a disposizione farmaci idonei, inclusa l'epinefrina (adrenalina), per l'uso immediato in caso di eventuale reazione anafilattica o anafilattoide.

Come per qualsiasi altro vaccino, anche per VAQTA la vaccinazione può non indurre una risposta protettiva in tutti i soggetti suscettibili vaccinati.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Se VAQTA viene somministrato ad individui affetti da neoplasie o in terapia immunosoppressiva o comunque immunocompromessi la risposta immunitaria attesa può non essere ottenuta.

Esposizione nota o presunta all'HAV/Viaggi verso aree endemiche

Uso con le immunoglobuline

Per individui che richiedono una profilassi successiva all'esposizione o una protezione combinata immediata ed a lungo termine (ad es., viaggiatori in partenza, a breve scadenza, verso aree endemiche), VAQTA può essere somministrato contemporaneamente con le immunoglobuline (IG), nei paesi in cui le IG sono disponibili, impiegando siti di iniezione e siringhe separati. Comunque è probabile che i titoli anticorpali così ottenuti risultino inferiori a quelli indotti dal vaccino somministrato da solo. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita.

Uso con altri Vaccini

La risposta all'epatite A è risultata simile quando VAQTA è stato somministrato da solo o in concomitanza ai vaccini contro morbillo, parotite, rosolia, varicella, antipneumococco 7-valente coniugato, antipolio inattivato, a vaccini contenenti il tosoide difterico, tetanico, la pertosse acellulare, o *Haemophilus Influenzae* di tipo b. Le risposte a morbillo, parotite, rosolia, varicella, antipneumococco coniugato 7- valente, antipolio inattivato, tosoide difterico, tosoide tetanico, pertosse acellulare ed *Haemophilus Influenzae* di tipo b non sono state influenzate dalla somministrazione concomitante di VAQTA. Studi in adulti di età compresa tra 18 e 54 anni hanno dimostrato che VAQTA può essere somministrato in concomitanza con i vaccini contro la febbre gialla e antitifico polisaccaridico.

VAQTA non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini. Ove sia necessaria una contemporanea somministrazione, questa deve avvenire in siti diversi di iniezione e devono essere utilizzate siringhe diverse per ciascun vaccino.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è noto se VAQTA possa provocare danni al feto se somministrato in donne in gravidanza o possa influenzare la capacità di riproduzione. VAQTA non è raccomandato in gravidanza a meno che, in

presenza di rischio elevato di epatite A, il medico non ritenga che i possibili benefici della vaccinazione siano superiori ai rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se VAQTA venga escreto con il latte materno e non è stato studiato l'effetto nei bambini allattati al seno da madri alle quali era stato somministrato VAQTA. Pertanto, VAQTA deve essere usato con cautela nelle donne che allattano.

Fertilità

VAQTA non è stato valutato in studi di fertilità.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con VAQTA.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia è atteso che VAQTA abbia un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Bambini di età compresa fra i 12 e i 23 mesi

In 5 studi clinici combinati, 4.374 bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi hanno ricevuto una o due dosi da 25U di VAQTA. Di questi 4.374 bambini che hanno ricevuto VAQTA, 3.885 (88,8%) hanno ricevuto due dosi di VAQTA, e 1.250 (28,6%) hanno ricevuto VAQTA in concomitanza con altri vaccini.

I bambini sono stati monitorati per la comparsa di temperatura elevata e reazioni avverse al sito di iniezione nei 5 giorni successivi alla vaccinazione e, per la comparsa di reazioni avverse sistemiche, inclusa la febbre, nei 14 giorni successivi alla vaccinazione.

In 3 dei 5 Protocolli, che hanno specificatamente monitorato l'eritema, il dolore/dolorabilità e il gonfiore al sito di iniezione, giornalmente dal giorno 1 al giorno 5 successivo alla vaccinazione, la reazione avversa più frequentemente riportata al sito d'iniezione dopo una qualsiasi dose di VAQTA è stata dolore/dolorabilità al sito d'iniezione.

Le più comuni reazioni avverse sistemiche osservate in coloro che hanno ricevuto solamente VAQTA sono state febbre e irritabilità. I dati derivanti dai 5 protocolli sono stati combinati in quanto sono stati utilizzati metodi simili per la raccolta degli eventi avversi sistemici.

Bambini/Adolescenti (età compresa fra i 2 e i 17 anni)

In uno studio condotto in 2.595 bambini sani (\geq a 2 anni di età) e adolescenti a cui sono state somministrate 1 o più dosi di vaccino dell'epatite A, i soggetti sono stati monitorati per la comparsa di febbre alta e reazioni avverse al sito di iniezione nei 5 giorni successivi alla vaccinazione per la comparsa di reazioni avverse sistemiche, inclusa la febbre, nei 14 giorni successivi alla vaccinazione. Le reazioni al sito di iniezione, generalmente leggero e temporaneo, sono stati gli eventi avversi più frequentemente riportati. Le reazioni avverse riportate come vaccino-correlate.

Sono di seguito riportate in ordine decrescente di frequenza e suddivise per ciascuna categoria di classificazione di organi e sistemi:

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito riportata include le reazioni avverse riportate come vaccino-correlate, osservate negli studi clinici e in uno studio di sicurezza dopo l'autorizzazione e le reazioni avverse riportate spontaneamente dopo l'uso del vaccino in commercio.

Le reazioni avverse sono raggruppate sotto categorie di frequenza sulla base della seguente convenzione:

[Molto comune: ($\geq 1/10$); Comune: ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune: ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro: ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Bambini di età compresa fra i 12 e i 23 mesi

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Trombocitopenia ¹
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Raro	Allergie multiple
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Diminuzione dell'appetito, Anoressia
	Raro	Disidratazione
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Insonnia, Irrequietezza
	Raro	Agitazione, Nervosismo, Fobia, Urla, Disturbi del sonno.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non comune	Sonnolenza, Pianto, Letargia, -Ipersonnia, Scarsa qualità del sonno
	Raro	Vertigini, Cefalea, Atassia
	Non noto	Sindrome di Guillain-Barré ¹
<i>Patologie dell'occhio</i>	Raro	Croste sul margine palpebrale
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comune	Rinorrea, Tosse, Congestione nasale
	Raro	Congestione delle vie respiratorie, Starnuti, Asma, Rinite allergica, Dolore orofaringeo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Diarrea
	Non comune	Vomito
	Raro	Flatulenza, Distensione addominale, Dolore nella parte superiore dell'addome, Feci scolorite, Frequenti movimenti intestinali, Nausea, Disturbi di stomaco, Costipazione, Eruttazione, Rigurgito infantile
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Rash, Dermatite da pannolino
	Raro	Orticaria, Sudorazione fredda, Eczema, Eritema generalizzato, Rash papulare, Bolle, Eritema, Rash generalizzato, Infiammazione cutanea, Iperidrosi, Pelle calda

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Raro	Sinovite
<i>Disordini generali ed alterazioni del sito di somministrazione</i>	Molto comune	Dolore/ dolorabilità al sito di iniezione, Eritema al sito di iniezione
	Comune	Gonfiore al sito di iniezione, Febbre, Irritabilità, Calore al sito di iniezione, Ecchimosi al sito di iniezione
	Non comune	Ematoma al sito di iniezione, Nodulo al sito di iniezione, Malessere, Rash al sito di iniezione
	Raro	Dolore, Emorragia al sito di iniezione, Prurito al sito di iniezione, Sensazione di disagio, Affaticamento, Disturbi dell'andatura, Depigmentazione al sito di iniezione, Papula al sito di iniezione, Orticaria al sito di iniezione, Sensazione di calore

¹ Riportata spontaneamente dopo l'impiego del vaccino in commercio.

Bambini/Adolescenti (età compresa fra i 2 e i 17 anni)

Classe Organo-sistemica	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Trombocitopenia ¹
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Raro	Anoressia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Irritabilità
	Raro	Nervosismo
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
	Non comune	Vertigini
	Raro	Sonnolenza, Parestesia
	Non nota	Sindrome di Guillain Barré ¹
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Raro	Dolore all'orecchio
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Raro	Congestione nasale, Tosse, Rinorrea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non comune	Dolore addominale, Vomito, Diarrea, Nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Rash, Prurito
	Raro	Orticaria, Sudorazione

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune	Dolore al braccio (braccio in cui è stata effettuata l'iniezione), Artralgia, Mialgia
	Raro	Rigidità
<i>Disordini generali ed alterazioni del sito di somministrazione</i>	Molto comune	Dolore e sensibilità al sito di iniezione
	Comune	Calore al sito di iniezione, Eritema e gonfiore, Febbre, Ecchimosi al sito di iniezione
	Non comune	Astenia, Affaticamento, Prurito, Dolore, Irritazione al sito di iniezione
	Raro	Indurimento al sito di iniezione, Malattia simil-influenzale, Dolore al torace, Dolore, Sensazione di calore, Formazione di una crosta al sito di iniezione, Rigidità/contrattura e sensazione di puntura

¹ Riportata spontaneamente dopo l'impiego del vaccino in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Come con tutti i vaccini, possono verificarsi reazioni allergiche, che in rari casi portano a shock (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati relativi al sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini virali, virus intero inattivato dell'epatite A

Codice ATC: J07BC02

VAQTA contiene un ceppo virale inattivato ottenuto attraverso una serie di passaggi successivi da un ceppo attenuato validato. Il virus viene tenuto in coltura, raccolto, altamente purificato, inattivato con formalina ed infine adsorbito su alluminio idrossifosfato solfato amorfo.

Meccanismo d'azione

Il vaccino contro l'epatite A induce anticorpi neutralizzanti circolanti contro il virus dell'epatite A sufficienti a conferire protezione contro il virus.

Efficacia e sicurezza clinica Efficacia di VAQTA: Studio Clinico di Monroe

Studi clinici hanno mostrato tassi di sieroconversione del 96% in bambini di circa 12 mesi di età, entro le 6 settimane successive alla somministrazione della prima dose raccomandata ed una

sieroconversione del 97% in bambini (di età pari o superiore ai 2 anni) ed adolescenti, ottenuta entro le 4 settimane successive alla somministrazione della prima dose raccomandata.

Dopo la somministrazione di una singola dose di VAQTA, è stata dimostrata una correlazione tra sieroconversione e protezione clinica contro l'epatite A. L'efficacia protettiva è stata dimostrata, dopo una singola dose di VAQTA, somministrata a 1.037 bambini ed adolescenti di età compresa tra 2 e 16 anni, facenti parte di una comunità degli Stati Uniti nella quale si sono avute ricorrenti epidemie di Epatite A (Studio di Efficacia di Monroe). La sieroconversione venne raggiunta in più del 99% dei vaccinati entro 4 settimane dalla vaccinazione. L'efficacia protettiva di una singola dose di VAQTA, prima della esposizione, è risultata del 100% a partire da due settimane dopo la vaccinazione. Una dose di richiamo fu somministrata 6, 12 o 18 mesi dopo la prima dose, alla maggior parte dei vaccinati. L'efficacia del VAQTA in questa comunità, è stata dimostrata dal fatto che, dopo 9 anni dalla fine dello studio, non è stato osservato alcun caso di epatite A nei soggetti vaccinati.

La permanenza della memoria immunologica è stata evidenziata attraverso una evidente risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo somministrata da 6 a 18 mesi dopo la prima dose a bambini (di età pari o superiore ai 2 anni) ed adolescenti. Ad oggi, nei vaccinati dello studio di efficacia di Monroe, monitorati per un periodo fino a 9 anni, non si è manifestato nessun caso di epatite A clinicamente confermato a partire dal cinquantesimo giorno successivo alla vaccinazione.

Studi di immunogenicità in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

In tre studi clinici combinati che hanno valutato l'immunogenicità, 1.022 soggetti inizialmente sieronegativi hanno ricevuto 2 dosi di VAQTA somministrato da solo o in concomitanza con altri vaccini (vaccino combinato tossoide difterico- tossoide tetanico- pertosse acellulare e/o vaccino anti *Haemophilus influenzae* di tipo b e/o vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia-varicella e/o vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia e/o vaccino anti-varicella e/o vaccino anti-pneumococcico 7-valente coniugato). La sieroconversione è stata raggiunta nel 99,9% dei soggetti inizialmente sieronegativi. Non sono state osservate differenze significative quando i vaccini sono stati somministrati separatamente o in concomitanza.

Impiego in bambini con anticorpi materni contro l'epatite A

In uno studio sull'utilizzo concomitante, a dei bambini di circa 12 e di circa 18 mesi circa di età è stato somministrato VAQTA (25U) con e senza la contemporanea somministrazione di altri vaccini pediatrici. Dopo ogni singola dose di VAQTA (25U), i titoli anticorpali contro l'epatite A osservati nei bambini inizialmente sieropositivi all'epatite A, erano comparabili a quelli osservati nei bambini inizialmente sieronegativi all'epatite A. Questi dati suggeriscono che la presenza di anticorpi materni contro l'epatite A nei bambini di circa 12 mesi di età non influisce sulla risposta immunitaria a VAQTA.

Persistenza anticorpale

In studi condotti su bambini (di età pari o superiore a 2 anni) e su adolescenti sani, che avevano ricevuto una dose iniziale da 25U di VAQTA al giorno 0 ed una successiva dose da 25U a distanza di 6/18 mesi, la risposta anticorpale contro l'epatite A ha dimostrato di permanere per almeno 10 anni. La media geometrica dei titoli (GMTs) tende a diminuire nel tempo. La media geometrica dei titoli (GMT) diminuiva nei primi 5-6 anni, ma tendeva a plateau entro i 10 anni.

Dati derivanti da studi a lungo termine fino a 10 anni sulla persistenza degli anticorpi contro l'epatite A, condotti dopo la somministrazione di 2 dosi di VAQTA in soggetti sani e immunocompetenti di età fino a 41 anni, consentono di prevedere che, sulla base di modelli matematici, almeno il 99% dei soggetti rimarrà sieropositivo (≥ 10 mUI di anticorpi anti-epatite A/mL) per almeno 25 anni dopo la vaccinazione.

Sulla base di tale analisi, non sembra necessaria la somministrazione di una vaccinazione addizionale dopo il completamento del ciclo vaccinale primario a 2 dosi. In ogni caso, la decisione di somministrare una dose addizionale di vaccino deve tener conto del rapporto rischio/beneficio per l'individuo.

Studi di sicurezza dopo l'immissione in commercio

In uno studio di sicurezza dopo l'immissione in commercio, condotto in una grande organizzazione sanitaria mutualistica negli Stati Uniti, un totale di 12.523 individui di età compresa fra 2 e 17 anni hanno ricevuto 1 o 2 dosi di VAQTA. La sicurezza del vaccino è stata monitorata attraverso l'esame della documentazione medica sulla quale venivano registrate tutte le visite eseguite in pronto soccorso, negli ambulatori nonché il numero dei ricoveri e delle morti. Sui 12.523 individui inclusi nello studio non è stato riscontrato alcun evento avverso grave, attribuibile al vaccino. Non è stato riscontrato alcun evento avverso non grave, attribuibile al vaccino, nelle visite ambulatoriali dei pazienti. Non è stato riportato alcun evento avverso, attribuibile al vaccino, che non fosse già riportato negli studi clinici precedenti condotti con VAQTA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi pre-clinici con questo vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio borato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante e per le informazioni riguardanti i componenti residuali presenti in tracce vedere paragrafi 2, 4.3 e 4.4.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di Validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

NON CONGELARE, perché il congelamento distrugge l'attività del vaccino.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I), munita di stantuffo (miscela clorobutil isoprene o bromobutile).

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I), munita di stantuffo (miscela clorobutil isoprene o bromobutile) senza ago, con cappuccio di protezione (miscela clorobutil isoprene o miscela bromobutile isoprene), senza ago o con 1 o 2 aghi separati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere usato come fornito; non è necessaria la ricostituzione.

I farmaci per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per la presenza di eventuali particelle estranee ed alterazioni del colore. Dopo un'accurata agitazione, VAQTA si presenta come una sospensione leggermente bianco - opaca.

Agitare bene prima dell'uso. È necessaria un'accurata agitazione per mantenere la sospensione del vaccino. Per la siringa senza ago presaldato, tenere il corpo della siringa e fissare l'ago ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia stato saldamente fissato alla siringa.

È importante usare siringa ed ago sterili diversi per ogni individuo vaccinato al fine di prevenire la trasmissione di infezioni da un individuo ad un altro.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033317025 – “25U/0,5 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita con ago presaldato
033317049 – “25U/0,5 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita senza ago presaldato
033317052 – “25U/0,5 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita con 1 ago separato
033317064 – “25U/0,5 mL sospensione iniettabile” una siringa preriempita con 2 aghi separati

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 Maggio 1997
Data del rinnovo più recente: 8 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO