

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexacima sospensione iniettabile in siringa preriempita
Hexacima sospensione iniettabile

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose¹ (0,5 ml) contiene:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI ²
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI ³
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ⁴	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unità di antigene D ⁵
Tipo 2 (MEF-1)	8 unità di antigene D ⁵
Tipo 3 (Saukett)	32 unità di antigene D ⁵
Antigene di superficie dell'epatite B ⁶	10 microgrammi
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato) coniugato alla proteina del tetano	12 microgrammi 22-36 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

² Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza (p = 0,95)

³ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁴ Prodotto su cellule Vero

⁵ O quantità equivalente di antigene determinata mediante idoneo metodo immunochimico

⁶ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina e polimixina B, che sono utilizzate nel processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Hexacima è una sospensione biancastra e torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hexacima (Difterite Tetano Pertosse (DTaP), Poliomielite (IPV), Epatite B (HB), *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib)) è indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a

partire dalle sei settimane di età contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b.

Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria:

La vaccinazione primaria consiste in due dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 8 settimane) o tre dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 4 settimane) in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Tutte le schedule di vaccinazione, compreso il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità a 6, 10 e 14 settimane di età, possono essere adottate a prescindere dal fatto che sia stata somministrata una dose di vaccino per l'epatite B alla nascita.

Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Hexacima può essere impiegato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B a partire dall'età di sei settimane. Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino per l'epatite B prima di questa età, si deve ricorrere al vaccino monovalente per l'epatite B.

Quando viene somministrato un vaccino contro l'epatite B alla nascita, la vaccinazione primaria sequenziale nei neonati secondo la schedula esavalente/pentavalente/esavalente con Hexacimae un vaccino pentavalente DTaP-IPV/HIB può essere effettuata in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Vaccinazione di richiamo:

Dopo una vaccinazione primaria a 2 dosi con Hexacima, deve essere somministrata una dose di richiamo.

Dopo una vaccinazione primaria a 3 dosi con Hexacima, deve essere somministrata una dose di richiamo.

Le dosi di richiamo devono essere somministrate almeno 6 mesi dopo l'ultima dose dell'immunizzazione primaria e in accordo con le raccomandazioni ufficiali. Deve essere somministrata perlomeno una dose di vaccino Hib.

In aggiunta:

In assenza di vaccinazione per l'epatite B alla nascita, è necessario somministrare una dose di richiamo del vaccino per l'epatite B. Hexacima può essere utilizzato per il richiamo.

Dopo la schedula di vaccinazione a 3 dosi con Hexacima prevista dal Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (6, 10, 14 settimane di età) e in assenza di vaccinazione contro l'epatite B alla nascita, deve essere somministrato un richiamo per il vaccino dell'epatite B. Deve essere somministrata perlomeno una dose di richiamo del vaccino antipolio. Hexacima può essere utilizzato per il richiamo.

Quando viene somministrato un vaccino contro l'epatite B alla nascita, dopo la vaccinazione primaria a 3 dosi, può essere somministrato per il richiamo Hexacima o un vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib.

Hexacima può essere utilizzato come richiamo in persone che sono state precedentemente vaccinate con un altro vaccino esavalente o un vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib associato ad un vaccino monovalente per l'epatite B.

Altra popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Hexacima nei neonati di età inferiore alle 6 settimane non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non ci sono dati disponibili nei bambini più grandi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata attraverso iniezione intramuscolare (IM). Il sito raccomandato per l'iniezione è preferibilmente l'area antero-laterale della coscia e il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).

Per le istruzioni sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Storia di reazione anafilattica dopo una precedente somministrazione di Hexacima.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, ai residui presenti in tracce (glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina e polimixina B), a un qualsiasi vaccino antipertosse, o in seguito a precedente somministrazione di Hexacima o a un vaccino contenente gli stessi componenti o costituenti.

La vaccinazione con Hexacima è controindicata qualora il paziente abbia manifestato encefalopatia di eziologia ignota, insorta entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino contenente pertosse (vaccini anti-pertosse acellulari o a cellule intere).

In tali circostanze, la vaccinazione anti-pertosse deve essere sospesa e il ciclo di vaccinazioni deve essere continuato con vaccini per la difterite, per il tetano, per l'epatite B, per la poliomielite e per l'Hib.

Il vaccino anti-pertosse non deve essere somministrato a persone affette da epilessia incontrollata o altri disturbi neurologici non controllati finché non sia stato stabilito il trattamento per la condizione clinica, la condizione si sia stabilizzata e il beneficio non superi chiaramente il rischio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Hexacima non previene le malattie causate da agenti patogeni diversi da *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus dell'epatite B, poliovirus, o *Haemophilus influenzae* di tipo b. Tuttavia, è possibile che l'immunizzazione prevenga l'epatite D, in quanto questa forma di epatite (causata dall'agente delta) non si manifesta in assenza di infezione da epatite B. Hexacima non protegge dalle infezioni epatiche causate da altri agenti, come l'epatite A, C ed E o da altri agenti patogeni del fegato.

A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che infezioni da epatite B non riconosciute possano essere presenti al momento della vaccinazione. In tali casi il vaccino potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Hexacima non protegge da patologie infettive dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* o da meningiti di altra origine.

Prima dell'immunizzazione

La vaccinazione deve essere rinviata in caso di malattia febbrile da moderata a grave in fase acuta o in caso di infezione. La presenza di un'infezione minore e/o febbre di grado lieve non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

La vaccinazione deve essere preceduta da un esame dell'anamnesi del paziente (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e possibili reazioni avverse). La somministrazione di Hexacima deve essere considerata con cautela nelle persone con storia di reazioni gravi o severe entro 48 ore dalla somministrazione di un vaccino contenente componenti simili.

Prima dell'iniezione di qualsiasi prodotto biologico, la persona responsabile della somministrazione deve prendere tutte le precauzioni note onde prevenire reazioni allergiche o di altro tipo. Come per tutti i vaccini iniettabili devono sempre essere prontamente disponibili trattamenti e supervisione medica appropriati in caso di una reazione anafilattica successiva alla somministrazione del vaccino.

Qualora sia noto che uno qualsiasi dei seguenti eventi si sia manifestato in seguito all'assunzione di un qualsiasi vaccino per la pertosse, la decisione di somministrare ulteriori dosi di un vaccino per la pertosse deve essere considerata con molta attenzione:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ entro 48 ore non dovuta ad altra causa identificabile;
- Collasso o stato simile a shock (episodio di ipotonia-iporesponsività) entro 48 ore dalla vaccinazione;
- Pianto persistente e inconsolabile di durata ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore dalla vaccinazione;
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Ci possono essere alcune circostanze, come un'alta incidenza di pertosse, in cui i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Un'anamnesi di convulsioni febbrili, un'anamnesi familiare di convulsioni o di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) non rappresentano una controindicazione per l'uso di Hexacima. Persone vaccinate con anamnesi di convulsioni febbrili devono essere tenute sotto stretta osservazione in quanto tali eventi avversi possono verificarsi entro 2-3 giorni dalla vaccinazione.

Qualora, in seguito alla somministrazione precedente di un vaccino contenente tossoide tetanico, sia insorta la sindrome di Guillain-Barré o una neurite brachiale, la decisione di somministrare qualsiasi vaccino contenente tossoide tetanico deve basarsi su un'attenta considerazione dei potenziali benefici ed eventuali rischi, come il fatto che la vaccinazione primaria sia stata o meno completata. Di solito la vaccinazione è giustificata per i soggetti che non hanno completato la vaccinazione primaria (cioè somministrazione di meno di tre dosi).

L'immunogenicità del vaccino può diminuire a causa di trattamento immunosoppressivo o di immunodeficienza. Si raccomanda di rinviare la vaccinazione fino al termine di tale trattamento o della malattia. Ad ogni modo, la vaccinazione di persone con immunodeficienza cronica come infezione da HIV è raccomandata anche se la risposta anticorpale potrebbe essere limitata.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati relativi ai nati prematuri. Tuttavia, si può osservare una risposta immunitaria inferiore e non è noto il livello di protezione clinica.

Le risposte immunitarie al vaccino non sono state studiate nel contesto del polimorfismo genetico.

In persone con insufficienza renale cronica, si è osservata una risposta alterata all'epatite B e si deve prendere in considerazione la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino per l'epatite B in base al livello di anticorpi anti-antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg).

Precauzioni d'impiego

Non somministrare con iniezione endovena, intradermica o sottocutanea.

Come per tutti i vaccini iniettabili, il vaccino deve essere somministrato con cautela alle persone affette da trombocitopenia o disturbi della coagulazione in quanto, in seguito alla somministrazione intramuscolare, possono verificarsi episodi emorragici.

Quando si somministrano i cicli per l'immunizzazione primaria a neonati molto prematuri (nati dopo un periodo di gestazione ≤ 28 settimane) e in particolare ai neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, si deve prendere in considerazione il potenziale rischio di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata.

Interferenze con esami di laboratorio

Poiché l'antigene polisaccaridico capsulare Hib viene escreto nelle urine, entro 1-2 settimane dalla vaccinazione si potrà osservare positività nelle urine per questo antigene. In questo periodo si dovranno eseguire altri esami per confermare l'infezione da Hib.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati sulla somministrazione concomitante di Hexacima con un vaccino pneumococcico coniugato polisaccaridico non hanno evidenziato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale a ciascuno degli antigeni.

I dati sulla somministrazione concomitante di una dose di richiamo di Hexacima con vaccini anti morbillo-parotite-rosolia non hanno evidenziato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale a ciascuno degli antigeni. Potrebbe verificarsi un'interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale di Hexacima e un vaccino per la varicella, pertanto questi vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente.

I dati sulla somministrazione concomitante di vaccini anti-rotavirus non hanno evidenziato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale a ciascuno degli antigeni.

I dati sulla somministrazione concomitante con il vaccino anti-meningococco coniugato di gruppo C o con un vaccino anti-meningococco coniugato di gruppo A, C, W-135 e Y non hanno evidenziato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale a ciascuno degli antigeni.

Se viene considerata la co-somministrazione con altri vaccini, l'immunizzazione deve essere effettuata utilizzando siti di iniezione separati.

Hexacima non deve essere miscelato con qualsiasi altro vaccino o con altri medicinali somministrati per via parenterale.

Non sono stati riportati casi di interazioni clinicamente significative con altri trattamenti o prodotti biologici, fatta eccezione per i casi di terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.4).

Interferenze con esami di laboratorio: vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente. Questo vaccino non è destinato alla somministrazione a donne potenzialmente fertili.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

a- Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti su individui che hanno ricevuto Hexacima, le reazioni riportate con maggiore frequenza comprendono dolore al sito di iniezione, irritabilità, pianto ed eritema al sito di iniezione.

E' stata osservata reattogenicità sollecitata lievemente più alta dopo la prima dose rispetto alle dosi successive.

La sicurezza di Hexacima nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

b- Tabella delle reazioni avverse

E' stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione delle reazioni avverse:

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)

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici e riportate durante la commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento avverso
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Inappetenza (diminuzione dell'appetito)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Pianto, sonnolenza
	Comune	Pianto anomalo (prolungato)
	Raro	Convulsioni con o senza febbre*
	Molto raro	Reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività (HHE)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito
	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Rash cutaneo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione Irritabilità Piressia (temperatura corporea $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Comune	Indurimento al sito di iniezione
	Non comune	Nodulo al sito di iniezione Piressia (temperatura corporea $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Raro	Gonfiore esteso degli arti†

* Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee.

† Vedere paragrafo c

c- Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Gonfiore esteso degli arti: ampie reazioni al sito di iniezione (> 50 mm), compreso gonfiore esteso dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni sono state riportate nei bambini. Tali reazioni insorgono entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate a eritema, calore, eccessiva sensibilità o dolore al sito di iniezione e si risolvono spontaneamente nel giro di 3-5 giorni. La probabilità che queste reazioni si manifestino sembra dipendere dal numero di dosi precedenti di vaccino acellulare per la pertosse, con una probabilità maggiore in seguito alla somministrazione della 4a e 5a dose.

d- Potenziali eventi avversi (vale a dire eventi avversi segnalati per altri vaccini contenenti uno o più componenti o costituenti di Hexacima e non direttamente segnalati per Hexacima).

Patologie del sistema nervoso

- Neurite brachiale e sindrome di Guillain-Barré sono state riportate dopo la somministrazione di un vaccino contenente il tossoide tetanico
- In seguito alla somministrazione di un vaccino contenente un antigene dell'epatite B, sono stati riportati casi di neuropatia periferica (poliradicoloneurite, paralisi facciale), neurite ottica e demielinizzazione del sistema nervoso centrale (sclerosi multipla)
- Encefalopatia/encefalite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Apnea in neonati molto prematuri (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni edematose con interessamento di uno o entrambi gli arti inferiori si possono verificare in seguito alla vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b. Queste reazioni insorgono soprattutto dopo le iniezioni primarie e si osservano entro le prime ore successive alla vaccinazione. Sintomi associati possono includere cianosi, arrossamento, porpora transitoria e pianto grave. Tutti gli eventi si risolvono spontaneamente senza sequele entro 24 ore.

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, vaccini batterici e virali combinati, codice ATC: J07CA09

L'immunogenicità di Hexacima in bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

I risultati ottenuti per ciascuno dei componenti sono riepilogati nelle tabelle seguenti:

Tabella 1: Tassi di sieroprotezione/sieroconversione* un mese dopo una vaccinazione primaria con 2 o 3 dosi di Hexacima

Valori soglia degli anticorpi		Due dosi	Tre dosi		
		3-5 Mesi	6-10-14 Settimane	2-3-4 Mesi	2-4-6 Mesi
		N=249**	N=123-220†	N=322††	N=934-1270‡
		%	%	%	%
Anti-difterite (≥ 0,01 UI/ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tetano (≥ 0,01 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT+ (Sieroconversione‡‡) (risposta del vaccino§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Sieroconversione‡‡) (risposta del vaccino§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Con vaccinazione anti-epatite B alla nascita	/	99,0	/	99,7
	Senza vaccinazione anti-epatite B alla nascita	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-polio tipo 1 (diluizione ≥ 1/8)		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-polio tipo 2 (diluizione ≥ 1/8)		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-polio tipo 3 (diluizione ≥ 1/8)		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0

* Surrogati (PT, FHA) o correlati di protezione (altri componenti) generalmente accettati

N= Numero di individui analizzati (per protocol-set)

** 3, 5 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia, Svezia)

† 6, 10, 14 settimane di età con e senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Repubblica del Sud Africa)

†† 2, 3, 4 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Argentina, Messico, Perù) e con vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Costa Rica e Colombia)

‡‡ Sieroconversione: incremento minimo di 4 volte rispetto ai livelli prima della vaccinazione (pre-dose 1)

§ Risposta del vaccino: se la concentrazione di anticorpi prima della vaccinazione è < 8 EU/ml, allora la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione deve essere ≥ 8 EU/ml. Altrimenti, la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione deve essere ≥ ai livelli di pre-immunizzazione.

Tabella 2: Tassi di sieroprotezione/sieroconversione* un mese dopo una vaccinazione di richiamo con Hexacima

Valori soglia degli anticorpi		Vaccinazione di richiamo a 11-12 mesi di vita in seguito a ciclo primario in due dosi	Vaccinazione di richiamo nel secondo anno di vita in seguito a ciclo primario in tre dosi		
		3-5 Mesi	6-10-14 Settimane	2-3-4 Mesi	2-4-6 Mesi
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177-396‡
		%	%	%	%
Anti-difterite (≥ 0,1 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tetano (≥ 0,1 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Sieroconversione‡‡) (risposta del vaccino§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Sieroconversione‡‡) (risposta del vaccino§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Con vaccinazione anti-epatite B alla nascita	/	100,0	/	99,7
	Senza vaccinazione anti-epatite B alla nascita	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-polio tipo 1 (diluizione ≥ 1/8)		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-polio tipo 2 (diluizione ≥ 1/8)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-polio tipo 3 (diluizione ≥ 1/8)		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3

* Surrogati (PT, FHA) o correlati di protezione (altri componenti) generalmente accettati

N= Numero di individui analizzati (per-protocol set)

**3-5 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia, Svezia)

† 6, 10, 14 settimane di età con e senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Repubblica del Sud Africa)

††2, 3, 4 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia)

‡2, 4, 6 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Messico) e con vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Costa Rica e Colombia)

‡‡ Sieroconversione: incremento minimo di 4 volte comparato ai livelli prima della vaccinazione (pre-dose 1)

§ Risposta del vaccino: se la concentrazione di anticorpi prima della vaccinazione (pre-dose 1) è < 8 EU/ml, allora la concentrazione dopo la vaccinazione di richiamo deve essere ≥ 8 EU/ml. Altrimenti, la concentrazione dopo la vaccinazione di richiamo deve essere ≥ ai livelli di pre-immunizzazione (pre-dose 1)

Risposte immunitarie agli antigeni Hib e della pertosse dopo 2 dosi a 2 e 4 mesi di età

Le risposte immunitarie agli antigeni Hib (PRP) e della pertosse (PT e FHA) sono state valutate dopo 2 dosi in un sottogruppo di soggetti che hanno ricevuto Hexacima (N=148) a 2, 4 e 6 mesi di età. Le

risposte immunitarie agli antigeni PRP, PT e FHA un mese dopo 2 dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età sono state simili a quelle osservate un mese dopo una vaccinazione primaria a 2 dosi somministrata a 3 e 5 mesi di età: titoli anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ sono stati osservati nel 73,0 % degli individui, una risposta del vaccino anti-PT nel 97,9 % degli individui e una risposta del vaccino anti-FHA nel 98,6 % degli individui.

Persistenza della risposta immunitaria

Studi sulla persistenza a lungo termine degli anticorpi indotti a seguito delle diverse serie di vaccinazione primaria in neonati/bambini e a seguito della somministrazione o meno alla nascita del vaccino dell'epatite B, , hanno mostrato un mantenimento dei livelli anticorpali al di sopra dei livelli di protezione accettati o delle soglie anticorpali verso gli antigeni contenuti nel vaccino (vedere Tabella 3).

In aggiunta, è stato dimostrato che l'immunità verso la componente dell'epatite B contenuta nel vaccino persiste fino ai 9 anni di età dopo una serie di vaccinazione primaria con una dose di vaccino dell'epatite B somministrata alla nascita seguita da una serie a 3 dosi nel neonato a 2, 4 e 6 mesi di età, senza un richiamo nel bambino, con il 49,3% dei vaccinati che mostrava anticorpi ≥ 10 mlU/ml e con media geometrica della concentrazione a 13,3 (95% IC: 8,82 – 20,0) mlU/ml. La memoria immunitaria verso l'epatite B è stata dimostrata dalla presenza di una risposta anamnesticca ad una dose *challenge* del vaccino dell'epatite B all'età di 9 anni nel 93% dei vaccinati con incremento della media geometrica della concentrazione a 3692 (95% IC: 1886 – 7225) mlU/ml dopo la vaccinazione.

Tabella 3: Tassi di sieroprotezione^a all'età di 4,5 anni dopo la vaccinazione con Hexacima

Valori soglia degli anticorpi	Vaccinazione primaria a 6-10-14 settimane e una vaccinazione di richiamo a 15-18 mesi		Vaccinazione primaria a 2-4-6 mesi e una vaccinazione di richiamo a 12-24 mesi
	Senza vaccinazione contro l'epatite B alla nascita	Con vaccinazione contro l'epatite B alla nascita	Con vaccinazione contro l'epatite B alla nascita
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-difterite (≥ 0,01 UI/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tetano (≥ 0,01 UI/ml) (≥ 0,1 UI/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mIU/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tipo 1 (diluizione ≥ 1/8)	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio tipo 2 (diluizione ≥ 1/8)	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio tipo 3 (diluizione ≥ 1/8)	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0.15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Numero di individui analizzati (per protocol set)

a: Surrogati (PT, FHA) o correlati di protezione (altri componenti) generalmente accettati

b: 6, 10, 14 settimane di età con e senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Repubblica del Sud Africa)

c: 2, 4, 6 mesi di età con vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Colombia)

d: Stante gli OPV National Immunisation Days nei Paesi, i risultati sulla Polio non sono stati analizzati

e: 8 EU/ml corrispondono a 4 LLOQ (Lower Limit Of Quantification nel saggio enzyme-linked immunosorbent ELISA).

Il valore del LLOQ per anti-PT e anti-FHA è 2 EU/ml

Efficienza ed efficacia nella protezione verso la pertosse

L'efficacia vaccinale degli antigeni acellulari della pertosse (aP) contenuti in Hexacima contro la pertosse tipica più grave definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (≥ 21 giorni di tosse parossistica) è documentata in uno studio randomizzato condotto in doppio cieco su neonati vaccinati con un ciclo primario in 3 dosi di vaccino DTaP in un paese altamente endemico (Senegal). In detto studio si è osservata la necessità di una dose di richiamo per i bambini nel secondo anno di vita. L'efficacia a lungo termine degli antigeni acellulari della pertosse (aP) contenuti in Hexacima nel ridurre l'incidenza della pertosse e controllare la malattia nell'infanzia è stata dimostrata in uno studio

osservazionale nazionale della durata di 10 anni, condotto in Svezia sulla pertosse con il vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib, utilizzando il programma a 3, 5, 12 mesi. Risultati di follow-up a lungo termine hanno dimostrato una riduzione marcata dell'incidenza della pertosse dopo la seconda dose, indipendentemente dal vaccino utilizzato.

Efficacia nella protezione verso la malattia invasiva da Hib

L'efficacia clinica verso la malattia invasiva da Hib dei vaccini combinati DTaP e Hib (pentavalente ed esavalente compresi i vaccini contenenti l'antigene Hib di Hexacima) è stata dimostrata in Germania attraverso un ampio studio osservazionale post-commercializzazione (periodo di follow-up di oltre cinque anni). L'efficacia vaccinale è risultata del 96,7 % per il ciclo primario completo, e del 98,5 % per la dose di richiamo (indipendentemente dal ciclo primario).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e di tollerabilità locale.

Si sono osservate modificazioni istologiche croniche da infiammazioni al sito di iniezione, che è atteso che guariscano lentamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato dibasico
Potassio fosfato monobasico
Trometamolo
Saccarosio
Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina
Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'adsorbente: vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).
Non congelare.
Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo 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 Hexacima deve essere usato oppure eliminato. Questi dati sono

destinati esclusivamente a guidare i professionisti del settore sanitario in caso di escursione termica temporanea.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hexacima in siringhe preriempite

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con pistone (alobutile) e cappuccio (alobutile) senza ago.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con pistone (alobutile) e cappuccio (alobutile) con un ago separato.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con pistone (alobutile) e cappuccio (alobutile) con due aghi separati.

Dimensioni della confezione: 1 o 10.

Hexacima in flaconcini

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (alobutile).

Confezione da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Hexacima in siringhe preriempite

Prima dell'uso, agitare la siringa preriempita al fine di ottenere una sospensione omogenea, di colore biancastro torbido.

La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico, eliminare la siringa preriempita.

L'ago deve essere inserito saldamente alla siringa ruotandolo di un quarto di giro.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

Hexacima in flaconcini

Prima dell'uso, agitare il flaconcino al fine di ottenere una sospensione omogenea, di colore biancastro torbido.

La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico, eliminare il flaconcino.

Una dose da 0,5 ml viene prelevata con una siringa per l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lione, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexacima in siringhe preriempite

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003

EU/1/13/828/004

EU/1/13/828/005

EU/1/13/828/006

EU/1/13/828/007

Hexacima in flaconcini

EU/1/13/828/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 aprile 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 08 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Sanofi Pasteur
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar - (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**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 LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Hexacima - astuccio per la siringa preriempita senza ago, con un ago separato, con due aghi separati. Confezione da 1 o 10.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexacima sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.

DTaP-IPV-HB-Hib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose¹ (0,5 ml) contiene:

- | | |
|--|-------------------|
| • Tossoide difterico | ≥ 20 UI |
| • Tossoide tetanico | ≥ 40 UI |
| • Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> :Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa | 25/25 µg |
| • Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3 | 40/8/32 UD |
| • Antigene di superficie dell'epatite B | 10 µg |
| • Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b
coniugato alla proteina del tetano | 12 µg
22-36 µg |

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita (0,5 ml) senza ago

10 siringhe preriempite (0,5 ml) senza ago

1 siringa preriempita (0,5 ml) con 1 ago separato

10 siringhe preriempite (0,5 ml) con 10 aghi separati

1 siringa preriempita (0,5 ml) con 2 aghi separati

10 siringhe preriempite (0,5 ml) con 20 aghi separati

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò intramuscolare.
Agitare prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lione, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/828/002
EU/1/13/828/003
EU/1/13/828/004
EU/1/13/828/005
EU/1/13/828/006
EU/1/13/828/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Hexacima - astuccio per il flaconcino. Confezione da 10.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexacima sospensione iniettabile

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.

DTaP-IPV-HB-Hib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose¹ (0,5 ml) contiene:

• Tossoide difterico	≥ 20 UI
• Tossoide tetanico	≥ 40 UI
• Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> : Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa	25/25 µg
• Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3	40/8/32 UD
• Antigene di superficie dell'epatite B	10 µg
• Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b coniugato alla proteina del tetano	12 µg 22-36 µg

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.

10 flaconcini (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Agitare prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lione, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/828/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta - Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hexacima sospensione iniettabile
DTaP-IPV-HB-Hib
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

Sanofi Pasteur

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta - Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hexacima sospensione iniettabile
DTaP-IPV-HB-Hib
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

Sanofi Pasteur

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hexacima sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato poiché contiene importanti informazioni per lui.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Hexacima e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Hexacima sia somministrato al bambino
3. Come usare Hexacima
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hexacima
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hexacima e a cosa serve

Hexacima (DTaP- HB-IPV-Hib) è un vaccino utilizzato per proteggere dalle malattie infettive.

Hexacima contribuisce a proteggere i bambini da difterite (D), tetano (T), pertosse (aP), epatite B (HB), poliomielite (IPV) e malattie gravi causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Hexacima viene somministrato ai bambini a partire da sei settimane di età.

Il vaccino agisce stimolando nell'organismo la produzione degli anticorpi contro i batteri e i virus che provocano le diverse infezioni descritte di seguito:

- La difterite è una malattia infettiva che di solito all'inizio colpisce la gola causando dolore e gonfiore che può portare al soffocamento. I batteri all'origine della malattia producono anche una tossina (veleno) che può danneggiare il cuore, i reni e i nervi.
- Il tetano (spesso descritto con la definizione "mandibola serrata") è solitamente causato dai batteri che penetrano in una ferita profonda. I batteri producono una tossina (veleno) che causa contrazioni muscolari con conseguente difficoltà respiratoria e possibile soffocamento.
- La pertosse (spesso detta tosse convulsa) è una malattia altamente contagiosa che colpisce le vie aeree. Il batterio della pertosse provoca una tosse intensa che può portare a problemi di respirazione. La tosse è spesso caratterizzata da un tipico "sibilo", e può durare per uno o due mesi, o più a lungo. La pertosse può anche causare infezioni dell'orecchio, infezioni bronchiali (bronchite), che possono durare per molto tempo, infezioni polmonari (polmonite), convulsioni, danni cerebrali e anche la morte.
- L'epatite B è causata dal virus dell'epatite B, che provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). In alcune persone, il virus può rimanere nell'organismo per un lungo periodo, e può portare col tempo a gravi problemi al fegato, tra cui il cancro al fegato.
- La poliomielite (spesso definita semplicemente polio) è dovuta a virus che colpiscono i nervi. Può portare alla paralisi o a debolezza muscolare, il più delle volte delle gambe. La paralisi dei muscoli che controllano la respirazione e la deglutizione può causare la morte.
- Le infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (spesso dette semplicemente Hib) sono infezioni batteriche gravi e possono causare meningiti (infiammazione del rivestimento esterno del cervello), che possono portare a danni cerebrali, sordità, epilessia, o cecità parziale.

L'infezione può anche causare infiammazione e gonfiore della gola portando a difficoltà nella deglutizione e nella respirazione, e l'infezione può colpire altre parti del corpo come il sangue, i polmoni, la pelle, le ossa e le articolazioni.

Informazioni importanti relative alla protezione fornita

- Hexacima contribuisce unicamente a prevenire queste malattie se sono causate da batteri o virus bersaglio del vaccino. Il bambino potrebbe contrarre malattie con sintomi simili se causate da altri batteri o virus.
- Il vaccino non contiene batteri o virus vivi e non può provocare alcuna delle malattie infettive che protegge.
- Il vaccino non protegge da infezioni dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* o da meningiti derivanti da altri micro-organismi.
- Hexacima non protegge dalle infezioni del fegato causate da altri agenti come l'epatite A, C ed E.
- Poiché i sintomi dell'epatite B richiedono un lungo periodo per svilupparsi, è possibile che infezioni da epatite B non riconosciute possano essere presenti al momento della vaccinazione. In tali casi il vaccino potrebbe non proteggere contro l'epatite B.
- Come qualsiasi altro vaccino, Hexacima potrebbe non proteggere il 100% dei bambini che ricevono il vaccino.

2. Cosa deve sapere prima che Hexacima sia somministrato al bambino

Per assicurarsi che Hexacima sia adatto per il bambino, è importante che lei informi il medico o l'operatore sanitario se uno qualsiasi dei punti seguenti lo riguardano. Se c'è qualcosa che non comprende, chieda spiegazioni al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

Hexacima non deve essere somministrato se il bambino:

- ha avuto disturbi respiratori o gonfiore del viso (reazione anafilattica) dopo la somministrazione di Hexacima
- ha avuto una reazione allergica:
 - ai principi attivi
 - ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6
 - alla glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina o polimixina B, poiché queste sostanze sono utilizzate durante il processo di produzione del vaccino
 - in seguito a somministrazione di Hexacima o di qualsiasi altro vaccino contenente difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib
- ha sofferto di una grave reazione che colpisce il cervello (encefalopatia) entro 7 giorni da una precedente dose di un vaccino anti-pertosse (pertosse acellulare o a cellule intere)
- presenta un disturbo incontrollato o malattia grave che colpisce il cervello (disturbo neurologico incontrollato) oppure un'epilessia incontrollata.

Avvertenze e precauzioni

Prima della vaccinazione, informi il medico, il farmacista o l'operatore sanitario se il bambino:

- presenta febbre moderata o alta o ha una malattia in fase acuta (per es. febbre, mal di gola, tosse, raffreddore o influenza). Potrebbe essere necessario rinviare la vaccinazione con Hexacima fino alla guarigione del bambino.
- abbia manifestato uno qualsiasi dei seguenti eventi in seguito alla somministrazione di un vaccino per la pertosse. In tal caso, la decisione di somministrare dosi ulteriori di vaccino contenente pertosse dovrà essere considerata con molta attenzione:
 - febbre a 40°C o superiore entro 48 ore non dovuta ad altra causa identificabile;
 - collasso o stato simile a shock con episodi di ipotonia-iporesponsività (diminuzione della forza muscolare) entro 48 ore dalla vaccinazione;

- pianto persistente e inconsolabile di durata uguale o superiore a 3 ore, entro 48 ore dalla vaccinazione;
- convulsioni con o senza febbre, entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- ha avuto precedentemente la sindrome di Guillain-Barré (infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, paralisi e alterazione della sensibilità) o una neurite brachiale (dolore intenso e diminuzione della mobilità del braccio e della spalla) dopo aver ricevuto un vaccino contenente il tossoide tetanico (una forma inattivata della tossina tetanica). In tal caso, la decisione di somministrare un qualsiasi altro vaccino contenente il tossoide tetanico deve essere valutata dal medico.
- sta ricevendo un trattamento che abbassa le difese immunitarie naturali dell'organismo o presenta una malattia che indebolisce il sistema immunitario. In questi casi, la risposta immunitaria al vaccino può diminuire. Si raccomanda di norma di attendere fino alla fine del trattamento o alla guarigione della malattia prima di procedere alla vaccinazione. Tuttavia, i bambini con problemi di lunga data al sistema immunitario, come l'infezione da HIV (AIDS) possono ancora ricevere Hexacima, ma la protezione può non essere buona come nei bambini con sistema immunitario sano.
- ha una malattia cronica o acuta come insufficienza renale cronica (incapacità dei reni di funzionare correttamente).
- ha una qualsiasi malattia non diagnosticata del cervello o epilessia incontrollata. Il medico valuterà il potenziale beneficio della vaccinazione.
- ha un qualsiasi disturbo del sangue che provoca facile formazione di lividi o sanguinamento prolungato in seguito a lievi tagli. Il medico le consiglierà se il bambino può ricevere Hexacima.

Altri medicinali o vaccini e Hexacima

Informi il medico o l'operatore sanitario se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Hexacima può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini come i vaccini pneumococcici, vaccini anti morbillo-parotite-rosolia, vaccini anti-rotavirus o vaccini meningococcici. Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Hexacima sarà somministrato in siti separati di iniezione.

3. Come usare Hexacima

Hexacima sarà somministrato al bambino da un medico o da un operatore sanitario con adeguata formazione sull'uso dei vaccini e attrezzati per fronteggiare qualsiasi reazione allergica grave non comune (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

Hexacima viene somministrato mediante iniezione in un muscolo (via di somministrazione intramuscolare, IM) nella parte superiore della gamba o del braccio del bambino. Il vaccino non sarà mai iniettato in un vaso sanguigno, nella cute o sotto cute.

La dose raccomandata è la seguente:

Primo ciclo di vaccinazione (vaccinazione primaria)

Il bambino riceverà due iniezioni a intervalli di due mesi o tre iniezioni a intervalli di uno o due mesi (a distanza di almeno quattro settimane l'una dall'altra). Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo al programma vaccinale locale.

Iniezioni successive (richiamo)

Dopo il primo ciclo di iniezioni, il bambino riceverà una dose di richiamo, in conformità con le raccomandazioni locali, almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del primo ciclo. Il medico le dirà quando questa dose deve essere somministrata.

Se il bambino non ha ricevuto una dose di Hexacima

Se dimentica di far somministrare un'iniezione programmata al bambino, è importante informare il

medico o l'operatore sanitario, che deciderà quando somministrarla.

E' importante seguire le istruzioni del medico o dell'operatore sanitario affinché il bambino completi l'intero ciclo di vaccinazioni. In caso contrario, il bambino potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie che Hexacima previene.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (reazione anafilattica)

Se uno qualsiasi di questi sintomi dovesse manifestarsi dopo aver lasciato il luogo (ad es. ospedale, ambulatorio) dove è stato somministrato il vaccino al bambino, si rivolga IMMEDIATAMENTE a un medico:

- difficoltà respiratoria
- lingua o labbra bluastre
- rash cutaneo
- gonfiore del viso o della gola
- improvvisa e grave sensazione di malessere con abbassamento della pressione sanguigna che causa capogiri e perdita di coscienza, con disturbi respiratori associati a battito cardiaco accelerato.

Quando questi segni o sintomi di reazione anafilattica si manifestano, essi insorgono di solito subito dopo l'iniezione e mentre il bambino si trova ancora in ospedale o nell'ambulatorio.

Reazioni allergiche gravi rappresentano un'eventualità rara (possono interessare fino ad 1 bambino su 1.000) dopo aver ricevuto questo vaccino.

Altri effetti indesiderati

Se il bambino manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico, l'operatore sanitario o il farmacista.

- Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 bambino su 10) sono:
 - perdita di appetito
 - pianto
 - sonnolenza
 - vomito
 - dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
 - irritabilità
 - febbre (temperatura pari a 38°C o superiore)
- Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 10) sono:
 - pianto anomalo (prolungato)
 - diarrea
 - indurimento al sito di iniezione
- Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 100) sono:
 - reazioni allergiche
 - nodulo al sito di iniezione, febbre alta (temperatura pari a 39,6°C o superiore)
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 bambino su 1.000) sono:
 - rash cutaneo
 - reazioni estese al sito di iniezione (più di 5 cm), compreso esteso gonfiore dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni. Tali reazioni insorgono entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate ad arrossamento, calore, eccessiva

sensibilità o dolore al sito di iniezione e migliorano nel giro di 3-5 giorni senza bisogno di trattamenti.

- convulsioni con o senza febbre

- Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 bambino su 10.000) sono:
 - episodi simili a stato di shock o pallore, debolezza muscolare e diminuita responsività per un certo periodo di tempo (reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività (HHE)).

Effetti indesiderati potenziali

Altri effetti indesiderati non inclusi nell'elenco sopra riportato sono stati segnalati occasionalmente con l'utilizzo di altri vaccini contenenti difterite, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib e non direttamente con Hexacima:

- Infiammazioni temporanee dei nervi che causano dolore, paralisi e anomalie nella sensibilità (sindrome di Guillain Barrè), dolore intenso e diminuzione nella mobilità del braccio e della spalla (neurite brachiale) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti tetano. Infiammazione di alcuni nervi che causa disturbi sensoriali o debolezza degli arti (poliradicoloneurite), paralisi facciale, disturbi visivi, attenuazione o perdita della vista (neurite ottica), malattia infiammatoria del cervello e del midollo spinale (demyelinizzazione del sistema nervoso centrale, sclerosi multipla) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti l'antigene dell'epatite B.
- Gonfiore o infiammazione del cervello (encefalopatia/encefalite).
- Nei bambini nati molto prematuramente (alla 28a settimana di gestazione o prima) si possono verificare interruzioni della respirazione più lunghi del normale che si manifestano per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.
- Gonfiore di uno o entrambi i piedi e degli arti inferiori. Questa reazione può verificarsi insieme a una colorazione bluastra della pelle (cianosi), arrossamento, piccole aree emorragiche sotto la cute (porpora transitoria) e pianto grave in seguito alla vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b. Se queste reazioni si manifestano, esse di solito insorgono dopo le prime iniezioni e si osservano entro le prime ore successive alla vaccinazione. Tutti i sintomi dovrebbero scomparire completamente nelle 24 ore successive senza necessità di trattamenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hexacima

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere il vaccino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hexacima

I principi attivi sono, per dose (0,5 ml)¹:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI ²
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI ³
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ⁴	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unità di antigene D ⁵
Tipo 2 (MEF-1)	8 unità di antigene D ⁵
Tipo 3 (Saukett)	32 unità di antigene D ⁵
Antigene di superficie dell'epatite B ⁶	10 microgrammi
Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato)	12 microgrammi
coniugato alla proteina del tetano	22-36 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,6 mg Al³⁺)

² UI: Unità internazionale

³ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁴ Prodotto su cellule Vero

⁵ Quantità di antigene equivalente nel vaccino

⁶ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

Gli altri componenti sono:

Sodio fosfato dibasico, potassio fosfato monobasico, trometamolo, saccarosio, aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina, idrossido di sodio e / o acido acetico e / o acido cloridrico (per la regolazione del pH), e acqua per preparazioni iniettabili.

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomicina e polimixina B.

Descrizione dell'aspetto di Hexacima e contenuto della confezione

Hexacima è fornito in forma di sospensione iniettabile in siringa preriempita (0,5 ml).

Hexacima è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite senza ago attaccato.

Hexacima è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con un ago separato.

Hexacima è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con 2 aghi separati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Dopo aver agitato la siringa preriempita, il normale aspetto del vaccino è una sospensione omogenea biancastra torbida.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lione, Francia

Produttore:

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francia

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2730967
България Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Cherubino Ltd Tel.: +356 21 343270
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100

Italia Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος Γ. Α. Σταμάτης & Σια Λτδ. Τηλ.: +357 – 22 76 62 76	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- L'ago deve essere inserito saldamente alla siringa ruotandolo di un quarto di giro.
- Agitare la siringa preriempita in modo che il contenuto diventi omogeneo.
- Non mescolare Hexacima con altri medicinali.
- Hexacima deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito raccomandato per l'iniezione è preferibilmente l'area antero-laterale della coscia e il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).
- Non somministrare per via intradermica o endovenosa. Non somministrare mediante iniezione endovascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hexacima sospensione iniettabile

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato poiché contiene importanti informazioni per lui.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Hexacima e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Hexacima sia somministrato al bambino
3. Come usare Hexacima
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hexacima
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hexacima e a cosa serve

Hexacima (DTaP -HB-IPV -Hib) è un vaccino utilizzato per proteggere dalle malattie infettive.

Hexacima contribuisce a proteggere i bambini da difterite (D), tetano (T), pertosse (aP), epatite B (HB), poliomielite (IPV) e malattie gravi causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Hexacima viene somministrato ai bambini a partire da sei settimane di età.

Il vaccino agisce stimolando nell'organismo la produzione degli anticorpi contro i batteri e i virus che provocano le diverse infezioni descritte di seguito:

- La difterite è una malattia infettiva che di solito all'inizio colpisce la gola causando dolore e gonfiore che può portare al soffocamento. I batteri all'origine della malattia producono anche una tossina (veleno) che può danneggiare il cuore, i reni e i nervi.
- Il tetano (spesso descritto con la definizione "mandibola serrata") è solitamente causato dai batteri che penetrano in una ferita profonda. I batteri producono una tossina (veleno) che causa contrazioni muscolari con conseguente difficoltà respiratoria e possibile soffocamento.
- La pertosse (spesso detta tosse convulsa) è una malattia altamente contagiosa che colpisce le vie aeree. Il batterio della pertosse provoca una tosse intensa che può portare a problemi di respirazione. La tosse è spesso caratterizzata da un tipico "sibilo", e può durare per uno o due mesi, o più a lungo. La pertosse può anche causare infezioni dell'orecchio, infezioni bronchiali (bronchite), che possono durare per molto tempo, infezioni polmonari (polmonite), convulsioni, danni cerebrali e anche la morte.
- L'epatite B è causata dal virus dell'epatite B, che provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). In alcune persone, il virus può rimanere nell'organismo per un lungo periodo, e può portare col tempo a gravi problemi al fegato, tra cui il cancro al fegato.
- La poliomielite (spesso definita semplicemente polio) è dovuta a virus che colpiscono i nervi. Può portare alla paralisi o a debolezza muscolare, il più delle volte delle gambe. La paralisi dei muscoli che controllano la respirazione e la deglutizione può causare la morte.
- Le infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (spesso dette semplicemente Hib) sono infezioni batteriche gravi e possono causare meningiti (infiammazione del rivestimento esterno del cervello), che possono portare a danni cerebrali, sordità, epilessia, o cecità parziale. L'infezione può anche causare infiammazione e gonfiore della gola portando a difficoltà nella

deglutizione e nella respirazione, e l'infezione può colpire altre parti del corpo come il sangue, i polmoni, la pelle, le ossa e le articolazioni.

Informazioni importanti relative alla protezione fornita

- Hexacima contribuisce unicamente a prevenire queste malattie se sono causate da batteri o virus bersaglio del vaccino. Il bambino potrebbe contrarre malattie con sintomi simili se causate da altri batteri o virus.
- Il vaccino non contiene batteri o virus vivi e non può provocare alcuna delle malattie infettive che protegge.
- Il vaccino non protegge da infezioni dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* o da meningiti derivanti da altri micro-organismi.
- Hexacima non protegge dalle infezioni del fegato causate da altri agenti come l'epatite A, C ed E.
- Poiché i sintomi dell'epatite B richiedono un lungo periodo per svilupparsi, è possibile che infezioni da epatite B non riconosciute possano essere presenti al momento della vaccinazione. In tali casi il vaccino potrebbe non proteggere contro l'epatite B.
- Come qualsiasi altro vaccino, Hexacima potrebbe non proteggere il 100% dei bambini che ricevono il vaccino.

2. Cosa deve sapere prima che Hexacima sia somministrato al bambino

Per assicurarsi che Hexacima sia adatto per il bambino, è importante che lei informi il medico o l'operatore sanitario se uno qualsiasi dei punti seguenti lo riguardano. Se c'è qualcosa che non comprende, chieda spiegazioni al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

Hexacima non deve essere somministrato se il bambino:

- ha avuto disturbi respiratori o gonfiore del viso (reazione anafilattica) dopo la somministrazione di Hexacima
- ha avuto una reazione allergica
 - ai principi attivi
 - ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6
 - alla glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina o polimixina B, poiché queste sostanze sono utilizzate durante il processo di produzione del vaccino
 - in seguito a somministrazione di Hexacima o di qualsiasi altro vaccino contenente difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib
- ha sofferto di una grave reazione che colpisce il cervello (encefalopatia) entro 7 giorni da una precedente dose di un vaccino anti-pertosse (pertosse acellulare o a cellule intere)
- presenta un disturbo incontrollato o malattia grave che colpisce il cervello (disturbo neurologico incontrollato) oppure un'epilessia incontrollata.

Avvertenze e precauzioni

Prima della vaccinazione, informi il medico, il farmacista o l'operatore sanitario se il bambino:

- presenta febbre moderata o alta o ha una malattia in fase acuta (per es. febbre, mal di gola, tosse, raffreddore o influenza). Potrebbe essere necessario rinviare la vaccinazione con Hexacima fino alla guarigione del bambino.
- abbia manifestato uno qualsiasi dei seguenti eventi in seguito alla somministrazione di un vaccino per la pertosse. In tal caso, la decisione di somministrare dosi ulteriori di vaccino contenente pertosse dovrà essere considerata con molta attenzione:
 - febbre a 40°C o superiore entro 48 ore non dovuta ad altra causa identificabile;
 - collasso o stato simile a shock con episodi di ipotonia-iporesponsività (diminuzione della forza muscolare) entro 48 ore dalla vaccinazione;

- pianto persistente e inconsolabile di durata uguale o superiore a 3 ore, entro 48 ore dalla vaccinazione;
- convulsioni con o senza febbre, entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- ha avuto precedentemente la sindrome di Guillain-Barré (infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, paralisi e alterazione della sensibilità) o una neurite brachiale (dolore intenso e diminuzione della mobilità del braccio e della spalla) dopo aver ricevuto un vaccino contenente il tossoide tetanico (una forma inattivata della tossina tetanica). In tal caso, la decisione di somministrare un qualsiasi altro vaccino contenente il tossoide tetanico deve essere valutata dal medico.
- sta ricevendo un trattamento che abbassa le difese immunitarie naturali dell'organismo o presenta una malattia che indebolisce il sistema immunitario. In questi casi, la risposta immunitaria al vaccino può diminuire. Si raccomanda di norma di attendere fino alla fine del trattamento o alla guarigione della malattia prima di procedere alla vaccinazione. Tuttavia, i bambini con problemi di lunga data al sistema immunitario, come l'infezione da HIV (AIDS) possono ancora ricevere Hexacima, ma la protezione può non essere buona come nei bambini con sistema immunitario sano.
- ha una malattia cronica o acuta come insufficienza renale cronica (incapacità dei reni di funzionare correttamente).
- ha una qualsiasi malattia non diagnosticata del cervello o epilessia incontrollata. Il medico valuterà il potenziale beneficio della vaccinazione.
- ha un qualsiasi disturbo del sangue che provoca facile formazione di lividi o sanguinamento prolungato in seguito a lievi tagli. Il medico le consiglierà se il bambino può ricevere Hexacima.

Altri medicinali o vaccini e Hexacima

Informi il medico o l'operatore sanitario se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Hexacima può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini come i vaccini pneumococcici, vaccini anti morbillo-parotite-rosolia, vaccini anti-rotavirus o vaccini meningococcici. Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Hexacima sarà somministrato in siti separati di iniezione.

3. Come usare Hexacima

Hexacima sarà somministrato al bambino da un medico o da un operatore sanitario con adeguata formazione sull'uso dei vaccini e attrezzati per fronteggiare qualsiasi reazione allergica grave non comune (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

Hexacima viene somministrato mediante iniezione in un muscolo (via di somministrazione intramuscolare, IM) nella parte superiore della gamba o del braccio del bambino. Il vaccino non sarà mai iniettato in un vaso sanguigno, nella cute o sotto cute.

La dose raccomandata è la seguente:

Primo ciclo di vaccinazione (vaccinazione primaria)

Il bambino riceverà due iniezioni a intervalli di due mesi o tre iniezioni a intervalli di uno o due mesi (a distanza di almeno quattro settimane l'una dall'altra). Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo al programma vaccinale locale.

Iniezioni successive (richiamo)

Dopo il primo ciclo di iniezioni, il bambino riceverà una dose di richiamo, in conformità con le raccomandazioni locali, almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del primo ciclo. Il medico le dirà quando questa dose deve essere somministrata.

Se il bambino non ha ricevuto una dose di Hexacima

Se dimentica di far somministrare un'iniezione programmata al bambino, è importante informare il

medico o l'operatore sanitario, che deciderà quando somministrarla.

E' importante seguire le istruzioni del medico o dell'operatore sanitario affinché il bambino completi l'intero ciclo di vaccinazioni. In caso contrario, il bambino potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie che Hexacima previene.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (reazione anafilattica)

Se uno qualsiasi di questi sintomi dovesse manifestarsi dopo aver lasciato il luogo (ad es. ospedale, ambulatorio) dove è stato somministrato il vaccino al bambino, si rivolga IMMEDIATAMENTE a un medico:

- difficoltà respiratoria
- lingua o labbra bluastre
- rash cutaneo
- gonfiore del viso o della gola
- improvvisa e grave sensazione di malessere con abbassamento della pressione sanguigna che causa capogiri e perdita di coscienza, con disturbi respiratori associati a battito cardiaco accelerato.

Quando questi segni o sintomi di reazione anafilattica si manifestano, essi insorgono di solito subito dopo l'iniezione e mentre il bambino si trova ancora in ospedale o nell'ambulatorio.

Reazioni allergiche gravi rappresentano un'eventualità rara (possono interessare fino ad 1 bambino su 1.000) dopo aver ricevuto questo vaccino.

Altri effetti indesiderati

Se il bambino manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico, l'operatore sanitario o il farmacista.

- Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 bambino su 10) sono:
 - perdita di appetito
 - pianto
 - sonnolenza
 - vomito
 - dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
 - irritabilità
 - febbre (temperatura pari a 38°C o superiore)
- Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 10) sono:
 - pianto anomalo (prolungato)
 - diarrea
 - indurimento al sito di iniezione
- Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 100) sono:
 - reazioni allergiche
 - nodulo al sito di iniezione, febbre alta (temperatura pari a 39,6°C o superiore)
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 bambino su 1.000) sono:
 - rash cutaneo
 - reazioni estese al sito di iniezione (più di 5 cm), compreso esteso gonfiore dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni. Tali reazioni insorgono entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate ad arrossamento, calore, eccessiva

sensibilità o dolore al sito di iniezione e migliorano nel giro di 3-5 giorni senza bisogno di trattamenti.

- convulsioni con o senza febbre.

- Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 bambino su 10.000) sono:
 - episodi simili a stato di shock o pallore, debolezza muscolare e diminuita responsività per un certo periodo di tempo (reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività (HHE).

Effetti indesiderati potenziali

Altri effetti indesiderati non inclusi nell'elenco sopra riportato sono stati segnalati occasionalmente con l'utilizzo di altri vaccini contenenti difterite, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib e non direttamente con Hexacima:

- Infiammazioni temporanee dei nervi che causano dolore, paralisi e anomalie nella sensibilità (sindrome di Guillain Barrè), dolore intenso e diminuzione nella mobilità del braccio e della spalla (neurite brachiale) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti tetano. Infiammazione di alcuni nervi che causa disturbi sensoriali o debolezza degli arti (poliradicoloneurite), paralisi facciale, disturbi visivi, attenuazione o perdita della vista (neurite ottica), malattia infiammatoria del cervello e del midollo spinale (demielinizzazione del sistema nervoso centrale, sclerosi multipla) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti l'antigene dell'epatite B.
- Gonfiore o infiammazione del cervello (encefalopatia/encefalite).
- Nei bambini nati molto prematuramente (alla 28a settimana di gestazione o prima) si possono verificare interruzioni della respirazione più lunghi del normale che si manifestano per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.
- Gonfiore di uno o entrambi i piedi e degli arti inferiori. Questa reazione può verificarsi insieme a una colorazione bluastra della pelle (cianosi), arrossamento, piccole aree emorragiche sotto la cute (porpora transitoria) e pianto grave in seguito alla vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b. Se queste reazioni si manifestano, esse di solito insorgono dopo le prime iniezioni e si osservano entro le prime ore successive alla vaccinazione. Tutti i sintomi dovrebbero scomparire completamente nelle 24 ore successive senza necessità di trattamenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hexacima

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere il vaccino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hexacima

I principi attivi sono, per dose (0,5 ml)¹:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI ²
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI ³
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ⁴	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unità di antigene D ⁵
Tipo 2 (MEF-1)	8 unità di antigene D ⁵
Tipo 3 (Saukett)	32 unità di antigene D ⁵
Antigene di superficie dell'epatite B ⁶	10 microgrammi
Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato)	12 microgrammi
coniugato alla proteina del tetano	22-36 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,6 mg Al³⁺)

² UI: Unità internazionale

³ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁴ Prodotto su cellule Vero

⁵ Quantità di antigene equivalente nel vaccino

⁶ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

Gli altri componenti sono:

Sodio fosfato dibasico, potassio fosfato monobasico, trometamolo, saccarosio, aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina, idrossido di sodio e / o acido acetico e / o acido cloridrico (per la regolazione del pH), e acqua per preparazioni iniettabili.

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomicina e polimixina B.

Descrizione dell'aspetto di Hexacima e contenuto della confezione

Hexacima è fornito in forma di sospensione iniettabile in flaconcino (0,5 ml).

Hexacima è disponibile in confezioni da 10 flaconcini.

Dopo aver agitato il flaconcino, il normale aspetto del vaccino è una sospensione omogenea biancastra torbida.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lione, Francia

Produttore:

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francia

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2730967
България Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Cherubino Ltd Tel.: +356 21 343270
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100

Italia Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος Γ. Α. Σταμάτης & Σια Λτδ. Τηλ.: +357 – 22 76 62 76	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Agitare il flaconcino in modo che il contenuto diventi omogeneo.
- Una dose da 0,5 ml viene prelevata con una siringa per l'iniezione.
- Non mescolare Hexacima con altri medicinali.
- Hexacima deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito raccomandato per l'iniezione è preferibilmente l'area antero-laterale della coscia e il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).
- Non somministrare per via intradermica o endovenosa. Non somministrare mediante iniezione endovascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.