

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Infanrix hexa, polvere e sospensione per sospensione iniettabile.

Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa), antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) e *anti-Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) coniugato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Tossoide difterico ¹	non meno di 30 Unità Internazionali (UI)
Tossoide tetanico ¹	non meno di 40 Unità Internazionali (UI)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico (PT) ¹	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa (FHA) ¹	25 microgrammi
Pertactina (PRN) ¹	8 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B (HBs) ^{2,3}	10 microgrammi
Virus della poliomielite (inattivati) (IPV)	
tipo 1 (ceppo Mahoney) ⁴	40 D-unità antigene
tipo 2 (ceppo MEF-1) ⁴	8 D-unità antigene
tipo 3 (ceppo Saukett) ⁴	32 D-unità antigene
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (poliribosilribitol fosfato, PRP) ³	10 microgrammi
coniugato a tossoidi tetanici come proteina carrier	approssimativamente 25 microgrammi

¹adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH)₃) 0,5 milligrammi Al³⁺

²prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia del DNA ricombinante

³adsorbito su fosfato di alluminio (AlPO₄) 0,32 milligrammi Al³⁺

⁴propagato in cellule VERO

Il vaccino può contenere tracce di formaldeide, neomicina e polimixina che sono impiegate durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Eccipienti con effetti noti

Il vaccino contiene 0,057 nanogrammi di acido para-aminobenzoico per dose e 0,0298 microgrammi di fenilalanina per dose (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile.

Il componente antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare, antiepatite B, antipoliomielitico inattivato (DTPa-HBV-IPV) è una sospensione bianca torbida.

Il componente liofilizzato *anti-Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) è una polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infanrix hexa è indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo (booster) dei lattanti a partire dalle 6 settimane di età e dei bambini della prima infanzia contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattia causata da *Haemophilus influenzae* tipo b.

L'uso di Infanrix hexa deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ciclo primario di vaccinazione

La schedula per l'immunizzazione primaria consiste in due o tre dosi (di 0,5 ml) che devono essere somministrate sulla base delle raccomandazioni ufficiali (vedere la tabella sottostante all'interno di questo paragrafo ed il paragrafo 5.1 per le schedule valutate negli studi clinici).

La schedula Expanded Program on Immunization (a 6, 10, 14 settimane di età), può essere utilizzata solo se è stata somministrata una dose di vaccino contro l'epatite B alla nascita.

Quando viene somministrata una dose di vaccino contro l'epatite B alla nascita:

- Infanrix hexa può essere utilizzato in sostituzione di dosi supplementari di vaccino contro l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane. Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino contro l'epatite B prima di questa età, deve essere utilizzato un vaccino monovalente contro l'epatite B
- Infanrix hexa può essere utilizzato per una schedula di immunizzazione primaria mista di vaccini pentavalente/esavalente secondo le raccomandazioni ufficiali.

Le misure di immunoprofilassi stabilite a livello nazionale contro l'epatite B devono essere mantenute.

Infanrix hexa può essere sostituito con la somministrazione di un vaccino pentavalente co-somministrato con un vaccino contro l'epatite B.

Vaccinazione di richiamo

Dopo una vaccinazione primaria da 2 dosi o da 3 dosi con Infanrix hexa, deve essere somministrata una dose di richiamo con Infanrix hexa almeno 6 mesi dopo l'ultima dose della serie primaria (vedere la tabella sottostante all'interno di questo paragrafo e il paragrafo 5.1 per le schedule valutate negli studi clinici).

Infanrix hexa può essere usato come richiamo nei soggetti precedentemente vaccinati nella serie primaria con un altro vaccino esavalente o con un vaccino pentavalente DTPa-IPV+Hib in associazione a un vaccino monovalente contro l'epatite B.

Quando non è disponibile una dose di richiamo con un vaccino esavalente contenente DTPa (difterite, tetano e pertosse acellulare), deve essere somministrata come minimo una dose di vaccino Hib.

Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Infanrix hexa in bambini di età superiore a 36 mesi non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

Ciclo primario di vaccinazione	Vaccinazione di richiamo	Considerazioni generali
Bambini nati a termine		
3-dosi	Deve essere somministrata una dose di richiamo.	• Deve essere rispettato un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi del ciclo primario. • La dose di richiamo deve essere somministrata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente prima dei 18 mesi di età.
2-dosi	Deve essere somministrata una	• Deve essere rispettato un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi del ciclo primario.

	dose di richiamo.	La dose di richiamo deve essere somministrata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente tra gli 11 e i 13 mesi di età.
Bambini nati pretermine dopo almeno 24 settimane di gestazione		
3-dosi	Deve essere somministrata una dose di richiamo.	- Deve essere rispettato un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi del ciclo primario. - La dose di richiamo deve essere somministrata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente prima dei 18 mesi di età.

Modo di somministrazione

Infanrix hexa è indicato per somministrazione intramuscolare profonda, preferibilmente alternando i siti di somministrazione per iniezioni successive.

Per le istruzioni circa la ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o a formaldeide, neomicina e polimixina.

Ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di vaccini per difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio o Hib.

Infanrix hexa è controindicato se il neonato o il bambino ha manifestato encefalopatia ad eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino antipertossico. In queste circostanze la vaccinazione antipertossica deve essere sospesa e la vaccinazione deve essere continuata con i vaccini antidifterico-tetanico, antiepatite B, antipolio e Hib.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Infanrix hexa deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere preceduta dall'esame dei rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di eventi indesiderati) e da una visita medica.

Come con ogni vaccino, può non essere indotta una risposta immunitaria protettiva in tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Infanrix hexa non previene la malattia causata da agenti patogeni diversi da *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus dell'epatite B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Tuttavia, ci si attende che ci sia prevenzione per l'epatite D in seguito ad immunizzazione, dato che l'epatite D (causata dall'agente delta) non si verifica in assenza di infezione da epatite B.

Se uno qualsiasi dei seguenti eventi si è verificato in relazione temporale alla somministrazione di vaccino contenente la componente pertossica, la decisione di somministrare ulteriori dosi di vaccini contenenti la componente pertossica deve essere attentamente valutata:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ entro 48 ore dalla vaccinazione, non dovuta ad altre cause identificabili.
- Collasso o stato di shock (episodio ipotonico-iporesponsivo) entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Pianto persistente, inconsolabile della durata di ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Possono esserci circostanze, come nel caso di una alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi della vaccinazione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati, nel caso di raro evento anafilattico conseguente alla somministrazione del vaccino.

Come per qualsiasi vaccinazione, il rapporto rischio-beneficio dell'immunizzazione con Infanrix hexa o la decisione di posticipare questa vaccinazione devono essere attentamente ponderati in un neonato o in un bambino affetto da una malattia neurologica grave, sia di nuova insorgenza che di progressione di una patologia pre-esistente.

Infanrix hexa deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Non somministrare il vaccino per via intravascolare o per via intradermica.

Una storia di convulsioni febbrili, una storia familiare di convulsioni o di morte improvvisa del lattante (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) non costituisce controindicazione per la somministrazione di Infanrix hexa. I soggetti vaccinati con una storia di convulsioni febbrili devono essere attentamente controllati dato che tali eventi avversi possono verificarsi fino a 2-3 giorni dopo la vaccinazione.

Il medico deve essere informato che, quando Infanrix hexa viene somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (PCV7, PCV10, PCV13), o con un vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV), il tasso di reazioni febbrili è più elevato in confronto a quello che si verifica a seguito della somministrazione di Infanrix hexa da solo. Tali reazioni sono state per lo più moderate (febbre inferiore o uguale a 39°C) e transitorie (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

E' stato osservato un incremento del tasso di segnalazioni di convulsioni (con o senza febbre) e di episodi ipotonici-iporesponsivi a seguito della somministrazione concomitante di Infanrix hexa e di Prevenar 13 (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di antipiretici a scopo profilattico prima o immediatamente dopo la somministrazione del vaccino può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili successive alla vaccinazione. I dati clinici generati con paracetamolo e ibuprofene suggeriscono che l'uso profilattico di paracetamolo può ridurre il tasso di febbre, mentre l'uso profilattico di ibuprofene ha mostrato un effetto limitato nel ridurre il tasso di febbre.

L'uso di un medicinale antipiretico a scopo profilattico è raccomandato in bambini con disturbi convulsivi o con una precedente anamnesi di convulsioni febbrili.

Deve essere iniziata una terapia antipiretica, secondo quanto previsto dalle linee-guida di trattamento locali.

Popolazioni speciali

L'infezione da HIV non è considerata controindicazione. La risposta immunitaria attesa può non essere raggiunta a seguito di vaccinazione in pazienti immunosoppressi.

Dati clinici indicano che Infanrix hexa può essere somministrato a bambini nati pretermine, tuttavia, come atteso in questa popolazione, per alcuni antigeni è stata osservata una risposta immunitaria inferiore (vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

Quando la immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto pretermine (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza

respiratoria, deve essere considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questi neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Interferenza con i test di laboratorio

Dato che l'antigene polisaccaridico capsulare Hib viene escreto nelle urine, si può osservare un risultato positivo al test delle urine entro 1-2 settimane dalla vaccinazione. Devono essere effettuati altri test diagnostici per confermare la presenza di infezione da Hib durante questo periodo.

Eccipienti con effetti noti

Infanrix hexa contiene acido para-aminobenzoico il quale può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

Il vaccino contiene 0,0298 microgrammi di fenilalanina per dose. La fenilalanina può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa accumulo di fenilalanina in quanto il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Il vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Il vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Infanrix hexa può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (PCV7, PCV10 e PCV13), con un vaccino meningococcico di sierogruppo C coniugato (coniugati CRM₁₉₇ e TT), con un vaccino meningococcico di sierogruppi A, C, W-135 e Y coniugati (coniugato TT), con un vaccino meningococcico di sierogruppo B (MenB), con un vaccino orale per il rotavirus e vaccini per morbillo, parotite, rosolia e varicella (MMRV).

I dati non hanno dimostrato in modo clinicamente rilevante alcuna interferenza nella risposta anticorpale a ciascuno dei singoli antigeni, sebbene siano state osservate risposte anticorpali inconsistenti al polio virus di tipo 2 somministrato in concomitanza con Synflorix (tasso di siero protezione da 78% al 100%) e i tassi di risposta immunitaria all'antigene PRP (Hib) di Infanrix hexa dopo due dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età erano più alti se co-somministrato con un vaccino pneumococcico coniugato con tossoide tetanico o un vaccino meningococcico (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni rimane non nota.

Quando Infanrix hexa è stato somministrato in concomitanza con vaccini MenB e pneumococcici coniugati, sono stati osservati risultati incoerenti fra gli studi relativamente alle risposte a poliovirus di tipo 2 inattivato, antigene coniugato dello pneumococco di sierotipo 6B e antigene pertactina della pertosse, ma questi dati non suggeriscono il verificarsi di una interferenza clinicamente significativa.

I dati dagli studi clinici indicano che, quando Infanrix hexa viene somministrato in concomitanza con vaccini pneumococcici coniugati, il tasso di reazioni febbrili è maggiore in confronto a quello che si riscontra a seguito della somministrazione di Infanrix hexa da solo. I dati da uno studio clinico indicano che quando Infanrix hexa viene somministrato in concomitanza con un vaccino MMRV, il tasso di reazioni febbrili è più elevato se confrontato con quello che si verifica a seguito della somministrazione di Infanrix hexa da solo e simile a quello che si verifica a seguito della somministrazione di un vaccino MMRV da solo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le risposte immunitarie sono rimaste inalterate.

A causa di un aumento del rischio di febbre, dolore al sito di iniezione, perdita di appetito ed irritabilità, quando Infanrix hexa è stato somministrato in concomitanza con un vaccino MenB ed un vaccino coniugato pneumococcico 7-valente, quando possibile deve essere presa in considerazione l'effettuazione di vaccinazioni separate.

Come per altri vaccini, in pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi è possibile che non si ottenga una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Poichè Infanrix hexa non è destinato all'uso per adulti, non sono disponibili dati adeguati sull'uomo sull'uso in gravidanza o allattamento e neppure adeguati studi di riproduzione negli animali.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Come osservato per i vaccini DTPa o combinazioni contenenti DTPa, è stato riportato un aumento di reattogenicità locale e febbre dopo la vaccinazione di richiamo con Infanrix hexa, rispetto alla vaccinazione primaria.

Tabella delle reazioni avverse

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze per dose sono state riportate come di seguito:

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:	($< 1/10\ 000$)

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state riportate nel corso degli studi clinici (dati provenienti da più di 16.000 soggetti) e durante la sorveglianza successiva alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Linfoadenopatia ² , trombocitopenia ²
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche ² , reazioni anafilattoidi (compresa orticaria) ² Reazioni allergiche (compreso prurito) ²
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Pianto anormale, irritabilità, irrequietezza
	Comune	Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Raro	Collasso o stato simile a shock (episodio ipotonico-iporesponsivo) ²
	Molto raro	Convulsioni (con o senza febbre)
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse
	Raro	Bronchite, apnea ² [vedere paragrafo 4.4 per l'apnea in neonati molto pretermine (settimane di gestazione ≤ 28)]
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, Angioedema ²
	Molto raro	Dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre ≥ 38°C, dolore, rossore, tumefazione in sede di iniezione (≤ 50 mm)
	Comune	Febbre >39,5°C, reazioni in sede di iniezione, compreso indurimento, tumefazione locale al sito di iniezione (> 50 mm) ¹
	Non comune	Tumefazione diffusa dell'arto sede dell'iniezione, che a volte si estende all'articolazione adiacente ¹ , stanchezza
	Raro	Tumefazione dell'intero arto sede di iniezione ^{1,2} , reazioni con tumefazioni estese ² , massa in sede di iniezione ² , vesciche in sede di iniezione ²

¹ I bambini che hanno ricevuto un'immunizzazione primaria con vaccini antipertossici acellulari manifestano più facilmente reazioni di gonfiore dopo la somministrazione di richiamo rispetto ai bambini che hanno ricevuto un'immunizzazione primaria con vaccini a cellula intera. Queste reazioni si risolvono in un periodo medio di 4 giorni.

² Reazioni avverse derivanti dalla segnalazione spontanea

- Esperienza in co-somministrazione

L'analisi dei tassi delle segnalazioni, successive alla commercializzazione, suggerisce un potenziale aumento del rischio di convulsioni (con o senza febbre) e di episodi ipotonici-iporesponsivi, quando si confrontano gruppi con impiego riferito di Infanrix hexa in concomitanza a Prevenar 13 rispetto a gruppi con impiego riferito del solo Infanrix hexa.

Negli studi clinici in cui alcuni dei soggetti sono stati vaccinati con Infanrix hexa in concomitanza a Prevenar (PCV7) come dose di richiamo (4^a) di entrambi i vaccini, è stata segnalata febbre ≥ 38,0°C nel 43,4% dei bambini vaccinati contemporaneamente con Prevenar e Infanrix hexa in confronto al 30,5% dei bambini vaccinati con il solo esavalente. E' stata osservata febbre ≥ 39,5°C nel 2,6% e nell'1,5% dei bambini vaccinati con Infanrix hexa associato o no a Prevenar, rispettivamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). L'incidenza e la gravità della febbre a seguito della co-somministrazione dei due vaccini nella vaccinazione primaria è stata inferiore rispetto a quella osservata dopo le dosi di richiamo.

I dati dagli studi clinici mostrano incidenze simili di febbre quando Infanrix hexa è somministrato in concomitanza con un altro vaccino pneumococcico saccaridico coniugato.

In uno studio clinico in cui alcuni dei vaccinati ricevevano una dose di richiamo di Infanrix hexa in concomitanza con un vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV), è stata segnalata febbre $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ nel 76,6% dei bambini che hanno ricevuto il vaccino MMRV ed Infanrix hexa contemporaneamente, rispetto al 48% dei bambini che hanno ricevuto Infanrix hexa da solo ed al 74,7% dei bambini che hanno ricevuto il vaccino MMRV da solo. Febbre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ è stata segnalata nel 18% dei bambini che hanno ricevuto Infanrix hexa insieme ad un vaccino MMRV, rispetto al 3,3% dei bambini che hanno ricevuto Infanrix hexa da solo ed al 19,3% dei bambini che hanno ricevuto MMRV da solo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

- **Sicurezza in neonati pretermine**

In studi di vaccinazione primaria Infanrix hexa è stato somministrato in più di 1000 neonati pretermine (nati dopo un periodo di gestazione di 24-36 settimane) e in più di 200 neonati pretermine come dose di richiamo nel secondo anno di vita. In studi clinici di confronto sono stati osservati tassi simili di sintomi in neonati pretermine e in neonati a termine (vedere paragrafo 4.4 per informazioni sulla apnea).

- **Sicurezza in lattanti e bambini della prima infanzia nati da madri vaccinate con dTpa durante la gravidanza**

In due studi clinici, Infanrix hexa è stato somministrato a più di 500 soggetti nati da madri vaccinate con dTpa (n=341) o placebo (n=346) durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza di Infanrix hexa è stato simile indipendentemente dall'esposizione/non esposizione al dTpa durante la gravidanza.

- **Esperienza con il vaccino antiepatite B:**

In casi estremamente rari sono state riportate reazioni allergiche che mimano la malattia da siero, paralisi, neuropatia, neurite, ipotensione, vasculite, lichen planus, eritema multiforme, artrite, debolezza muscolare, sindrome di Guillain-Barré, encefalopatia, encefalite e meningite. La relazione causale con il vaccino non è stata stabilita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini batterici e virali combinati, codice ATC: J07CA09.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Infanrix hexa è stata valutata in studi clinici a partire da 6 settimane d'età. Il vaccino è stato valutato in schedule primarie a 2 dosi e a 3 dosi, compresa la schedule per il Programma di Immunizzazione Allargato, e come dose di richiamo. I risultati di questi studi clinici sono riassunti nelle tabelle seguenti.

Dopo una schedula di vaccinazione primaria a 3 dosi, almeno il 95,7% dei bambini aveva sviluppato livelli di anticorpi sieroprotettivi o sieropositivi contro ciascun antigene del vaccino. Dopo la vaccinazione di richiamo (dopo la dose 4), almeno il 98,4% dei bambini aveva sviluppato livelli di anticorpi sieroprotettivi o sieropositivi contro ciascun antigene del vaccino.

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali $\geq$ al cut-off del test un mese dopo la vaccinazione primaria a tre dosi e dopo la vaccinazione di richiamo con Infanrix hexa

Anticorpi (cut-off)	Dopo la terza dose				Dopo la dose 4 (vaccinazione di richiamo durante il secondo anno di vita a seguito di vaccinazione primaria a 3 dosi)
	2-3-4 mesi N= 196 (2 studi)	2-4-6 mesi N= 1693 (6 studi)	3-4-5 mesi N= 1055 (6 studi)	6-10-14 settimane N= 265 (1 studio)	N=2009 (12 studi)
	%	%	%	%	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tetano (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 UEL./ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 UEL./ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 UEL./ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio tipo 1 (diluizione 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio tipo 2 (diluizione 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio tipo 3 (diluizione 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = numero di soggetti

* in un sottogruppo di bambini a cui non è stato somministrato il vaccino per l'epatite B alla nascita, il 77,7% dei soggetti aveva titoli anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml

**In seguito alla dose di richiamo, il 98,4% dei soggetti aveva una concentrazione di anticorpi anti-PRP $\geq$ 1 µg/ml indicativa di una protezione a lungo termine

† cut-off accettato come indicativo di protezione

Dopo una schedula di vaccinazione primaria a 2 dosi, almeno l'84,3% dei bambini aveva sviluppato livelli di anticorpi sieroprotettivi o sieropositivi contro ciascuno degli antigeni del vaccino. Dopo una vaccinazione completa con una schedula primaria a 2-dosi e la schedula di richiamo con Infanrix hexa, almeno il 97,9% dei soggetti aveva sviluppato livelli di anticorpi sieroprotettivi o sieropositivi contro ciascun antigene del vaccino.

In accordo a differenti studi, la risposta immunitaria all'antigene PRP di Infanrix hexa dopo due dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età varierà se la somministrazione avviene in concomitanza con un vaccino coniugato con tossoide tetanico. Infanrix hexa conferirà una risposta immunitaria anti-PRP (cut-off $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) in almeno l'84% dei bambini. Questo valore aumenta all'88% nel caso di uso concomitante di un vaccino pneumococcico contenente tossoide tetanico come carrier e al 98% quando Infanrix hexa è somministrato in concomitanza con un vaccino meningococcico coniugato a TT (vedere paragrafo 4.5).

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali $\geq$ al cut-off del test un mese dopo la vaccinazione primaria a due dosi e dopo la vaccinazione di richiamo con Infanrix hexa

Anticorpi (cut-off)	Post-dose 2		Post-dose 3	
	2-4-12 mesi di età N=223 (1 studio)	3-5-11 mesi di età N=530 (4 studi)	2-4-12 mesi di età N=196 (1 studio)	3-5-11 mesi di età N=532 (3 studi)
	%	%	%	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tetano (0,1 UI/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tipo 1 (diluizione 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tipo 2 (diluizione 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio tipo 3 (diluizione 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 $\mu\text{g/ml}$) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = numero di soggetti

† cut-off accettato come indicativo di protezione

*A seguito della dose di richiamo, il 94,4% dei soggetti nella schedula a 2-4-12 mesi ed il 97,0% dei soggetti nella schedula a 3-5-11 mesi aveva una concentrazione di anticorpi anti-PRP $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ indicativa di una protezione a lungo termine.

Sono state stabilite le correlazioni sierologiche per difterite, tetano, polio, epatite B e Hib. Non esiste correlazione sierologica di protezione per la pertosse. Tuttavia, poichè la risposta immunitaria agli antigeni della pertosse a seguito della somministrazione di Infanrix hexa è equivalente a quella di Infanrix (DTPa), si prevede che l'efficacia protettiva dei due vaccini sia equivalente.

Efficacia nella protezione contro la pertosse

La protezione clinica della componente pertosse di Infanrix (DTPa), come dalla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di pertosse tipica (≥ 21 giorni di tosse parossistica), è stata dimostrata dopo l'immunizzazione primaria a 3 dosi negli studi tabulati di seguito:

Studio	Paese	Schedula	Efficacia del vaccino	Considerazioni
Studio di contatto familiare (prospettico, in cieco)	Germania	3,4,5 mesi	88,7%	Sulla base dei dati raccolti da contatti secondari in famiglie, dove vi era un caso indice con pertosse tipica
Studio di efficacia (sponsorizzato dal NIH)	Italia	2,4,6 mesi	84%	In un follow-up della medesima coorte, l'efficacia è stata confermata fino a 60 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria senza la somministrazione di una dose di richiamo per la pertosse.

Persistenza della risposta immunitaria

E' stata valutata la persistenza della risposta immunitaria ad una schedula primaria a 3 dosi (a 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 mesi d'età) e il richiamo (nel secondo anno di vita) con Infanrix hexa in bambini di 4-8 anni d'età. L'immunità protettiva contro i tre tipi di polio virus e PRP è stata osservata in almeno il 91,0% dei bambini e contro la difterite e il tetano in almeno il 64,7% dei bambini. Almeno il 25,4% (anti-PT), il 97,5% (anti FHA) e l'87,0% (anti PRN) dei bambini erano sieropositivi contro i componenti della pertosse.

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali indicativi di sieroprotezione / sieropositività dopo la vaccinazione primaria e di richiamo con Infanrix hexa

Anticorpi (cut-off)	Bambini a 4-5 anni di età		Bambini a 7-8 anni di età	
	N	%	N	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tetano (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 U EL/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 U EL/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U EL/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio tipo 1 (diluizione 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tipo 2 (diluizione 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tipo 3 (diluizione 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N= numero di soggetti

*Campioni che con il test ELISA avevano dimostrato di avere concentrazioni anticorpali anti-difterite <0,1UI/ml sono stati nuovamente analizzati utilizzando il test di neutralizzazione su cellule Vero (cut-off di siero protezione ≥ 0,016 UI/ml): il 96,5% dei soggetti è risultato essere siero protetto

§ Numero di soggetti dai 2 studi clinici

Per quanto riguarda l'epatite B, a seguito della schedula primaria a tre dosi e il richiamo con Infanrix hexa, le concentrazioni sieroprotettive di anticorpi (≥ 10 mUI/ml) hanno mostrato di persistere nel $\geq 85\%$ dei soggetti dai 4 ai 5 anni d'età, nel $\geq 72\%$ dei soggetti dai 7 agli 8 anni d'età, nel $\geq 60\%$ dei soggetti dai 12 ai 13 anni di età e nel $53,7\%$ dei soggetti di 14-15 anni di età. Inoltre, a seguito di una schedula primaria a 2 dosi e del richiamo, concentrazioni sieroprotettive di anticorpi contro l'epatite B persistevano nel $\geq 48\%$ dei soggetti dagli 11 ai 12 anni d'età.

La memoria immunologica dell'epatite B è stata confermata nei bambini dai 4 ai 15 anni d'età. Questi bambini avevano ricevuto Infanrix hexa come vaccinazione primaria e di richiamo nell'infanzia, e al momento della somministrazione della dose addizionale di vaccino monovalente HBV. L'immunità protettiva veniva osservata in almeno il 93% dei soggetti.

Immunogenicità nei lattanti e nei bambini della prima infanzia nati da madri vaccinate con dTpa durante la gravidanza

L'immunogenicità di Infanrix hexa nei lattanti e nei bambini della prima infanzia nati da madri sane vaccinate con dTpa a 27-36 settimane di gravidanza è stata valutata in due studi clinici.

Infanrix hexa è stato co-somministrato con un vaccino coniugato pneumococcico 13-valente ai lattanti a 2, 4 e 6 mesi o a 2, 3 e 4 mesi con schemi di vaccinazione primaria da tre dosi ($n=241$) o a 3 e 5 mesi o a 2 e 4 mesi con schemi di vaccinazione primaria a due dosi ($n=27$) e agli stessi bambini tra gli 11 e i 18 mesi come dose di richiamo ($n=229$).

Dopo la vaccinazione primaria e quella di richiamo, i dati immunologici non hanno mostrato interferenza clinicamente significativa della vaccinazione materna con dTpa sulle risposte del lattante e del bambino agli antigeni della difterite, del tetano, dell'epatite b, del poliovirus inattivato, dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b o a quelli pneumococcici.

Sono state osservate concentrazioni anticorpali minori contro gli antigeni della pertosse dopo la vaccinazione primaria (PT, FHA e PRN) e di richiamo (PT, FHA) nei bambini nati da madri vaccinate con dTpa durante la gravidanza. Gli incrementi delle concentrazioni anticorpali anti-pertosse misurati da prima del richiamo a 1 mese dopo il richiamo hanno avuto la stessa ampiezza nei bambini nati da madri vaccinate con dTpa o con placebo, dimostrando l'efficace stimolazione del sistema immunitario. In assenza di correlazioni di protezione per la pertosse, la rilevanza clinica di tali osservazioni resta da comprendere appieno. Tuttavia, gli attuali dati epidemiologici sulla pertosse a seguito dell'immunizzazione materna con dTpa non suggeriscono alcuna rilevanza clinica di questa interferenza nella risposta immunitaria.

Immunogenicità in neonati pretermine

L'immunogenicità di Infanrix hexa a seguito di una vaccinazione primaria a 3 dosi a 2, 4 e 6 mesi di età è stata valutata in tre studi che hanno incluso approssimativamente 300 neonati pretermine (nati dopo un periodo di gestazione di 24-36 settimane). L'immunogenicità della dose di richiamo a 18-24 mesi di età è stata valutata in approssimativamente 200 neonati prematuri.

Un mese dopo la vaccinazione primaria, almeno il $98,7\%$ dei soggetti era sieroprotetto contro difterite, tetano e poliovirus di tipo 1 e 2; almeno il $90,9\%$ aveva livelli di anticorpi sieroprotettivi contro epatite B, PRP e antigeni del poliovirus tipo 3; e tutti i soggetti erano sieropositivi per gli anticorpi contro FHA e PRN, mentre il $94,9\%$ era sieropositivo per gli anticorpi anti-PT.

Un mese dopo la dose di richiamo, almeno il $98,4\%$ dei soggetti aveva livelli anticorpali sieroprotettivi o sieropositivi contro ognuno degli antigeni, tranne contro PT (almeno il $96,8\%$) e l'epatite B (almeno $88,7\%$). La risposta alla dose di richiamo in termini di aumenti delle concentrazioni di anticorpi (da 15 a 235 volte), indica che i neonati pretermine avevano risposto in maniera adeguata alla vaccinazione primaria per tutti gli antigeni di Infanrix hexa.

In uno studio di follow-up condotto in 74 bambini, approssimativamente da 2,5 a 3 anni dopo la dose di richiamo, l'85,3% dei bambini erano ancora sieroprotetti contro l'epatite B e almeno il 95,7% erano sieroprotetti contro i tre tipi di poliovirus e PRP.

Esperienza successiva alla commercializzazione

I risultati del follow-up a lungo termine in Svezia dimostrano che i vaccini acellulari contro la pertosse sono efficaci nei bambini quando somministrati secondo la schedula di somministrazione primaria a 3 e 5 mesi, con una dose di richiamo somministrata a circa 12 mesi. Tuttavia i dati indicano che la protezione contro la pertosse può diminuire a 7-8 anni di età con questa schedula a 3-5-12 mesi. Ciò suggerisce che una seconda dose di richiamo del vaccino contro la pertosse sia raccomandata in bambini di età compresa tra 5-7 anni che siano stati precedentemente vaccinati con questa particolare schedula.

L'efficacia del componente Hib di Infanrix hexa è stata studiata tramite un esteso studio di sorveglianza post marketing condotto in Germania. In un periodo di follow-up della durata di sette anni, l'efficacia dei componenti Hib di due vaccini esavalenti, uno dei quali era Infanrix hexa, è stata del 89,6% per la schedula vaccinale primaria completa e del 100% per la schedula vaccinale primaria completa più una dose di richiamo (indipendentemente dal vaccino Hib utilizzato per la vaccinazione primaria).

I risultati della sorveglianza nazionale di routine in corso in Italia dimostrano che Infanrix hexa è efficace nel controllare la malattia da Hib in bambini quando il vaccino sia somministrato secondo la schedula di vaccinazione primaria a 3 e 5 mesi, con una dose di richiamo somministrata approssimativamente a 11 mesi. In un periodo di 6 anni a partire dal 2006, quando Infanrix hexa era il principale vaccino in uso contenente Hib, la percentuale di copertura del vaccino ha superato il 95%. La malattia invasiva da Hib ha continuato ad essere ben controllata, con quattro casi confermati di infezione Hib segnalati in bambini Italiani di età inferiore ai 5 anni attraverso la sorveglianza passiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità specifica, tossicità a dosi ripetute e compatibilità degli ingredienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere Hib:

Lattosio anidro

Sospensione DTPa-HBV-IPV:

Sodio cloruro (NaCl)

Medium 199 (come stabilizzante contenente aminoacidi (tra i quali fenilalanina), sali minerali (tra i quali sodio e potassio), vitamine (tra le quali acido para-aminobenzoico) e altre sostanze)

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo ricostituzione: si raccomanda di usare immediatamente. Tuttavia, la stabilità è stata dimostrata per 8 ore a 21°C dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili fino alla temperatura di 25°C per 72 ore. Alla fine di questo periodo Infanrix hexa deve essere usato oppure eliminato. Questi dati sono destinati esclusivamente a guidare i professionisti del settore sanitario in caso di escursione termica temporanea.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro tipo I) da 1 dose con tappo (gomma butilica) e 0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma butilica) e con cappuccio in gomma.

Il cappuccio e il tappo dello stantuffo della siringa preriempita e il tappo del flaconcino sono prodotti con gomma sintetica.

Confezioni da 1 e da 10 con o senza aghi ed una confezione multipla di 5 scatole, ciascuna contenente 10 flaconcini e 10 siringhe preriempite, senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, si può osservare un liquido limpido e un deposito bianco nella siringa pre-riempita contenente la sospensione di DTPa-HBV-IPV. Il verificarsi di questa circostanza è normale.

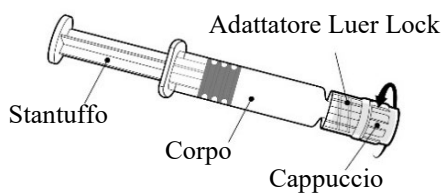
La siringa pre-riempita deve essere agitata bene al fine di ottenere una sospensione omogenea bianca torbida.

Il vaccino si ricostituisce trasferendo l'intero contenuto della siringa pre-riempita nel flaconcino contenente la polvere. La miscela deve essere ben agitata finché la polvere sia completamente disciolta prima della somministrazione.

Il vaccino ricostituito appare come una sospensione leggermente più torbida del solo componente liquido. Il verificarsi di questa circostanza è normale.

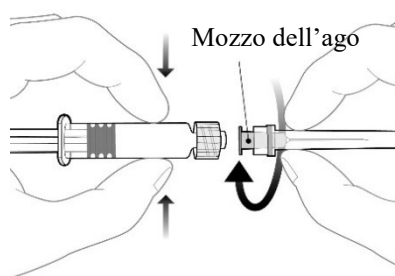
La sospensione di vaccino deve essere ispezionata visivamente prima e dopo la ricostituzione per verificare l'assenza di particelle e/o di cambiamento dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, non somministrare il vaccino.

Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il cappuccio della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgio

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 31 Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <https://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'USO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'IMPIEGO SICURO ED EFFICACE DEL PRODOTTO MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine 20, rue Fleming,
1300 Wavre
Belgium

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapore

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76,
D-35041 Marburg
Germany

GlaxoSmithKline Biologicals Kft
Homoki Nagy István utca 1.
H-2100 Gödöllő
Hungary

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'USO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In accordo con l'Articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti deve essere effettuato da un laboratorio di stato oppure da un laboratorio specificamente designato a questo scopo.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della

Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'IMPIEGO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non applicabile.

Agenzia Italiana del Farmaco