

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxelis sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino coniugato (adsorbito) antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare) (DTaP), anti-epatite B (rDNA) (HB), antipoliomielitico (inattivato (IPV)) ed anti-*Haemophilus* di tipo b (Hib).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

Tossoide difterico ¹	non meno di 20 UI ⁶
Tossoide tetanico ¹	non meno di 40 UI ⁶
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> ¹	
Tossoide pertossico (PT)	20 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	20 microgrammi
Pertactina (PRN)	3 microgrammi
Fimbrie di Tipo 2 e 3 (FIM)	5 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg) ^{2,3}	10 microgrammi
Poliovirus (Inattivato) ⁴	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unità di antigene D ⁵
Tipo 2 (MEF-1)	8 unità di antigene D ⁵
Tipo 3 (Saukett)	32 unità di antigene D ⁵
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (Poliribosilribitol Fosfato, PRP)	3 microgrammi
Coniugato alla proteina meningococcica ²	50 microgrammi

¹ adsorbito su alluminio fosfato (0,17 mg Al³⁺)

² adsorbito su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,15 mg Al³⁺)

³ prodotto in cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnologia del DNA ricombinante

⁴ prodotto in cellule Vero

⁵ o quantità equivalente di antigene determinata mediante idoneo metodo immunochimico

⁶ o attività equivalente determinata da una valutazione dell'immunogenicità.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniettabile).

Sospensione uniforme, torbida, da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vaxelis (DTaP-HB-IPV-Hib) è indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo nei lattanti e nei bambini a partire da 6 settimane di età, contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b.

Vaxelis deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria:

La vaccinazione primaria consiste in due o tre dosi, da somministrare con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra, e può essere effettuata a partire da 6 settimane di età, in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Laddove una dose di vaccino contro l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Vaxelis può essere utilizzato per dosi supplementari del vaccino contro l'epatite B a partire da 6 settimane di età. Nel caso sia necessaria una seconda dose di vaccino contro l'epatite B prima di questa età, si deve utilizzare un vaccino monovalente contro l'epatite B. Vaxelis può essere utilizzato per una schedula vaccinale di immunizzazione mista esavalente/pentavalente/esavalente combinata.

Vaccinazione di richiamo:

Dopo una vaccinazione primaria a 2 o a 3 dosi con Vaxelis, deve essere somministrata una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose dell'immunizzazione primaria. Vaxelis può essere utilizzato come dose di richiamo nei bambini che hanno ricevuto un altro vaccino esavalente per la vaccinazione primaria. Quando non è disponibile una dose di richiamo con un vaccino esavalente contenente DTaP (difterite, tetano e pertosse acellulare), deve essere somministrata una dose di vaccino contro l'Hib, come minimo.

Altra popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vaxelis nei lattanti di età inferiore a 6 settimane non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non sono disponibili dati in merito all'impiego del vaccino in bambini più grandi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Modo di somministrazione

Vaxelis deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intramuscolare (i.m.). I siti di iniezione raccomandati sono l'area antero-laterale della coscia (sito di preferenza nei lattanti al di sotto di un anno di età) o il muscolo deltoide dell'arto superiore.

Per le istruzioni sull'utilizzo di questo medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Storia di reazione anafilattica dopo una precedente somministrazione di Vaxelis o di un vaccino contenente gli stessi componenti o costituenti.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 oppure ai residui presenti in tracce (glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina, polimixina B e albumina sierica bovina).

Encefalopatia ad eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla vaccinazione precedente con un vaccino antipertossico. In tali circostanze, la vaccinazione contro la pertosse deve essere sospesa e il ciclo di vaccinazioni deve essere continuato con vaccini contro la difterite, il tetano, l'epatite B, la poliomielite e l'Hib.

Il vaccino antipertosse 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 non 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 medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Protezione

Vaxelis 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.

Vaxelis non protegge dalle infezioni epatiche causate da altri agenti, come l'epatite A, C ed E o da altri patogeni del fegato.

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

Vaxelis non protegge da patologie dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* diversi dal tipo b o da altri microrganismi responsabili di patologie invasive come la sepsi e la meningite, tra cui la *N. Meningitidis*.

Come con ogni vaccino, può non essere indotta una risposta immunitaria protettiva in tutti i soggetti vaccinati.

Prima dell'immunizzazione

La vaccinazione deve essere preceduta da un esame dell'anamnesi del paziente (con particolare riguardo alle vaccinazioni precedenti e alle possibili reazioni avverse).

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili trattamenti e supervisione medica appropriati in caso di rara reazione anafilattica successiva alla somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.3).

Come avviene con altri vaccini, la vaccinazione deve essere rinviata nel caso il bambino manifesti una malattia in fase acuta da moderata a severa, con o senza febbre. La presenza di una malattia minore e/o di febbre di grado lieve non costituisce una controindicazione.

Se uno qualsiasi dei seguenti eventi si è manifestato in seguito all'assunzione di un vaccino contro la pertosse, la decisione di somministrare ulteriori dosi di un vaccino contro la pertosse deve essere considerata con molta attenzione:

- Temperatura $\geq 40,5$ °C entro 48 ore non attribuibile ad altra causa identificabile;
- Collasso o stato simile a shock (episodio ipotonico-iporeattivo [*Hypotonic-hyporesponsive episode* HHE]) entro 48 ore dalla vaccinazione;
- Pianto persistente e inconsolabile di durata > 3 ore, che si verifica entro 48 ore dalla vaccinazione;
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

In certe circostanze, come nel caso di un'elevata incidenza della pertosse, i potenziali benefici possono superare i possibili rischi.

Qualora sia insorta la sindrome di Guillain-Barré entro sei mesi dalla somministrazione di un vaccino

contenente tossoide tetanico, la decisione di somministrare un vaccino contenente tossoide tetanico, compreso Vaxelis, deve basarsi su un'attenta considerazione dei potenziali benefici e dei 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 Vaxelis. I soggetti vaccinati con anamnesi di convulsioni febbrili devono essere attentamente monitorati in quanto queste possono verificarsi entro 2-3 giorni dalla vaccinazione.

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

Popolazioni speciali

Lattanti prematuri

Dati limitati riguardanti 111 lattanti nati prematuri inclusi in studi clinici indicano che Vaxelis può essere somministrato ai lattanti prematuri. La risposta immunitaria di questi lattanti nei confronti di Vaxelis è stata generalmente simile a quella della popolazione generale degli studi. Tuttavia, si può osservare una risposta immunitaria inferiore e non è noto il livello di protezione clinica.

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

Polimorfismo genetico

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

Bambini immunocompromessi

L'immunogenicità del vaccino può risultare ridotta in caso di trattamenti immunosoppressivi o di immunodeficienza. In queste circostanze, si raccomanda di rimandare la vaccinazione sino alla fine del trattamento o dello stato di immunodepressione. Tuttavia, la vaccinazione è raccomandata nei soggetti con immunodeficienza cronica, come ad esempio nei bambini con infezione sostenuta da HIV, anche se la risposta anticorpale può essere limitata.

Patologie del sangue

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.

Interferenze con esami di laboratorio

Dato che l'antigene polisaccaridico capsulare Hib viene escreto nelle urine, utilizzando test sensibili, si potrà osservare una falsa positività nelle urine per almeno 30 giorni dopo la vaccinazione. In questo periodo, si dovranno eseguire altri esami per confermare l'infezione da Hib.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaxelis può essere somministrato contemporaneamente a vaccini coniugati polisaccaridici antipneumococcici, vaccini contenenti rotavirus, vaccini per morbillo, parotite, rosolia e varicella, vaccini coniugati antimeningococco di gruppo B e di gruppo C.

Dati derivanti da uno studio clinico indicano che, quando Vaxelis è somministrato in concomitanza con il vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV13), il tasso dei casi di febbre è più alto dopo la dose di richiamo nel secondo anno di vita rispetto al tasso di casi di febbre dopo le dosi della

vaccinazione primaria. In quasi tutti i casi, la febbre è stata lieve o moderata ($< 39,5$ °C) e transitoria (durata ≤ 2 giorni) (vedere paragrafo 4.8).

La co-somministrazione di Vaxelis con altri vaccini iniettabili deve essere effettuata in siti di iniezione separati e, preferibilmente, in arti diversi.

Vaxelis non deve essere miscelato con altri vaccini o altri medicinali somministrabili per via parenterale.

La terapia immunosoppressiva può interferire con lo sviluppo della risposta immunitaria attesa (vedere paragrafo 4.4).

A causa di un aumento del rischio di febbre, dolorabilità nel sito di iniezione, cambiamenti nelle abitudini alimentari e irritabilità quando un diverso vaccino esavalente con un profilo di reattogenicità simile a Vaxelis viene somministrato contemporaneamente al vaccino antimeningococco di gruppo B, possono essere considerate vaccinazioni separate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Vaxelis è indicato nei lattanti e nei bambini; pertanto, non sono stati condotti studi per valutarne l'effetto sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Si prevede che il vaccino avrà effetti trascurabili o nessun effetto su tali capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riferite con maggiore frequenza dopo la somministrazione di Vaxelis sono state irritabilità, pianto, sonnolenza, reazioni in sede di iniezione (dolore, eritema, tumefazione), piressia (≥ 38 °C), appetito ridotto e vomito.

La sicurezza di Vaxelis nei bambini al di sopra di 15 mesi di età non è stata oggetto di studi clinici.

In uno studio clinico durante il quale Vaxelis è stato somministrato in concomitanza con il vaccino anti-pneumococcico coniugato Prevenar 13 (PCV13), entrambi i vaccini come dose di richiamo, è stata riportata febbre $\geq 38,0$ °C nel 52,5% dei bambini rispetto al 33,1% e al 40,7% dei bambini che hanno ricevuto i due vaccini durante il ciclo primario. Febbre $\geq 39,5$ °C è stata osservata nel 3,7% dei bambini (post-richiamo) e tra lo 0,2% e lo 0,8% dei bambini (post-primaria) che hanno ricevuto Vaxelis insieme a PCV13 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In quasi tutti i casi, la febbre è stata lieve o moderata ($< 39,5$ °C) e transitoria (durata ≤ 2 giorni) dopo le dosi primarie e le dosi di richiamo.

Tabella delle reazioni avverse

È stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione delle reazioni avverse:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Non comune	(da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
Raro	(da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
Molto raro	($< 1/10\ 000$)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza successiva all'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni Avverse
Infezioni e infestazioni	Non comune	Rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità*, reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
	Non comune	Appetito aumentato
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi del sonno inclusi insonnia, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Non comune	Ipotonia
	Non nota	Convulsioni con o senza febbre [†] , episodio ipotonico-iporeattivo (<i>hypotonic-hyporesponsive episode</i> , HHE) [†]
Patologie vascolari	Non comune	Pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito
	Comune	Diarrea
	Non comune	Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea, iperidrosi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Pianto, irritabilità
		Eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione
		Piressia
	Comune	Lividura in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione
	Non comune	Eruzione cutanea in sede di iniezione, calore in sede di iniezione, stanchezza
	Raro	Gonfiore esteso dell'arto vaccinato [§]

* Sulla base delle segnalazioni successive all'immissione in commercio.

[†] Sulla base delle segnalazioni successive all'immissione in commercio. Poiché questi eventi sono stati segnalati da una popolazione di dimensione non definita, generalmente non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con il vaccino. Vedere paragrafo 4.4.

[§] Frequenza stimata basata sulle segnalazioni post-marketing e non riportata in studi clinici con > 5 200 partecipanti.

Lattanti prematuri

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Immunogenicità dopo il ciclo primario e le dosi di richiamo

Le schedule di vaccinazione primaria utilizzate negli studi clinici erano: 2, 4 mesi di età senza vaccinazione contro epatite B alla nascita; 2, 3, 4 mesi di età senza vaccinazione contro l'epatite B alla nascita; e 2, 4, 6 mesi di età, con e senza vaccinazione contro l'epatite B alla nascita. La dose di richiamo negli studi clinici è stata somministrata a 11-12 mesi di età dopo un ciclo primario a 2 dosi, a 12 mesi di età dopo un ciclo primario a 3 dosi (2, 3, 4 mesi), e a 15 mesi di età dopo un ciclo primario a 3 dosi (2, 4, 6 mesi). I risultati ottenuti per ogni componente del vaccino sono riassunti nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

Tabella 2: Tassi di sieroprotezione/risposta al vaccino un mese dopo la vaccinazione primaria

Valori soglia degli anticorpi		Due dosi	Tre dosi	
		2, 4 mesi	2, 3, 4 mesi	2, 4, 6 mesi
		N = 319-609 %	N = 498-550 %	N = 2455-2696 %
Anti-difterico ($\geq 0,01$ UI/mL)		98,3	99,8	99,8
Anti-tetano ($\geq 0,01$ UI/mL)		100,0	100,0	100,0
Anti-PT (risposta al vaccino) ^a		98,1	99,4	98,9
Anti-FHA (risposta al vaccino) ^a		89,0	89,0	88,1
Anti-PRN (risposta al vaccino) ^a		80,3	86,7	84,0
Anti-FIM (risposta al vaccino) ^a		93,3	97,2	90,0
Anti-Polio tipo 1 (diluizione $\geq 1/8$)		93,8	100,0	100,0
Anti-Polio tipo 2 (diluizione $\geq 1/8$)		98,0	99,8	100,0
Anti-Polio tipo 3 (diluizione $\geq 1/8$)		92,9	100,0	100,0
Anti-HBsAg (≥ 10 mUI/mL)	Con vaccinazione antiepatite B alla nascita	/	/	99,8
	Senza vaccinazione anti epatite B alla nascita	98,1	97,8	97,8 ^b
Anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/mL)		96,6	98,4	98,1

^aRisposta al vaccino: se la concentrazione di anticorpi prima della dose 1 < limite inferiore di quantificazione (LLOQ), la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione è stata \geq LLOQ; se la concentrazione di anticorpi prima della dose 1 \geq LLOQ, la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione è stata \geq livelli prima della dose 1. LLOQ = 4 EU/mL per anti-PT, anti-PRN e anti-FIM; e LLOQ = 3 EU/mL per anti-FHA

^bN=89 soggetti di uno studio separato.

Tabella 3: Tassi di sieroprotezione/risposta al vaccino un mese dopo la vaccinazione di richiamo

Valori soglia degli anticorpi	Vaccinazione di richiamo a 11-12 mesi, dopo le dosi primarie a 2, 4 mesi	Vaccinazione di richiamo a -12 mesi dopo le dosi primarie a 2, 3, 4 mesi
	N = 377-591 %	N = 439-551 %
Anti-difterico ($\geq 0,01$ UI/mL)	98,6	99,8
Anti-tetano ($\geq 0,01$ UI/mL)	99,8	100,0
Anti-PT (risposta al vaccino) ^a	99,1	99,8
Anti-FHA (risposta al vaccino) ^a	97,4	97,2
Anti-PRN (risposta al vaccino) ^a	96,9	99,3

Anti-FIM (risposta al vaccino)^a		98,3	99,6
Anti-Polio tipo 1 (diluizione $\geq 1/8$)		99,3	99,8
Anti-Polio tipo 2 (diluizione $\geq 1/8$)		99,8	100,0
Anti-Polio tipo 3 (diluizione $\geq 1/8$)		99,5	100,0
Anti-HBsAg (≥ 10 mUI/mL)^b		98,1	99,6
Anti-PRP	($\geq 0,15$ μ g/mL)	99,6	99,5
	($\geq 1,0$ μ g/mL)	89,9	95,0
^a Risposta al vaccino: se la concentrazione di anticorpi prima della dose 1 < LLOQ, la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione di richiamo deve essere \geq LLOQ; se la concentrazione di anticorpi prima della dose 1 \geq LLOQ, la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione di richiamo deve essere \geq livelli prima della dose 1. LLOQ = 4 EU/mL per anti-PT, anti-PRN e anti-FIM; e LLOQ = 3 EU/mL per anti-FHA ^b Non hanno ricevuto il vaccino contro l'epatite B alla nascita.			

Per quanto riguarda PT e FIM, tassi di risposta simili e *geometric mean concentration* (GMC) più elevati sono stati osservati sia dopo il ciclo primario che dopo il richiamo rispetto al vaccino di controllo. Risposte immunitarie FHA, PRN, IPV1 (vaccino antipolio inattivato) e IPV3 più basse sono state osservate dopo l'impiego di una schedula primaria a 2 dosi (2, 4 mesi), anche se la rilevanza clinica di questi dati resta incerta. I tassi di risposta della pertosse erano simili a quelli riscontrati con il vaccino di controllo per tutti gli antigeni della pertosse dopo la dose di richiamo.

L'immunogenicità di Vaxelis somministrato ai bambini al di sopra dei 15 mesi di età non è stata oggetto di studi clinici.

In uno studio in aperto, Vaxelis è stato somministrato come dose di richiamo a 167 bambini sani di circa 11-13 mesi di età che avevano ricevuto in precedenza un ciclo primario a 2 dosi con Vaxelis (N=85) o con un altro vaccino esavalente con 2 componenti antipertosse (DTaP-HB-IPV-Hib; N=82) come parte della vaccinazione di *routine*. Una dose di richiamo di Vaxelis è stata ben tollerata e ha indotto un aumento delle risposte immunitarie umorali a tutti gli antigeni. A 30 giorni dalla dose di richiamo, almeno l'89% dei bambini aveva una risposta sierologica definita protettiva contro difterite, tetano, epatite B, poliomielite e malattia invasiva causata da *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Persistenza della risposta immunitaria

Memoria immunitaria dell'epatite B

La persistenza delle risposte immunitarie è stata valutata nei bambini fino a 8 anni, dopo la vaccinazione primaria con Vaxelis. Dopo aver ricevuto Vaxelis, le percentuali di questi bambini con anti-HBsAg ≥ 10 mUI/mL rispettivamente, a 2, 4 e 11-12 mesi o a 2, 3, 4 e 12 mesi di età, sono state:

- 65,8% (119 su 181) e 70,2% (134 su 191), rispettivamente, a 4 o 5 anni di età,
- 40,9% (38 su 93) e 49,1% (55 su 112), rispettivamente, a 8 o 9 anni di età.

Una dose di stimolazione (*challenge*) di vaccino contro l'epatite B è stata somministrata a bambini di 8 o 9 anni di età. Circa 1 mese dopo la dose di stimolazione (*challenge*), le percentuali con anti-HBsAg ≥ 10 mUI/mL erano rispettivamente del 100% (93 su 93) e del 99,1% (108 su 109). Questi dati dimostrano una risposta anamnesticca dopo una dose di stimolazione (*challenge*), indicando la persistenza della memoria immunitaria dell'epatite B nelle persone che avevano precedentemente ricevuto Vaxelis.

Persistenza degli anticorpi contro gli antigeni della pertosse

La persistenza degli anticorpi contro la pertosse è stata misurata nei bambini di 4 o 5 anni di età che avevano ricevuto Vaxelis a 2, 4 e 11-12 mesi di età. Le percentuali di questi bambini con gli anticorpi anti-pertosse \geq il limite inferiore di quantificazione sono state: anti-PT 58,4%, anti-FHA 80,9%, anti-PRN 66,1% e anti-FIM 94,4%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza 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 (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

I dati di stabilità indicano che il vaccino è stabile fino alla temperatura di 25 °C per 228 ore. Al termine di tale periodo, Vaxelis deve essere utilizzato oppure eliminato. Questi dati sono forniti come guida per gli operatori sanitari esclusivamente in caso di escursione termica temporanea.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (butile) e cappuccio protettivo (butile) senza ago - confezione da 1 o da 10.

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (butile) e cappuccio protettivo (butile) senza ago - confezione multipla costituita da 5 confezioni di 10 siringhe.

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (butile) e cappuccio protettivo (butile) con un ago separato - confezione da 1 o da 10.

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (butile) e cappuccio protettivo (butile) con due aghi separati - confezione da 1 o da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

Prima della somministrazione, agitare delicatamente la siringa preriempita al fine di ottenere una sospensione omogenea, biancastra, torbida.

La sospensione deve essere controllata visivamente, prima della somministrazione, per verificare la presenza di particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare la siringa preriempita.

L'ago deve essere applicato saldamente alla siringa preriempita, ruotandolo di un quarto di giro.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MCM Vaccine B.V.
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden
Paesi Bassi

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

EU/1/15/1079/001
EU/1/15/1079/002
EU/1/15/1079/003
EU/1/15/1079/004
EU/1/15/1079/005
EU/1/15/1079/006
EU/1/15/1079/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 febbraio 2016
Data del rinnovo più recente: 24 settembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
Stati Uniti d'America (USA)

Sanofi Pasteur SA
1541 Avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
Francia

Sanofi Pasteur Limited
1755 Steeles Avenue West Toronto
Ontario M2R 3T4
Canada

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MCM Vaccine B.V.
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxelis sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino coniugato (adsorbito) antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), anti-epatite B (rDNA), antipoliomielitico (inattivato) ed anti-Haemophilus di tipo b.

DTaP-HB-IPV-Hib

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

1 dose (0,5 mL):	
Tossoide Difterico ¹	≥ 20 UI
Tossoide Tetanico ¹	≥ 40 UI
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> ¹ (Tossoide Pertossico/Emoagglutinina Filamentosa/Fimbrie di tipo 2 e 3/Pertactina)	20/20/5/3 µg
Antigene di superficie dell'epatite B ²	10 µg
Poliovirus (inattivato) Tipi 1/2/3	40/8/32 UD
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b coniugato alla proteina meningococcica ²	3 µg 50 µg
¹ adsorbito su AlPO ₄	0,17 mg Al ³⁺
² adsorbito su AlHO ₉ PS ⁻³	0,15 mg Al ³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile

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
1 siringa preriempita (0,5 mL) con 2 aghi
10 siringhe preriempite (0,5 mL) con 10 aghi
10 siringhe preriempite (0,5 mL) con 20 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il vaccino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

MCM Vaccine B.V.
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden
Paesi Bassi

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

EU/1/15/1079/001
EU/1/15/1079/002
EU/1/15/1079/003
EU/1/15/1079/004
EU/1/15/1079/005
EU/1/15/1079/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per siringhe preriempite senza ago. Confezione da 10 (senza blue box). Confezione multipla.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxelis sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino coniugato (adsorbito) antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), anti-epatite B (rDNA), antipoliomielitico (inattivato) ed anti-Haemophilus di tipo b.

DTaP-HB-IPV-Hib

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

1 dose (0,5 mL):	
Tossoide Difterico ¹	≥ 20 UI
Tossoide Tetanico ¹	≥ 40 UI
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> ¹ (Tossoide Pertossico/Emoagglutinina Filamentosa/Fimbrie di tipo 2 e 3/Pertactina)	20/20/5/3 µg
Antigene di superficie dell'epatite B ²	10 µg
Poliovirus (inattivato) Tipi 1/2/3	40/8/32 UD
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b coniugato alla proteina meningococcica ²	3 µg 50 µg
¹ adsorbito su AlPO ₄	0,17 mg Al ³⁺
² adsorbito su AlHO ₉ PS ⁻³	0,15 mg Al ³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile

10 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

Confezione multipla, non vendibile separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il vaccino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

MCM Vaccine B.V.
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden
Paesi Bassi

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

EU/1/15/1079/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezione multipla contenente 5 confezioni da 10 siringhe preriempite senza ago.
Confezione multipla da 50 (con blue box).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxelis sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino coniugato (adsorbito) antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), anti-epatite B (rDNA), antipoliomielitico (inattivato) ed anti-Haemophilus di tipo b.

DTaP-HB-IPV-Hib

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

1 dose (0,5 mL):	
Tossoide Difterico ¹	≥ 20 UI
Tossoide Tetanico ¹	≥ 40 UI
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> ¹ (Tossoide Pertossico/Emoagglutinina Filamentosa/Fimbrie di tipo 2 e 3/Pertactina)	20/20/5/3 µg
Antigene di superficie dell'epatite B ²	10 µg
Poliovirus (inattivato) Tipi 1/2/3	40/8/32 UD
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b coniugato alla proteina meningococcica ²	3 µg 50 µg
¹ adsorbito su AlPO ₄	0,17 mg Al ³⁺
² adsorbito su AlHO ₉ PS ⁻³	0,15 mg Al ³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile

Confezione multipla: 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il vaccino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

MCM Vaccine B.V.
Robert Boyleweg 4
2333 CG Leiden
Paesi Bassi

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

EU/1/15/1079/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta – Siringa Preriempita

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

Vaxelis soluzione iniettabile
i.m.
DTaP-HB-IPV-Hib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

MCM Vaccine B.V.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Vaxelis sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), anti-epatite B (rDNA), antipoliomielitico (inattivato) ed anti-*Haemophilus* di tipo b.

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

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

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vaxelis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Vaxelis al suo bambino
3. Come viene somministrato Vaxelis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vaxelis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vaxelis e a cosa serve

Vaxelis è un vaccino che aiuta a proteggere il bambino dalla difterite, dal tetano, dalla pertosse, dall'epatite B, dalla poliomielite e dalle malattie gravi causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b. Vaxelis viene somministrato ai bambini a partire dall'età di sei settimane.

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

- Difterite: una malattia infettiva che di solito colpisce inizialmente la gola causando dolore e gonfiore che può portare al soffocamento. I batteri che causano la malattia producono anche una tossina (veleno) che può danneggiare il cuore, i reni e i nervi.
- Tetano (spesso descritto con la definizione "mandibola serrata"): solitamente è causato da batteri che penetrano in una ferita profonda. I batteri che causano la malattia producono una tossina (veleno) che causa contrazioni muscolari con conseguente difficoltà respiratoria e possibile soffocamento.
- Pertosse (spesso detta tosse canina): una malattia altamente contagiosa che colpisce le vie aeree. La pertosse provoca una tosse intensa che può portare a problemi di respirazione. La tosse è spesso caratterizzata da un tipico "sibilo". La tosse può durare per un mese o due, o anche più a lungo. Il batterio 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.
- Epatite B: è causata dal virus dell'epatite B. Essa 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.
- Poliomielite (spesso definita semplicemente polio): è dovuta a virus che colpiscono i nervi. Può portare alla paralisi o a debolezza muscolare, soprattutto degli arti inferiori. La paralisi dei muscoli che controllano la respirazione e la deglutizione può causare la morte.
- Infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (spesso dette semplicemente Hib): sono infezioni batteriche gravi responsabili di 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 con conseguenti difficoltà di deglutizione e respirazione e può anche colpire altre parti del corpo come il sangue, i polmoni, la pelle, le ossa e le articolazioni.

Informazioni importanti relative alla protezione assicurata

- Vaxelis contribuisce unicamente a prevenire le malattie che sono prodotte da batteri o virus bersaglio del vaccino. Vaxelis non protegge il bambino contro le malattie imputabili ad altri batteri o virus che possono causare sintomi simili.
- Il vaccino non contiene batteri o virus vivi e non può provocare le malattie infettive da cui protegge.
- Come accade con qualsiasi vaccino, Vaxelis può non proteggere il 100% dei bambini che ricevono il vaccino.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Vaxelis al suo bambino

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

Vaxelis non deve essere somministrato se il bambino:

- ha avuto disturbi respiratori o gonfiore del viso (reazione anafilattica) dopo la somministrazione di una precedente dose del vaccino;
- è allergico (ipersensibile)
 - al vaccino Vaxelis o a qualsiasi vaccino contenente difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib;
 - a uno qualsiasi dei componenti elencati nel paragrafo 6;
 - alla glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina, polimixina B (antibiotici) e albumina sierica bovina, poiché queste sostanze sono utilizzate durante il processo di produzione del vaccino;
- ha sofferto di una grave reazione che colpisce il cervello (encefalopatia) entro 7 giorni da una precedente dose di vaccino anti-pertosse (acellulare o a cellule intere);
- presenta un disturbo incontrollato o una malattia grave a carico del cervello e del sistema nervoso (disturbo neurologico incontrollato) oppure un'epilessia non controllata.

Avvertenze e precauzioni

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

- presenta malessere da moderato ad acuto, con o senza febbre (per es. mal di gola, tosse, raffreddore o influenza). Potrebbe essere necessario rinviare la vaccinazione con Vaxelis fino alla guarigione del bambino;
- ha avuto una qualsiasi delle seguenti manifestazioni dopo la somministrazione di un vaccino per la pertosse (tosse canina) perché, in tal caso, la decisione di somministrare dosi ulteriori di vaccino contenente pertosse dovrà essere considerata con molta attenzione:
 - febbre a 40,5 °C o superiore entro 48 ore non dovuta ad altra causa identificabile;
 - ipotonia (flaccidità), non reattività o perdita di conoscenza, entro 48 ore dalla vaccinazione;
 - pianto persistente e inconsolabile per più di 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 (perdita della sensibilità e paralisi temporanea) dopo aver ricevuto un vaccino contenente il tossoide tetanico (una forma inattivata della tossina tetanica). In tal caso, la decisione di somministrare Vaxelis deve essere valutata dal medico;
- sta ricevendo un trattamento (ad es. steroidi, chemioterapia o radioterapia) o presenta una malattia che sopprime o indebolisce la capacità dell'organismo di combattere le infezioni. Si raccomanda 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 Vaxelis, ma la protezione può non essere così efficace come nei bambini con sistema immunitario integro;
- soffre di una qualsiasi malattia non diagnosticata del cervello o di epilessia incontrollata. Il medico o l'infermiere valuterà il potenziale beneficio della vaccinazione, una volta stabilizzata

- la condizione;
- soffre di convulsioni durante un attacco febbrile o vi è una storia familiare di convulsioni in presenza di attacchi febbrili;
- ha problemi di sanguinamento prolungato in seguito a lievi tagli o facilità agli ematomi. Il medico le consiglierà se il bambino può ricevere Vaxelis;
- è nato molto prematuro (entro le 28 settimane di gestazione). Questi lattanti possono presentare intervalli di tempo più lunghi del normale tra un respiro e l'altro per 2 o 3 giorni dopo la vaccinazione.

Altri medicinali o vaccini e Vaxelis

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

Vaxelis può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini come i vaccini pneumococcici, vaccini anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella, vaccini anti-rotavirus o vaccini contro il meningococco di tipo B o di tipo C.

Il medico o l'infermiere somministrerà queste iniezioni in siti diversi e userà siringhe e aghi differenti per ogni iniezione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si prevede che Vaxelis non altererà o altererà in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Vaxelis contiene sodio

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

3. Come viene somministrato Vaxelis

Vaxelis sarà somministrato al bambino da un medico o da un infermiere dotato di esperienza per quanto concerne l'uso dei vaccini e preparato a far fronte a qualsiasi reazione allergica grave non comune a seguito dell'iniezione (vedere paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati).

Il medico o l'infermiere inietterà Vaxelis nella coscia del bambino (per i lattanti a partire da 6 settimane di età) o nel braccio (per i bambini con più di un anno di età).

La dose raccomandata è la seguente:

Primo ciclo di vaccinazione (vaccinazione primaria)

Il bambino riceverà due o tre iniezioni a distanza di almeno un mese l'una dall'altra. Il medico o l'infermiere le diranno quando il bambino dovrà ritornare per la vaccinazione successiva in accordo al programma vaccinale locale.

Iniezione successiva (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 deve essere somministrata questa dose.

Se il bambino non ha ricevuto una dose di Vaxelis

Se non viene fatta un'iniezione programmata al bambino, è importante informare il medico o l'infermiere, che deciderà quando somministrare la dose mancante.

È importante seguire le istruzioni del medico o dell'infermiere affinché il bambino completi l'intero ciclo di vaccinazioni. In caso contrario, potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Reazioni allergiche gravi

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

- respirazione difficoltosa
- lingua o labbra bluastre
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso o della gola
- bassa pressione del sangue che provoca capogiro o collasso.

Quando questi segni o sintomi si manifestano, essi insorgono di solito subito dopo l'iniezione quando il bambino si trova ancora in ospedale o nell'ambulatorio del medico.

Le reazioni allergiche gravi sono molto rare (possono interessare fino a 1 bambino su 10 000) e possono manifestarsi dopo la somministrazione di un qualsiasi vaccino.

Altri effetti indesiderati

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

- Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 bambino su 10):
 - appetito ridotto
 - irritabilità
 - pianto
 - vomito
 - sonnolenza o torpore
 - febbre (temperatura pari a 38 °C o superiore)
 - dolore, arrossamento, gonfiore in sede di iniezione
- Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 bambino su 10):
 - diarrea
 - indurimento, nodulo in sede di iniezione
 - livido in sede di iniezione
- Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 bambino su 100):
 - eruzione cutanea
 - calore, eruzione cutanea in sede di iniezione
 - appetito aumentato
 - dolore di stomaco
 - sudorazione eccessiva
 - tosse
 - congestione nasale e naso che cola
 - pallore
 - disturbi del sonno, inclusa l'incapacità di dormire a sufficienza
 - irrequietezza
 - gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
 - senso di stanchezza
 - flaccidità
- Effetti indesiderati rari (possono manifestarsi fino a 1 bambino su 1 000):
 - reazione allergica, reazione allergica grave (reazione anafilattica)
 - gonfiore esteso dell'arto vaccinato

- Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
 - crisi (convulsioni) con o senza febbre
 - flaccidità e non reattività o perdita di coscienza e/o pallore o colorazione bluastra della pelle

Altri effetti indesiderati non inclusi nel suddetto elenco sono stati segnalati con altri vaccini contenenti difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib:

- episodi tipo stato di shock o pallore, flaccidità o non reattività

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'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vaxelis

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

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il vaccino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi 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.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vaxelis

Principi attivi per ogni dose (0,5 mL):

Tossoide Difterico ¹	non meno di 20 UI ⁶
Tossoide Tetanico ¹	non meno di 40 UI ⁶
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> ¹	
Tossoide Pertossico (PT)	20 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	20 microgrammi
Pertactina (PRN)	3 microgrammi
Fimbrie di Tipo 2 e 3 (FIM)	5 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B ^{2,3}	10 microgrammi
Poliovirus (Inattivato) ⁴	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unità di antigene D ⁵
Tipo 2 (MEF-1)	8 unità di antigene D ⁵
Tipo 3 (Saukett)	32 unità di antigene D ⁵
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (Poliribosilribitol Fosfato)	3 microgrammi
Coniugato alla proteina meningococcica ²	50 microgrammi

¹ adsorbito su alluminio fosfato (0,17 mg Al³⁺)

² adsorbito su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,15 mg Al³⁺)

³ prodotto in cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnologia del DNA ricombinante

⁴ prodotto in cellule Vero

⁵ o quantità equivalente di antigene determinata mediante idoneo metodo immunochimico

⁶ o attività equivalente determinata da una valutazione dell'immunogenicità.

Alluminio fosfato e alluminio idrossifosfato solfato amorfo sono contenuti nel vaccino come adiuvanti. Gli adiuvanti sono contenuti nel vaccino al fine di migliorare la risposta immunitaria.

Gli altri componenti sono:
sodio fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina, polimixina B e albumina sierica bovina.

Descrizione dell'aspetto di Vaxelis e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta normalmente sotto forma di sospensione uniforme, torbida, da bianca a biancastra, che può formare depositi durante la conservazione.

Vaxelis viene fornito come sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaxelis è disponibile in confezioni da 1 o da 10 siringhe preriempite senza ago, con 1 ago separato o con 2 aghi separati.

La confezione multipla comprende 5 confezioni da 10 siringhe preriempite senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

MCM Vaccine B.V., Robert Boyleweg 4, 2333 CG Leiden, Paesi Bassi

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sanofi
Tel: +44 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese AAAA}.

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Agitare delicatamente la siringa preriempita in modo tale da ottenere una sospensione omogenea, biancastra, torbida.

La sospensione deve essere controllata visivamente, prima della somministrazione, per verificare la presenza di particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare la siringa preriempita.

L'ago deve essere applicato saldamente alla siringa preriempita, ruotandolo di un quarto di giro.

Vaxelis deve essere somministrato esclusivamente per via intramuscolare.

I siti di iniezione raccomandati sono l'area antero-laterale della coscia o la regione deltoidea dell'arto superiore se vi è un'adeguata massa muscolare. L'area antero-laterale della coscia è il sito di preferenza per i lattanti con meno di un anno di età.