

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

<sup>1</sup>adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

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

<sup>3</sup>adsorbito su fosfato di alluminio (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>propagato 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).

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) di lattanti e 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

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 di seguito ed il paragrafo 5.1 per le schedule valutate negli studi clinici).

Le dosi di richiamo devono essere somministrate in accordo con le raccomandazioni ufficiali, ma, come minimo, deve essere somministrata una dose di vaccino coniugato Hib. Infanrix hexa può essere preso in considerazione per il richiamo se la composizione dell'antigene è in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Vaccinazione primaria	Vaccinazione di richiamo	Considerazioni generali
<b>Bambini nati a termine</b>		
3-dosi	Deve essere somministrata una dose di richiamo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si raccomanda un intervallo di almeno un mese tra le dosi primarie.</li><li>• La dose di richiamo deve essere somministrata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età.</li></ul>
2-dosi	Deve essere somministrata una dose di richiamo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si raccomanda un intervallo di almeno due mesi tra le dosi primarie.</li><li>• La dose di richiamo deve essere somministrata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente tra gli 11 e i 13 mesi di età.</li></ul>
<b>Bambini nati pretermine dopo almeno 24 settimane di gestazione</b>		
3-dosi	Deve essere somministrata una dose di richiamo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si raccomanda un intervallo di almeno un mese tra le dosi primarie.</li><li>• La dose di richiamo deve essere somministrata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età.</li></ul>

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.

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

### 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.

### 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 ipotensivo-iporesponsivo) entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Pianto persistente, inconsolabile della durata di  $\geq 3$  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.

Poichè 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.

#### *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 CRM<sub>197</sub> 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:	(≥1/10)
Comune:	(≥1/100,<1/10)
Non comune:	(≥1/1.000,<1/100)
Raro:	(≥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 <sup>2</sup> , trombocitopenia <sup>2</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche <sup>2</sup> , reazioni anafilattoidi (compresa orticaria) <sup>2</sup> Reazioni allergiche (compreso prurito) <sup>2</sup>
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) <sup>2</sup>
	Molto raro	Convulsioni (con o senza febbre)
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse
	Raro	Bronchite, apnea <sup>2</sup> [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 <sup>2</sup>
	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) <sup>1</sup>
	Non comune	Tumefazione diffusa dell'arto sede dell'iniezione, che a volte si estende all'articolazione adiacente <sup>1</sup> , stanchezza
	Raro	Tumefazione dell'intero arto sede di iniezione <sup>1,2</sup> , reazioni con tumefazioni estese <sup>2</sup> , massa in sede di iniezione <sup>2</sup> , vesciche in sede di iniezione <sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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<sup>a</sup>) di entrambi i vaccini, è stata segnalata febbre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  nel 43,4% dei bambini vaccinati contemporaneamente con Prevenar e Infanrix hexa in confronto al 30,5% dei bambini vaccinati con il solo esavalente. È stata osservata febbre  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  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 anti-epatite 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. PROPRIETA' 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 schedule 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)
	%	%	%	%	%
<b>Anti-difterite</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
<b>Anti-tetano</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 UEL./ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 UEL./ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 UEL./ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
<b>Anti-Polio tipo 1</b> (diluizione 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9

<b>Anti-Polio tipo 2</b> (diluizione 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
<b>Anti-Polio tipo 3</b> (diluizione 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
<b>Anti-PRP</b> (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  $\geq$  0,15µg/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) %
<b>Anti-difterite</b> (0,1 UI/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
<b>Anti-tetano</b> (0,1 UI/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PT</b> (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 U EL./ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
<b>Anti-Polio tipo 1</b> (diluizione 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
<b>Anti-Polio tipo 2</b> (diluizione 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
<b>Anti-Polio tipo 3</b> (diluizione 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2

<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/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  $\geq 1$  µg/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 ( $\geq 21$  giorni di tosse parossistica), è stata dimostrata dopo l'immunizzazione primaria a 3 dosi negli studi tabulati di seguito:

<b>Studio</b>	<b>Paese</b>	<b>Schedula</b>	<b>Efficacia del vaccino</b>	<b>Considerazioni</b>
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	%
<b>Anti-difterite</b> (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
<b>Anti-tetano</b> (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
<b>Anti-PT</b> (5 U EL/ml)	197	25,4	161	32,3
<b>Anti-FHA</b> (5 U EL/ml)	197	97,5	161	98,1
<b>Anti-PRN</b> (5 U EL/ml)	198	90,9	162	87,0
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
<b>Anti-Polio tipo 1</b> (diluizione 1/8)	185	95,7	145	91,0
<b>Anti-Polio tipo 2</b> (diluizione 1/8)	187	95,7	148	91,2
<b>Anti-Polio tipo 3</b> (diluizione 1/8)	174	97,7	144	97,2
<b>Anti-PRP</b> (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  $\geq 0,016$  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 ( $\geq 10$  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, contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine

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**

3 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 un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (butile).

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo a pistone (butile).

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.

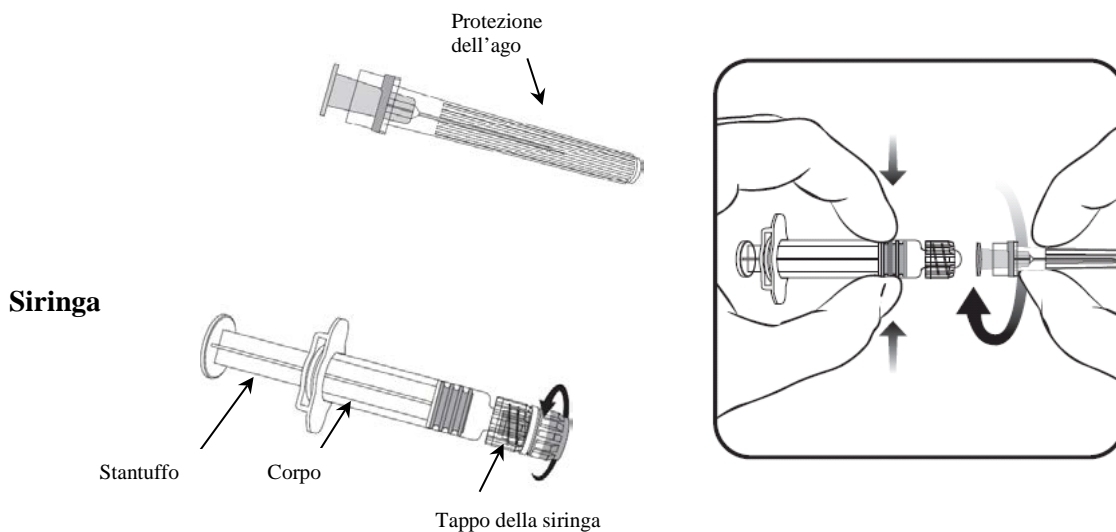
Il vaccino ricostituito appare come una sospensione leggermente più torbida del solo componente liquido. Il verificarsi di questa circostanza è normale.

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.

La siringa pre-riempita può essere fornita con l'estremità trattata con un rivestimento ceramico (CCT) oppure provvista di un cappuccio di plastica rigida (PRTC) con adattatore a vite (luer-lock).

- **Istruzioni per l'uso della siringa pre-riempita se fornita con PRTC con adattatore a vite (luer-lock)**

## Ago



1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di mantenere la siringa tenendo lo stantuffo), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.
4. Ricostituire il vaccino come descritto sopra.

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 <http://www.ema.europa.eu>.



## **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.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA AGO****10 FLACONCINI E 10 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGHI****1 FLACONCINO E 1 SIRINGA PRERIEMPITA CON 2 AGHI****10 FLACONCINI E 10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 20 AGHI****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Infanrix hexa – Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita.  
Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa),  
antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) ed *anti-Haemophilus influenzae* tipo  
b (Hib) coniugato

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

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

Tossoide difterico <sup>1</sup>	≥ 30 UI
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	≥ 40 UI
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> (Tossoide pertossico <sup>1</sup> , Emoagglutinina filamentosa <sup>1</sup> , Pertactina <sup>1</sup> )	25, 25, 8 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B <sup>2</sup>	10 microgrammi
Virus della poliomielite (inattivati) tipo 1,2,3	40, 8, 32 DU
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (poliribosilribitol fosfato) <sup>2</sup>	10 microgrammi
coniugato a tosoide tetanico come proteina carrier	approssimativamente 25 microgrammi

<sup>1</sup>adsorbito su Al(OH)<sub>3</sub> 0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup><sup>2</sup>adsorbito su AlPO<sub>4</sub> 0,32 milligrammi Al<sup>3+</sup>**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio anidro

Sodio cloruro

Medium 199 contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine

Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Flaconcino: polvere

Siringa preriempita: sospensione

1 flaconcino e 1 siringa preriempita

1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini e 10 siringhe preriempite

10 x 1 dose (0,5 ml)

1 flaconcino e 1 siringa preriempita + 2 aghi

1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini e 10 siringhe preriempite + 20 aghi  
10 x 1 dose (0,5 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso intramuscolare  
Agitare bene 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.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale 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**

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

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

EU/1/00/152/001 – 1 flaconcino e 1 siringa preriempita senza ago  
EU/1/00/152/002 – 10 flaconcini e 10 siringhe preriempite senza aghi  
EU/1/00/152/005 – 1 flaconcino e 1 siringa preriempita con 2 aghi  
EU/1/00/152/006 – 10 flaconcini e 10 siringhe preriempite con 20 aghi

**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 LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE DI 10 FLACONCINI E 10 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGHI PER  
CONFEZIONE MULTIPLA DI 50 (5 X 10) (SENZA BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Infanrix hexa – Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa),  
antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) ed *anti-Haemophilus influenzae* tipo  
b (Hib) coniugato

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

Dopo ricostituzione, 1 dose (0.5 ml):

Tossoide difterico <sup>1</sup>	≥ 30 IU
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	≥ 40 IU
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> (Tossoide pertossico <sup>1</sup> , Emoagglutinina filamentosa <sup>1</sup> , Pertactina <sup>1</sup> )	25, 25, 8 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B <sup>2</sup>	10 microgrammi
Virus della poliomielite (inattivati) tipo 1, 2, 3	40, 8, 32 DU
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (poliribosilribitol fosfato) <sup>2</sup>	10 microgrammi
coniugato a tosseide tetanico come proteina carrier	approssimativamente 25 microgrammi

<sup>1</sup>adsorbito su Al(OH)<sub>3</sub> 0.5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>adsorbito su AlPO<sub>4</sub> 0.32 milligrammi Al<sup>3+</sup>

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio anidro  
Sodio cloruro  
Medium 199 contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Flaconcino: polvere  
Siringa preriempita: sospensione

Componente di una confezione multipla comprendente 5 scatole ciascuna contenente 10 flaconcini e 10  
siringhe preriempite senza aghi

10 flaconcini and 10 siringhe preriempite  
10 x 1 dose (0.5 ml)

Ciascuna scatola singola non può essere venduta separatamente

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Usa intramuscolare  
Agitare bene prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA 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.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale 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**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgium

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

EU/1/00/152/021 – confezione di 50 (5 X 10) senza aghi

**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.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE MULTIPLA DI 50 (5 X 10) (ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DA  
APPLICARSI SU FOGLIO TRASPARENTE, COMPRENDENTE IL BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Infanrix hexa – Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa),  
antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) ed *anti-Haemophilus influenzae* tipo  
b (Hib) coniugato)

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

Dopo ricostituzione, 1 dose (0.5 ml):

Tossoide difterico <sup>1</sup>	≥ 30 IU
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	≥ 40 IU
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> (Tossoide pertossico <sup>1</sup> , Emoagglutinina filamentosa <sup>1</sup> , Pertactina <sup>1</sup> )	25, 25, 8 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B <sup>2</sup>	10 microgrammi
Virus della poliomielite (inattivati) tipo 1, 2, 3	40, 8, 32 DU
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (poliribosilribitol fosfato) <sup>2</sup>	10 microgrammi
Coniugato a tosoide tetanico come proteina carrier	approssimativamente 25 microgrammi

<sup>1</sup>adsorbito su Al(OH)<sub>3</sub> 0.5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>adsorbito su AlPO<sub>4</sub> 0.32 milligrammi Al<sup>3+</sup>

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio anidro  
Sodio cloruro  
Medium 199 contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Flaconcino: polvere  
Siringa preriempita: sospensione

Confezione multipla comprendente 5 scatole ciascuna contenente 10 flaconcini e 10 siringhe  
preriempite senza aghi  
50 x 1 dose (0,5 ml)

Ciascuna scatola singola non può essere venduta separatamente

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Usò intramuscolare

Agitare bene prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA 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.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale 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**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

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

EU/1/00/152/021 – confezione di 50 (5 X 10) senza aghi

**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 LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
FLACONCINO CON POLVERE HIB**

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

Hib per Infanrix hexa  
Polvere per sospensione iniettabile  
I.M.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO; VOLUME, O UNITA'**

1 dose

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
SIRINGA PRERIEMPITA CON SOSPENSIONE DTPA HBV IPV**

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

DTPa HBV IPV per Infanrix hexa  
Sospensione per sospensione iniettabile  
I.M.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO; VOLUME, O UNITA'**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

### **Infanrix hexa, Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siringa preriempita**

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

**Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto solo per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Infanrix hexa e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Infanrix hexa
3. Come viene somministrato Infanrix hexa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Infanrix hexa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Infanrix hexa e a che cosa serve**

Infanrix hexa è un vaccino usato per proteggere il bambino da sei malattie:

- **Difterite:** una grave infezione batterica che porta disturbi soprattutto alle prime vie respiratorie e a volte alla pelle. Le vie respiratorie si gonfiano causando gravi problemi alla respirazione e a volte portando al soffocamento. I batteri rilasciano inoltre un veleno. Ciò può causare danni al sistema nervoso, problemi al cuore ed anche la morte.
- **Tetano:** i batteri del tetano entrano nell'organismo in seguito a tagli, graffi o ferite della pelle. Le ferite che hanno maggiori probabilità di provocare l'infezione da tetano sono bruciature, fratture, ferite profonde o ferite che contengono terriccio, polvere, letame o schegge di legno. I batteri rilasciano un veleno. Ciò può causare rigidità muscolare, spasmi muscolari dolorosi, convulsioni ed anche la morte. Gli spasmi muscolari possono essere talmente violenti da provocare fratture alle ossa della spina dorsale.
- **Tosse convulsa** (pertosse): è una malattia molto contagiosa che colpisce le vie respiratorie. Essa causa tosse forte che può portare a problemi di respirazione. La tosse spesso ha un suono "sibilante" e può durare per uno o due mesi o più. La tosse convulsa può anche causare infezioni alle orecchie, infezioni del torace (bronchiti) che possono durare per lungo tempo, infezioni polmonari (polmoniti), convulsioni, danni al cervello ed anche la morte.
- **Epatite B:** è causata dal virus dell'epatite B che provoca l'ingrossamento del fegato. Il virus si trova nei liquidi dell'organismo come ad esempio nella mucosa vaginale, nel sangue, nel liquido seminale o nella saliva (sputo) di persone infette.
- **Poliomielite:** è un'infezione virale. La poliomielite è spesso solo una malattia lieve. Tuttavia, a volte può essere molto grave e causare danni irreversibili o addirittura la morte. La poliomielite può provocare l'immobilità dei muscoli (paralisi) includendo i muscoli che permettono la respirazione e il movimento. Le braccia o le gambe colpite da questa malattia possono essere dolorosamente attorcigliate (deformate).

- ***Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)**: può causare infiammazione cerebrale. Ciò può portare a problemi gravi come ritardo mentale, paralisi cerebrale, sordità, epilessia e cecità parziale. Può provocare anche gonfiore della gola. Ciò può causare morte per soffocamento. Meno comunemente i batteri possono infettare anche il sangue, il cuore, i polmoni, le ossa, le articolazioni, gli occhi e la bocca.

### **Come funziona Infanrix hexa**

- Infanrix hexa aiuta l'organismo del bambino a produrre la propria protezione (anticorpi). Ciò proteggerà il bambino da queste malattie.
- Come per tutti i vaccini, Infanrix hexa può non proteggere completamente tutti i bambini vaccinati.
- Il vaccino non può causare le malattie dalle quali il bambino viene protetto.

## **2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Infanrix hexa**

### **Infanrix hexa non deve essere somministrato**

- se il bambino è allergico a:
  - Infanrix hexa o ad uno dei componenti di questo vaccino (elencati nel paragrafo 6).
  - formaldeide
  - neomicina o polimixina (antibiotici)
 I segni di reazione allergica possono comprendere eritema pruriginoso della cute, respiro corto, gonfiore del volto o della lingua.
- se il bambino ha avuto una reazione allergica ad un qualsiasi altro vaccino contro difterite, tetano, tosse convulsa, epatite B, poliomielite o *Haemophilus influenzae* tipo b.
- se il bambino ha manifestato problemi relativi al sistema nervoso entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino contro la tosse convulsa.
- se il bambino ha un'infezione grave con febbre elevata (oltre 38°C).  
Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna dirlo prima al medico.

Infanrix hexa non deve essere somministrato se il bambino presenta una delle condizioni sopra citate. Se non ne è sicuro, parli con il medico o il farmacista prima di far somministrare il vaccino al bambino.

### **Avvertenze e precauzioni**

Parli con il medico o il farmacista prima che al bambino venga somministrato Infanrix hexa:

- se il bambino ha manifestato problemi di salute dopo una precedente somministrazione di Infanrix hexa o di altri vaccini contro la tosse convulsa, quali:
  - febbre elevata (oltre 40°C) entro 48 ore dalla vaccinazione
  - collasso o stato simile a "shock" entro 48 ore dalla vaccinazione
  - pianto persistente, della durata di 3 ore o più, entro 48 ore dalla vaccinazione
  - convulsioni con o senza temperatura elevata entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- se il bambino ha una malattia del cervello non ancora diagnosticata o progressiva o epilessia non controllata. Il vaccino può essere somministrato dopo aver raggiunto il controllo della malattia.
- se il bambino ha problemi di sanguinamento o facilità agli ematomi.
- se il bambino tende ad avere convulsioni quando ha la febbre o esiste una storia familiare di eventi simili.
- se il bambino smette di essere cosciente o presenta convulsioni dopo la vaccinazione, contatti il medico immediatamente. Vedere anche paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati.
- Se il bambino è nato molto prematuro (alla 28<sup>a</sup> settimana di gestazione o prima) possono presentarsi intervalli maggiori del normale fra i respiri per 2-3 giorni dopo la vaccinazione. Questi bambini potrebbero richiedere un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore successivamente alla somministrazione delle prime due o tre dosi di Infanrix hexa.

Se il bambino presenta una delle condizioni sopra elencate (o non ne è sicuro), ne parli con il medico o il farmacista prima che Infanrix hexa sia somministrato al bambino.

#### **Altri medicinali e Infanrix hexa**

Il medico può chiederle di dare al bambino un medicinale per abbassare la febbre (come il paracetamolo) prima o immediatamente dopo la somministrazione di Infanrix hexa. Questo può aiutare a ridurre alcuni degli effetti indesiderati (reazioni febbrili) di Infanrix hexa.

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto, potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o ha recentemente ricevuto qualsiasi altro vaccino.

#### **Infanrix hexa contiene neomicina e polimixina**

Questo vaccino contiene neomicina e polimixina (antibiotici). Informi il medico se il suo bambino ha manifestato una reazione allergica a questi componenti.

### **3. Come viene somministrato Infanrix hexa**

#### **Quante somministrazioni devono essere effettuate**

- Il bambino riceverà un totale di due o tre iniezioni rispettivamente con un intervallo di almeno 2 o 1 mese(i) fra ogni iniezione.
- Il medico o l'infermiere le dirà quando il bambino dovrà tornare per l'iniezione successiva.
- Se sono necessarie altre iniezioni ("richiami"), il medico la informerà.

#### **Come viene somministrata la vaccinazione**

- Infanrix hexa viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare.
- Il vaccino non deve mai essere somministrato in un vaso sanguigno o nella pelle.

#### **Se interrompe il trattamento**

- Se non si rispetta un'iniezione programmata, è importante fissare un altro appuntamento.
- **Si assicuri che il bambino completi il ciclo di vaccinazione. In caso contrario il bambino potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie.**

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo vaccino possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

#### **Reazioni allergiche**

Se il bambino presenta una reazione allergica, consulti il medico immediatamente.

I segni di reazioni allergiche possono essere:

- eruzioni cutanee che possono essere pruriginose o formare vesciche
- gonfiore degli occhi e del volto
- difficoltà nella respirazione o nella deglutizione
- abbassamento improvviso della pressione del sangue e perdita di conoscenza.

Tali reazioni normalmente si manifestano poco tempo dopo l'iniezione. Contatti immediatamente il medico se si manifestano dopo aver lasciato lo studio medico.

#### **Contatti immediatamente il medico se il suo bambino presenta uno dei seguenti gravi effetti indesiderati:**

- collasso
- periodi di incoscienza o perdita di conoscenza
- convulsioni - con o senza febbre.

Questi effetti indesiderati si verificano molto raramente con Infanrix hexa come con gli altri vaccini contro la pertosse. Solitamente si manifestano entro 2 o 3 giorni dopo la vaccinazione.

### **Altri effetti indesiderati includono:**

**Molto comuni** (si verificano in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): sonnolenza, perdita di appetito, febbre elevata oltre 38°C, gonfiore, dolore, rossore al sito di iniezione, pianto insolito, sensazione di irritabilità o inquietudine.

**Comuni** (si verificano fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): diarrea, sensazione di nausea (vomito), febbre elevata oltre 39,5°C, gonfiore maggiore di 5 cm o massa dura al sito di iniezione, sensazione di nervosismo.

**Non comuni** (si verificano fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino): infezione del tratto respiratorio superiore, stanchezza, tosse, gonfiore esteso dell'arto in cui è stata fatta l'iniezione.

**Rari** (si verificano fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino): bronchite, eruzione cutanea, gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine (linfadenopatia), sanguinamento o lividi che si manifestano più facilmente del normale (trombocitopenia), nei bambini nati molto prematuri (alla 28esima settimana di gestazione o prima) si possono verificare, per 2-3 giorni dopo la vaccinazione, intervalli più lunghi del normale tra i respiri, temporanea interruzione del respiro (apnea), gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola che può causare difficoltà di deglutizione o di respirazione (angioedema), gonfiore dell'intero arto in cui è stata fatta l'iniezione, vesciche.

**Molto rari** (si verificano fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino): prurito (dermatite).

### **Esperienza con vaccino contro l'epatite B**

In casi estremamente rari sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con vaccino contro l'epatite B:

paralisi, intorpidimento o debolezza delle braccia e delle gambe (neuropatia), infiammazione di alcuni nervi, possibilmente con formicolio o perdita della sensibilità o del movimento normale (sindrome di Guillain-Barré), gonfiore o infezione del cervello (encefalopatia, encefalite), infezione delle membrane protettive del cervello (meningite). La relazione causa-effetto con il vaccino non è stata stabilita.

Con vaccini contro l'epatite B sono stati riportati casi di sanguinamento o lividi che si manifestano più facilmente rispetto al normale (trombocitopenia).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema 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 Infanrix hexa**

- Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non congelare. Il congelamento rovina il vaccino.
- 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 Infanrix hexa

I principi attivi sono:

Tossoide difterico <sup>1</sup>	non meno di 30 Unità Internazionali (UI)
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	non meno di 40 Unità Internazionali (UI)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico <sup>1</sup>	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa <sup>1</sup>	25 microgrammi
Pertactina <sup>1</sup>	8 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B <sup>2,3</sup>	10 microgrammi
Virus della poliomielite (inattivati)	
tipo 1 (ceppo Mahoney) <sup>4</sup>	40 D-unità antigene
tipo 2 (ceppo MEF-1) <sup>4</sup>	8 D-unità antigene
tipo 3 (ceppo Saukett) <sup>4</sup>	32 D-unità antigene
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (poliribosilribitol fosfato) <sup>3</sup>	10 microgrammi
coniugato a tossoidi tetanici come proteina carrier	approssimativamente 25 microgrammi
<sup>1</sup> adsorbito su alluminio idrossido idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> prodotto da cellule di lievito ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ) tramite tecnologia del DNA ricombinante	
<sup>3</sup> adsorbito su fosfato di alluminio (AlPO <sub>4</sub> )	0,32 milligrammi Al <sup>3+</sup>
<sup>4</sup> propagato in cellule VERO	

Gli altri componenti sono:

Polvere Hib: lattosio anidro.

Sospensione DTPa-HBV-IPV: sodio cloruro (NaCl), medium 199 contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Infanrix hexa e contenuto della confezione

- Il componente antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare, antiepatite B, antipoliomielitico inattivato (DTPa-HBV-IPV) è un liquido bianco leggermente lattiginoso contenuto in una siringa preriempita (0,5 ml).
- Il componente Hib è una polvere bianca contenuta in un flaconcino di vetro.
- I due componenti sono miscelati insieme immediatamente prima di iniettare il vaccino al bambino. L'aspetto del prodotto miscelato è un liquido bianco leggermente lattiginoso.
- Infanrix hexa è disponibile in 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.
- È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

### **Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

### **Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

### **Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

### **Portugal**

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

### **România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

### **Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

### **Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta il**

**Altre fonti di informazione**

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue della UE/AEE sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Durante la conservazione, si possono osservare un liquido chiaro 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 in modo da ottenere una sospensione omogenea bianca torbida.

Per ricostituire il vaccino aggiungere l'intero contenuto della siringa pre-riempita al flaconcino contenente la polvere. La miscela deve essere agitata bene fino a quando non risulti completamente dissolta prima della somministrazione.

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

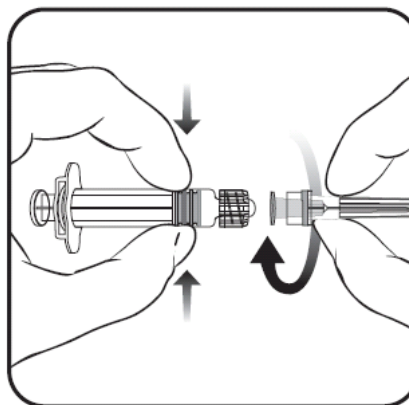
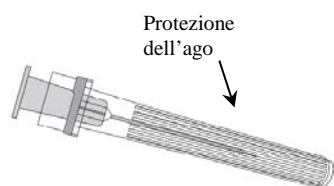
La sospensione di vaccino deve essere ispezionata visivamente prima e dopo la ricostituzione per verificare l'assenza di particelle e/o di cambiamento dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, non somministrare il vaccino.

La siringa pre-riempita può essere fornita con l'estremità trattata con un rivestimento ceramico (CCT) oppure provvista di un cappuccio in plastica rigida (PRTC) con adattatore a vite (luer-lock).

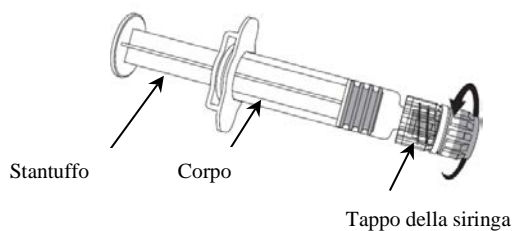


- Istruzioni per l'uso della siringa pre-riempita se fornita con PRTC con adattatore a vite (luer-lock)

### Ago



### Siringa



1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere la siringa dallo stantuffo), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un pò difficoltosa.
4. Ricostituire il vaccino come descritto sopra.

Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale.