

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 ^{2,4} (30 Lf) |
| Tossoide tetanico | non meno di 40 UI ^{3,4} (10 Lf) |
| Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> | |
| Tossoide pertossico | 25 microgrammi |
| Emoagglutinina filamentosa | 25 microgrammi |
| Poliovirus (inattivato) ⁵ | |
| Tipo 1 (Mahoney) | 29 unità di antigene D ⁶ |
| Tipo 2 (MEF-1) | 7 unità di antigene D ⁶ |
| Tipo 3 (Saukett) | 26 unità di antigene D ⁶ |
| Antigene di superficie dell'epatite B ⁷ | 10 microgrammi |
| Polisaccaride dell' <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, idrato (0,6 mg Al³⁺)

² Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza (p = 0,95) e non meno di 30 UI come valore medio

³ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza (p = 0,95)

⁴ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁵ Coltivato su cellule Vero

⁶ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto

⁷ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

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

Eccipiente con effetti noti

Fenilalanina 85 microgrammi

(Vedere paragrafo 4.4)

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 2 dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 8 settimane) o 3 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 6 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.
- Hexacima può essere impiegato per una schedula vaccinale di immunizzazione mista esavalente/pentavalente/esavalente combinata in accordo con le 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 come minimo 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.

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.

Programma Esteso di Immunizzazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO-EPI) (6, 10, 14 settimane di età):

Dopo una schedula vaccinale di immunizzazione WHO-EPI deve essere somministrata una dose di richiamo:

- come minimo, di vaccino antipolio,
- di vaccino contro l'epatite B, in assenza di una dose di vaccino contro l'epatite B alla nascita,
- Hexacima può essere considerato per il richiamo.

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). I siti raccomandati per l'iniezione sono preferibilmente l'area antero-laterale della coscia (sito consigliabile) o 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

Tracciabilità

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

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 medicinale 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 dalla vaccinazione 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 essere ridotta 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

Dati di immunogenicità riguardanti 105 neonati pretermine, indicano che Hexacima può essere somministrato in questa popolazione dei neonati pretermine. Come atteso nei nati pretermine, sebbene siano stati raggiunti livelli sieroprotettivi (vedere paragrafo 5.1), per alcuni antigeni è stata osservata una risposta immunitaria inferiore confrontata indirettamente con i neonati a termine. Non sono stati

raccolti dati sulla sicurezza nei neonati pretermine (nati ≤ 37 settimane di gestazione) negli studi clinici.

Quando si somministrano i cicli di immunizzazione primaria a neonati estremamente pretermine (nati ≤ 28 settimane di gestazione) e, in particolare a neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il potenziale rischio di apnea e la necessità di 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 rimandata.

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 per l'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).

I dati di immunogenicità nei neonati esposti all'HIV (infetti e non infetti) hanno mostrato che Hexacima è immunogenico nella popolazione potenzialmente immunodeficiente di neonati esposti all'HIV, qualunque sia il loro stato di HIV alla nascita (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun problema specifico per la sicurezza in questa popolazione.

Precauzioni d'impiego

Non somministrare con iniezione endovenosa, 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.

La sincope può verificarsi come risposta psicogena all'iniezione con ago in seguito o prima di qualsiasi vaccinazione. Dovrebbero essere messe in atto procedure per prevenire cadute e lesioni e per gestire la sincope.

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.

Hexacima contiene fenilalanina, potassio e sodio

Hexacima contiene 85 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5-mL. La fenilalanina può essere dannosa per gli individui con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di smaltirla correttamente.

Hexacima contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Hexacima può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino coniugato polisaccaridico pneumococcico, vaccini contenenti morbillo, parotite, rosolia (MMR) e varicella, vaccini contro il rotavirus, un vaccino coniugato meningococcico C o un vaccino meningococcico coniugato gruppo A, C, W-135 e Y, poiché non è stata dimostrata alcuna interferenza clinicamente rilevante 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).

Per le interferenze con gli esami di laboratorio, vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente. Questo vaccino non è destinato alla somministrazione a donne in età fertile.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

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, prurito ed eritema al sito di iniezione.

È 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.

Tabella delle reazioni avverse

È 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)

All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza post marketing

| 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 | Eruzione cutanea |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Piressia (temperatura corporea $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) Irritabilità Dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione |
| | | Indurimento in sede di iniezione |
| | Non comune | Piressia (temperatura corporea $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) Nodulo in sede di iniezione |
| | Raro | Gonfiore esteso degli arti† |

* Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee.

† Vedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Gonfiore esteso degli arti: ampie reazioni in sede 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 in sede 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 dose.

Potenziali eventi avversi

Questi sono 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 pretermine (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie generali 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 severo. 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 UE/mL, allora la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione deve essere ≥8 UE/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 UE/mL, allora la concentrazione dopo la vaccinazione di richiamo deve essere ≥8 UE/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 dell'Hib (PRP) e della pertosse (PT e FHA) sono state valutate dopo 2 dosi in un sottogruppo di bambini 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 somministrate 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,
- 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).

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 ($\geq 0,01$ UI/mL) ($\geq 0,1$ UI/mL) | 98,2 75,3 | 97 64,4 | 100 57,2 |
| Anti-tetano ($\geq 0,01$ UI/mL) ($\geq 0,1$ UI/mL) | 100 89,5 | 100 82,8 | 100 80,8 |
| Anti-PT ^e (≥ 8 UE/mL) | 42,5 | 23,7 | 22,2 |
| Anti-FHA ^e (≥ 8 UE/mL) | 93,8 | 89,0 | 85,6 |
| Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) | 73,3 | 96,1 | 92,3 |
| Anti-Polio tipo 1 (diluizione $\geq 1/8$) | NA ^d | NA ^d | 99,5 |
| Anti-Polio tipo 2 (diluizione $\geq 1/8$) | NA ^d | NA ^d | 100 |
| Anti-Polio tipo 3 (diluizione $\geq 1/8$) | NA ^d | NA ^d | 100 |
| Anti-PRP ($\geq 0,15$ 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 UE/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 UE/mL

La persistenza delle risposte immunitarie contro la componente dell'epatite B di Hexacima è stata valutata nei neonati dopo aver ricevuto due differenti schedule vaccinali.

Per le schedule di vaccinazione primaria utilizzate nei neonati composte da 2 dosi somministrate a 3 e 5 mesi di età senza vaccinazione contro l'epatite B alla nascita, seguita da un richiamo per bambini a 11-12 mesi di età, il 53,8% dei bambini era sieroprotetto (anti-HBsAg ≥ 10 mUI/mL) a 6 anni di età e il 96,7% ha presentato una risposta anamnesticca dopo una dose addizionale con un vaccino contro l'epatite B.

Per una vaccinazione primaria composta da una dose di vaccino monovalente contro l'epatite B somministrata alla nascita seguita da una schedula a 3 dosi per neonati a 2, 4 e 6 mesi di età senza una dose di richiamo nella prima infanzia, il 49,3% dei bambini era sieroprotetto (anti-HBsAg ≥ 10 mUI /

mL) a 9 anni di età e il 92,8% ha presentato una risposta anamnesticca dopo una dose addizionale con un vaccino monovalente contro l'epatite B.

Questi dati supportano la memoria immunitaria persistente indotta nei bambini con Hexacima.

Risposte immunitarie a Hexacima nei neonati pretermine

La risposta immunitaria agli antigeni di Hexacima in neonati pretermine (105) (nati dopo un periodo di gestazione di 28 - 36 settimane), è stata valutata a seguito di una vaccinazione primaria effettuata con 3 dosi a 2, 3 e 4 mesi di età e una dose di richiamo a 13 mesi di età.

La coorte includeva 90 neonati nati da donne vaccinate con il vaccino dTpa durante la gravidanza e 15 neonati da donne che non avevano ricevuto la vaccinazione durante la gravidanza.

Un mese dopo la vaccinazione primaria, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,01$ UI / mL), tetano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); l'89,8% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e il 79,4% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,1$ UI / mL), tetano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 94,6% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e il 90,6% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib (≥ 1 μ g / mL).

Per quanto riguarda la pertosse, un mese dopo aver completato il ciclo di vaccinazione primaria, il 98,7% e il 100% dei bambini ha sviluppato gli anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA rispettivamente. Un mese dopo la dose di richiamo, il 98,8% dei bambini ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA.

Le concentrazioni di anticorpi anti-pertosse sono aumentate di 13 volte dopo la vaccinazione primaria e da 6 a 14 volte dopo la dose di richiamo.

Risposte immunitarie a Hexacima nei bambini nati da donne vaccinate con dTpa durante la gravidanza

L'immunogenicità agli antigeni di Hexacima è stata valutata nei neonati nati a termine (109) e nei neonati pretermine (90) da donne vaccinate con il vaccino dTpa durante la gravidanza (tra 24 e 36 settimane di gestazione), dopo il completamento della vaccinazione primaria effettuata con 3 dosi a 2, 3 e 4 mesi di età e una dose di richiamo a 13 mesi di età (neonati pretermine) o 15 mesi di età (neonati a termine).

Un mese dopo la vaccinazione primaria, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,01$ UI / mL), tetano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 97,3% dei bambini era sieroprotetto contro il poliovirus di tipo 2 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 94,6% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e l'88,0% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,1$ UI / mL), tetano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 93,9% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e il 94,0% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib (≥ 1 μ g / mL).

Per quanto riguarda la pertosse, un mese dopo aver completato il ciclo di vaccinazione primaria, il 99,4% e il 100% dei bambini ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA rispettivamente. Un mese dopo la dose di richiamo, il 99,4% dei bambini ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro entrambi gli antigeni PT e FHA. Le concentrazioni di anticorpi anti-pertosse sono aumentate da 5 a 9 volte dopo la vaccinazione primaria e da 8 a 19 volte dopo la dose di richiamo.

Risposte immunitarie a Hexacima nei neonati esposti all'HIV

Le risposte immunitarie agli antigeni Hexacima in 51 neonati esposti all'HIV (9 infetti e 42 non infetti), sono state valutate dopo un ciclo di vaccinazione primaria a 3 dosi a 6, 10 e 14 settimane di età e una dose di richiamo tra 15 e 18 mesi di età.

Un mese dopo la vaccinazione primaria tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,01$ UI / mL), tetano ($\geq 0,01$ UI / mL) poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione), epatite B (≥ 10 UI / mL) e più del 97,6% per le malattie invasive da Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i soggetti erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,1$ UI / mL), tetano ($\geq 0,1$ UI / mL), poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione), epatite B (≥ 10 UI / mL) e più del 96,6% per le malattie invasive da Hib (≥ 1 μ g / mL).

Per quanto riguarda la pertosse, un mese dopo la vaccinazione primaria, il 100% dei soggetti ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA. Un mese dopo la dose di richiamo il 100% dei soggetti ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro entrambi gli antigeni PT e FHA. I tassi di sieroconversione definiti come un aumento minimo di 4 volte rispetto al livello pre-vaccinazione (pre-dose 1) erano del 100% nel gruppo esposto all'HIV e infetto per anti-PT e anti-FHA e del 96,6% per anti-PT e 89,7 % per anti-FHA nel gruppo esposto all'HIV e non infetto.

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 severa 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 questo 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.

Sono state osservate modificazioni istologiche croniche infiammatorie nelle sedi 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

4 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. Al termine di questo periodo di tempo Hexacima deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per i professionisti del settore sanitario solo in caso di temporanea escursione termica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hexacima in siringhe preriempite

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) munita di pistone (alobutile) e un adattatore Luer Lock con cappuccio (alobutile + polipropilene).

Confezione da 1 o 10 siringhe preriempite senza ago(i).

Confezione da 1 o 10 siringhe preriempite con ago/i separato/i (acciaio inossidabile).

Confezione da 1 o 10 siringhe preriempite con ago/i separato/i (acciaio inossidabile) con protezione di sicurezza (policarbonato).

Hexacima in flaconcini

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

Confezione da 10 flaconcini.

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.

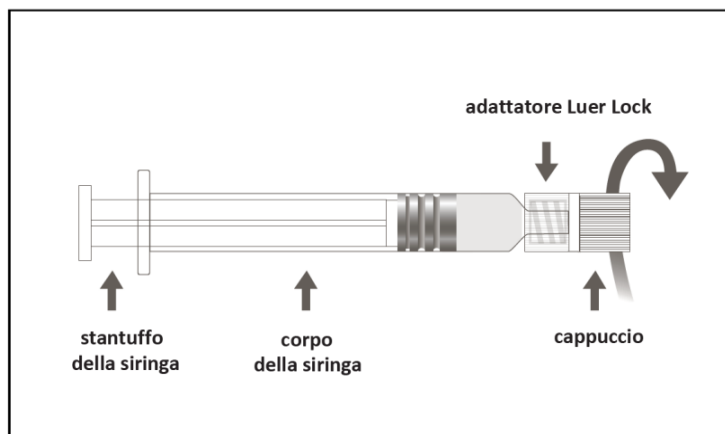
Preparazione per la somministrazione

La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

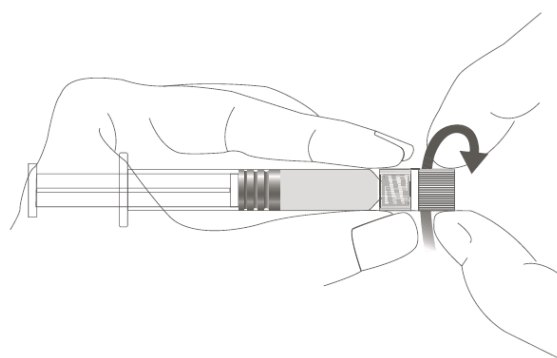
La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock

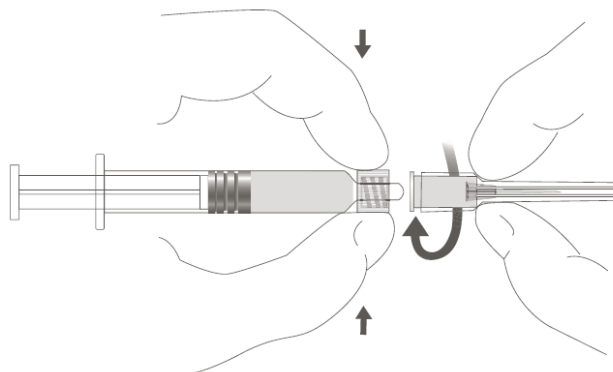
Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della punta ruotandolo.



Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.



Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock

Figura B: Ago di sicurezza (all'interno della custodia)

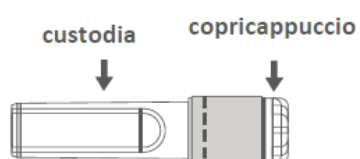
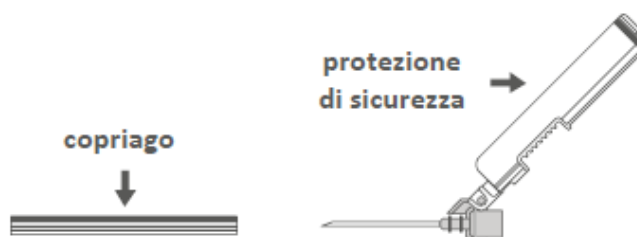
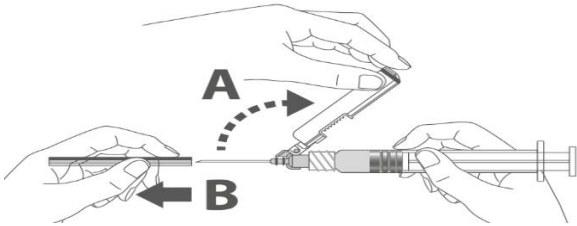
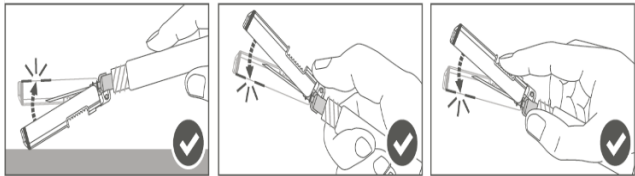
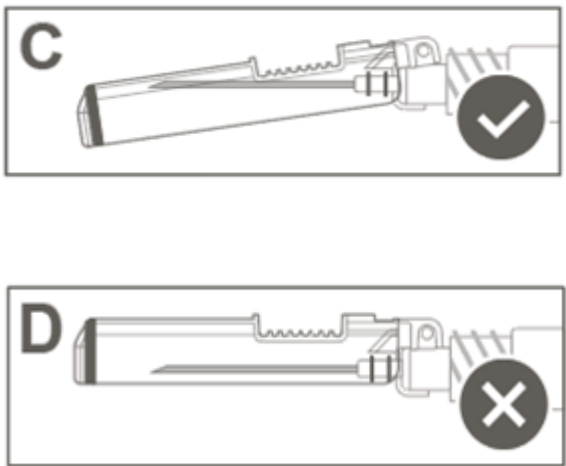


Figura C: Componenti dell'ago di sicurezza (predisposti per l'uso)



Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

| | |
|---|--|
| <p>Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago.</p> <p>Passaggio 4: A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato.</p> <p>B: Estrarre il copriago.</p> |  |
| <p>Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche illustrate di attivazione con una sola mano: superficie, pollice o dita.</p> <p>Nota: l'attivazione è verificata da un "click" acustico e/o tattile.</p> |  |
| <p>Passaggio 6: Ispezionare visivamente l'attivazione della protezione di sicurezza. La protezione di sicurezza deve essere completamente bloccata (attivata) come mostrato nell'Immagine C.</p> <p>Nota: quando è completamente bloccata (attivata) l'ago deve trovarsi ad angolo rispetto alla protezione di sicurezza.</p> <p>L'Immagine D indica che la protezione di sicurezza NON è completamente bloccata (non attivata).</p> |  |
| <p>Attenzione: Non tentare di sbloccare (disattivare) il dispositivo di sicurezza forzando l'ago fuori dalla protezione di sicurezza.</p> | |

Hexacima in flaconcini

Il flaconcino è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzato.

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.

Smaltimento

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 Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

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

Hexacima in flaconcini

EU/1/13/828/001

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

EU/1/13/828/008

EU/1/13/828/009

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 Winthrop Industrie
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Sanofi Health Argentina S.A
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville
BP 101, 27100 Val de Reuil
France

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

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville
BP 101, 27100 Val de Reuil
France

Sanofi Winthrop Industrie
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 (PSURs)**

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 per i 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 (30 Lf) |
| • Tossoide tetanico | ≥40 UI (10 Lf) |
| • Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> : | |
| Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa | 25/25 µg |
| • Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3 | 29/7/26 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

1 siringa preriempita (0,5 mL) con 1 ago di sicurezza

10 siringhe preriempite (0,5 mL) con 10 aghi di sicurezza

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Agitare prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansiona qui **inserire codice QR** o visita <https://hexacima.info.sanofi>

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.

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 Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, 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

EU/1/13/828/008

EU/1/13/828/009

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**

Etichetta - Siringa preriempita

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

Hexacima sospensione iniettabile
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Hexacima - astuccio per il flaconcino. Confezione da 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 (30 Lf) |
| • Tossoide tetanico | ≥40 UI (10 Lf) |
| • Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> : | |
| Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa | 25/25 µg |
| • Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3 | 29/7/26 UD |
| • Antigene di superficie dell'epatite B | 10 µg |
| • Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b | 12 µg |
| coniugato alla proteina del tetano | 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.

Scansiona qui  o visita <https://hexacima.info.sanofi>

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.

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 Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, 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 LEGGIBILI |
|--|

PC

SN

NN

**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
i.m.

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

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 Hexacima viene somministrato
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 microrganismi.
- 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 dalla vaccinazione 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.

Può verificarsi svenimento dopo o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con una precedente iniezione.

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 contro morbillo-parotite-rosolia, vaccini contro la varicella, vaccini contro rotavirus o vaccini meningococcici.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Hexacima sarà somministrato in siti separati di iniezione.

Hexacima contiene fenilalanina, potassio e sodio

Hexacima contiene 85 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5-mL. La fenilalanina può essere dannosa per gli individui con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di eliminarla correttamente.

Hexacima contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

3. Come Hexacima viene somministrato

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 sottocute.

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 il bambino non ha ricevuto un'iniezione programmata, è importante informare il medico o l'operatore sanitario, che deciderà quando somministrarla.

È 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
- eruzione cutanea
- 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
- febbre (temperatura pari a 38°C o superiore)
- irritabilità
- dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
- 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
 - febbre alta (temperatura pari a 39,6°C o superiore)
 - nodulo al sito di iniezione
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 bambino su 1 000) sono:
 - eruzione cutanea
 - 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 Barré), 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 (poliradiculoneurite), 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 neonati molto prematuri (nati alla 28a settimana di gestazione o prima) si possono verificare interruzioni della respirazione più lunghe 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 utilizzi 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 ^{2,4} (30 Lf) |
| Tossoide tetanico | non meno di 40 UI ^{3,4} (10 Lf) |
| Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> | |
| Tossoide pertossico | 25 microgrammi |
| Emoagglutinina filamentosa | 25 microgrammi |
| Poliovirus (inattivato) ⁵ | |
| Tipo 1 (Mahoney) | 29 unità di antigene D ⁶ |
| Tipo 2 (MEF-1) | 7 unità di antigene D ⁶ |
| Tipo 3 (Saukett) | 26 unità di antigene D ⁶ |
| Antigene di superficie dell'epatite B ⁷ | 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 Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$) e non meno di 30 UI come valore medio

³ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$)

⁴ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁵ Coltivato su cellule Vero

⁶ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto

⁷ 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.
Hexacima è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con 1 ago di sicurezza separato.

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 Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

Produttore

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

Sanofi Winthrop Industrie, Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville, BP 101, 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

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 54 54 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor ehf.

Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

sanofi-aventis zrt

Tel: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394 275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS

Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH

Tel: +43 (1) 80185-0

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel.: +40 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741


Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

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

Le ultime informazioni approvate su questo vaccino sono disponibili visitando il seguente URL: <https://hexacima.info.sanofi> o scansionando il codice QR con uno smartphone:


Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- 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.
- Non usi le siringhe preriempite se la confezione è danneggiata.

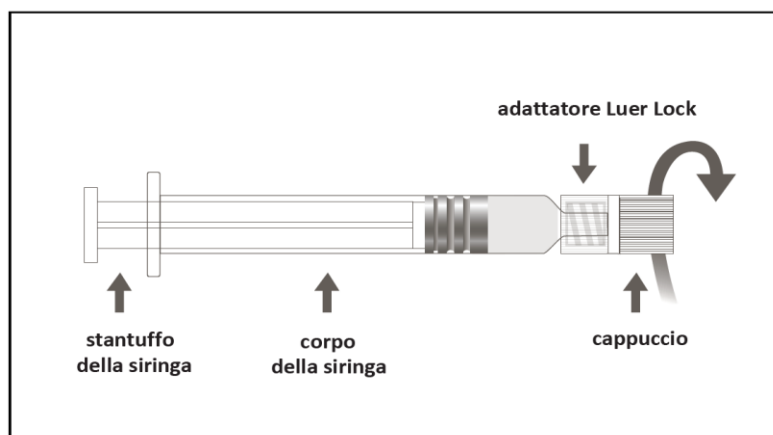
Preparazione per la somministrazione

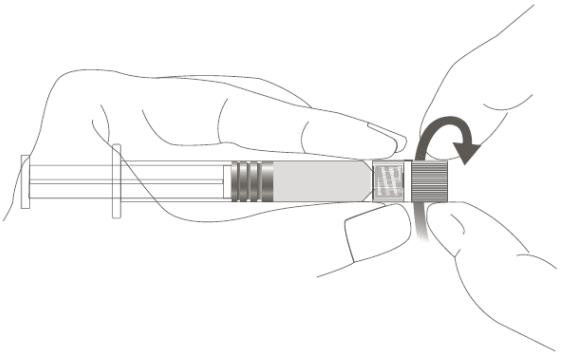
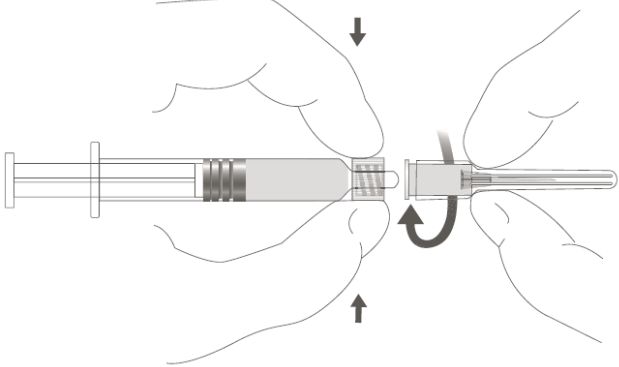
La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

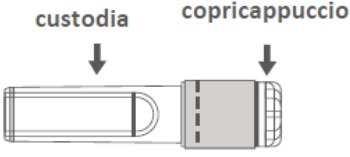
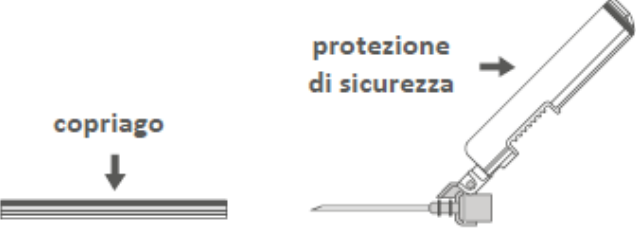
Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock

Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



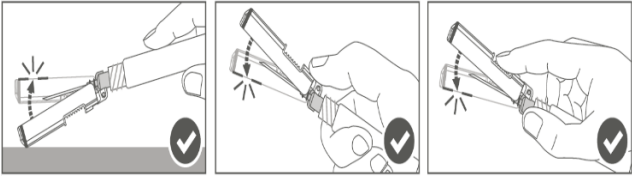
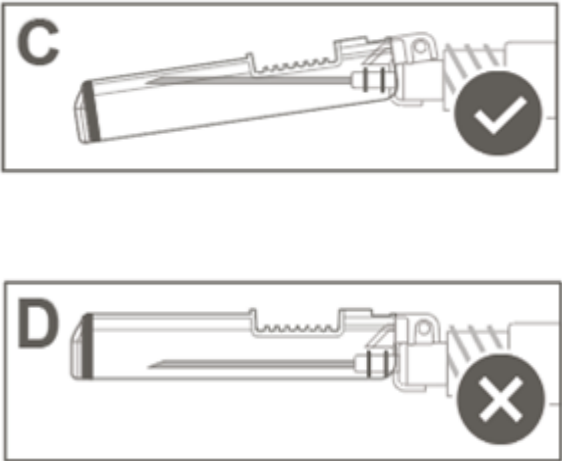
| | |
|--|--|
| <p>Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della punta ruotandolo.</p> |  |
| <p>Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.</p> |  |

Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock

| Figura B: Ago di sicurezza (all'interno della custodia) | Figura C: Componenti dell'ago di sicurezza (predisposti per l'uso) |
|---|--|
|  |  |

Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

| | |
|---|--|
| <p>Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago.</p> <p>Passaggio 4:</p> <p>A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato.</p> <p>B: Estrarre il copriago.</p> |  |
|---|--|

| | |
|---|---|
| <p>Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche illustrate di attivazione con una sola mano: superficie, pollice o dita.</p> <p>Nota: l'attivazione è verificata da un "click" acustico e/o tattile.</p> |  |
| <p>Passaggio 6: Ispezionare visivamente l'attivazione della protezione di sicurezza. La protezione di sicurezza deve essere completamente bloccata (attivata) come mostrato nell'Immagine C.</p> <p>Nota: quando è completamente bloccata (attivata) l'ago deve trovarsi ad angolo rispetto alla protezione di sicurezza.</p> <p>L'Immagine D indica che la protezione di sicurezza NON è completamente bloccata (non attivata).</p> |  |
| <p>Attenzione: Non tentare di sbloccare (disattivare) il dispositivo di sicurezza forzando l'ago fuori dalla protezione di sicurezza.</p> | |

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

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 Hexacima viene somministrato
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 microrganismi.
- 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 dalla vaccinazione 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.

Può verificarsi svenimento dopo o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con una precedente iniezione.

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 contro morbillo-parotite-rosolia, vaccini contro la varicella, vaccini contro rotavirus o vaccini meningococcici.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Hexacima sarà somministrato in siti separati di iniezione.

Hexacima contiene fenilalanina, potassio e sodio

Hexacima contiene 85 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5-mL. La fenilalanina può essere dannosa per gli individui con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di eliminarla correttamente.

Hexacima contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

3. Come Hexacima viene somministrato

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 sottocute.

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 il bambino non ha ricevuto un'iniezione programmata, è importante informare il medico o l'operatore sanitario, che deciderà quando somministrarla.

È 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 a 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
- eruzione cutanea
- 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
 - febbre (temperatura pari a 38°C o superiore)
 - irritabilità
 - dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione

- 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
 - febbre alta (temperatura pari a 39,6°C o superiore)
 - nodulo al sito di iniezione
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 bambino su 1 000) sono:
 - eruzione cutanea
 - 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 Barré), 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 neonati molto prematuri (nati alla 28a settimana di gestazione o prima) si possono verificare interruzioni della respirazione più lunghe 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 utilizzi 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 ^{2,4} (30 Lf) |
| Tossoide tetanico | non meno di 40 UI ^{3,4} (10 Lf) |
| Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> | |
| Tossoide pertossico | 25 microgrammi |
| Emoagglutinina filamentosa | 25 microgrammi |
| Poliovirus (inattivato) ⁵ | |
| Tipo 1 (Mahoney) | 29 unità di antigene D ⁶ |
| Tipo 2 (MEF-1) | 7 unità di antigene D ⁶ |
| Tipo 3 (Saukett) | 26 unità di antigene D ⁶ |
| Antigene di superficie dell'epatite B ⁷ | 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 Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$) e non meno di 30 UI come valore medio

³ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$)

⁴ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁵ Coltivato su cellule Vero

⁶ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto

⁷ 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 Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

Produttore

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

Sanofi Winthrop Industrie, Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville, BP 101, 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

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 54 54 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tel: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor ehf.

Tel: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tel: +32 2 710.54.00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt

Tel: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394 275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS

Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH

Tel: +43 (1) 80185-0

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

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

Altre fonti di informazione

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

Le ultime informazioni approvate su questo vaccino sono disponibili visitando il seguente URL:
<https://hexacima.info.sanofi> o scansionando il codice QR con uno smartphone:
inserire codice QR

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Il flaconcino è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzato.
- 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.
- Non usi i flaconcini se la confezione è danneggiata.

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