ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tritanrix HepB, sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) difterico (D), tetanico (T), pertossico (cellula intera) (Pw) ed epatite B (rDNA) (HBV).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Tossoide difterico[1]	non meno di 30 UI
Tossoide tetanico[1]	non meno di 60 UI
Bordetella pertussis (inattivato)[2]	non meno di 4 UI
Antigene di superficie dell'epatite B[2, 3]	10 microgrammi

[1]	Adsorbito su alluminio idrossido idrato	0,26 milligrammi Al^{3+}
[2]	Adsorbito su alluminio fosfato	0,37 milligrammi Al^{3+}
[3]	Prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia del DNA ricombinante	

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tritanrix HepB è indicato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse ed epatite B (HBV) in bambini a partire dalle 6 settimane di età (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 0,5 ml.

Vaccinazione primaria:

La schedula di vaccinazione primaria consiste di tre dosi entro i primi sei mesi di vita.
Dove il vaccino anti-HBV non viene somministrato alla nascita, il vaccino combinato può essere somministrato a partire dalla ottava settimana di età. Dove esiste una alta endemicità di HBV, la prassi di somministrare il vaccino anti-HBV alla nascita deve essere continuata. In queste circostanze, la vaccinazione con il vaccino combinato dovrà iniziare a partire dalla sesta settimana di età.

Le tre dosi di vaccino devono essere somministrate ad intervalli di almeno 4 settimane.

Quando Tritanrix HepB viene somministrato secondo la schedula a 6-10-14 settimane, si raccomanda di somministrare una dose di vaccino anti-HBV alla nascita, per migliorare la protezione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Nel caso di bambini nati da madri portatrici di HBV, le misure profilattiche per l'epatite B non devono essere modificate. Può essere presa in considerazione la possibilità di vaccinazione separata con il solo vaccino anti-HBV e con quello DTPw, e prevedere anche la somministrazione di HBIg alla nascita.

Vaccinazione di richiamo:

Una dose di richiamo di Tritanrix HepB porterà ad un aumento di reattogenicità come previsto per una dose di richiamo nel secondo anno di vita. Di conseguenza le vaccinazioni di richiamo devono seguire le raccomandazioni locali.

Si raccomanda la somministrazione di una dose di richiamo del vaccino trivalente DTP prima del compimento del secondo anno di età. Anche una dose di richiamo del vaccino antiepatite B potrebbe essere somministrata dopo il primo anno di età, per ottenere una protezione a lungo termine anti-HBV. Tuttavia la necessità di tale dose di richiamo non è generalmente riconosciuta.

Modo di somministrazione

Tritanrix HepB deve essere somministrato tramite iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia.

Si raccomanda la somministrazione del vaccino per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o con alterazioni della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

La somministrazione di Tritanrix HepB deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

Tritanrix HepB è controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia di eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con vaccino antipertosse. In queste circostanze il ciclo di vaccinazione deve essere continuato con i vaccini DT e HBV.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere preceduta da rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di reazioni avverse) e da visita medica.

Come con tutti i vaccini iniettabili, deve essere sempre prontamente disponibile un appropriato trattamento medico nel caso si manifestino reazioni anafilattiche successive alla somministrazione del vaccino. Per questo motivo, la persona vaccinata deve rimanere sotto controllo medico per 30 minuti dopo la vaccinazione.

Se qualcuno dei seguenti effetti si verifica in relazione temporale alla somministrazione di Tritanrix HepB, la opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere considerata accuratamente:

- Temperatura ≥ 40,0 °C entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili;
- Collasso o stato simile a shock (episodi ipotonici-iporesponsivi) entro 48 ore;
- Pianto persistente, della durata ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore;
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni.

Possono esservi circostanze, come ad esempio un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Come per qualsiasi vaccinazione, devono essere accuratamente valutati il rischio-beneficio dell'immunizzazione con Tritanrix HepB o la posticipazione della vaccinazione in un neonato o in un bambino affetto da un grave disturbo neurologico di nuova insorgenza o in stato di progressione.

Una storia familiare di convulsioni febbrili, di convulsioni, di SIDS (Morte Improvvisa del Lattante) e una storia familiare di una reazione avversa conseguente alla vaccinazione con Tritanrix HepB non costituisce controindicazione.

L'infezione HIV non è considerata controindicazione per la vaccinazione difterica, tetanica, pertossica e antiepatite B. La risposta immunologica attesa non può essere ottenuta dalla vaccinazione di pazienti le cui difese immunitarie siano soppresse, ad esempio pazienti in terapia immunosoppressiva.

Tritanrix HepB va somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

TRITANRIX HepB NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA IN NESSUNA CIRCOSTANZA

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poichè il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nella vaccinazione pediatrica è prassi corrente somministrare differenti vaccini durante la stessa seduta, iniettando i vaccini in siti diversi.

Tritanrix HepB può essere somministrato contemporaneamente in siti separati o in qualsiasi relazione temporale con altri vaccini pediatrici, compatibilmente con lo schema di vaccinazione.

In studi clinici Tritanrix HepBè stato somministrato simultaneamente con il vaccino anti-poliomielite per via orale (OPV) e il vaccino anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). In questi studi non è stata studiata la risposta immunitaria al vaccino anti-poliomielite orale, tuttavia l'esperienza precedente con la somministrazione simultanea di DTP, OPV e HBV non ha evidenziato alcuna interferenza. In alcuni studi clinici Tritanrix HepB è stato usato per ricostituire il vaccino Hib (Hiberix); non è stata osservata interferenza nella risposta immunitaria a nessuno degli antigeni se confrontata con la risposta riscontrata dopo la somministrazione dei vaccini in siti separati (vedere paragrafo 6.2).

In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Gravidanza e allattamento

Poiché Tritanrix HepB non è destinato agli adulti, non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino quando usato in gravidanza o allattamento.

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

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

- Sperimentazioni cliniche:

Negli studi clinici, gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati reazioni al sito d'iniezione, inclusi rossore, gonfiore e dolore.

Le reazioni generali che possono verificarsi in associazione temporale con la vaccinazione con Tritanrix HepB sono elencate di seguito.

Le frequenze sono state riportate come sege:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso:
molto comune: sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
comune: bronchite
non comune: disordini respiratori

Patologie gastrointestinali:
molto comune: problemi di alimentazione
comune: sintomi gastrointestinali quali vomito e diarrea

Infezioni e infestazioni:
comune: otite media, faringite
non comune: polmonite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
molto comune: febbre, gonfiore, dolore e rossore

Disturbi del sistema immunitario:
molto raro: reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche ed anafilattoidi e sintomatologia simile a malattia da siero

Disturbi psichiatrici:
molto comune: pianto insolito, irritabilità

Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio prospettico comparativo, in cui è stata paragonata la somministrazione del vaccino combinato DTPw-HBV con la somministrazione contemporanea ma separata del vaccino DTPw e del vaccino HBV, una più alta incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore e febbre è stata osservata nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino combinato. Le incidenze osservate sono riportate nella tabella seguente:

		Gruppo 1 DTPw HBV (combinato)	**Gruppo 2 DTPw (separati)**	**HBV**
N° di schede rilevamento sintomi		175	177	177
Sintomi locali (%)				
Dolore	Totale	32,0	15,3	2,8
	Grave (*)	0,0	0,0	0,0
Arrossamento	Totale	38,9	27,1	5,1
	> 2cm	9,1	3,4	0,6
Gonfiore	Totale	30,9	21,5	4,5
	> 2cm	10,9	3,4	0,6
Sintomi generali (%)				
Febbre ≥ 38°C		53,1	35,0	
Febbre > 39,5° C		1,1	0,0	

* Riportato dai genitori come sintomo che pregiudica l'attività giornaliera del bambino.

In entrambi i gruppi vaccinati la maggior parte degli effetti sono stati di breve durata.

- Studi di sorveglianza post-marketing:

  Patologie del sistema nervoso:
  Collasso o stato simile a shock (episodi ipotonici/iporesponsivi).

  Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
  Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

- Esperienze con vaccino per l'epatite B:

  Patologie del sistema emolinfopoietico:
  Trombocitopenia

  Patologie del sistema nervoso:
  Convulsioni

Questo medicinale contiene tiomersale (un composto organomercuriale) come conservante e pertanto è possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (vedere paragrafo 4.3).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini virali e batterici combinati, ATC J07CA05.

Tritanrix HepB contiene tossoide difterico (D), tossoide tetanico (T), batteri inattivati della pertosse (Pw) e antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B (HBV), adsorbito su sali di alluminio.

I tossoidi D e T sono preparati a partire da tossine provenienti da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* inattivate con formalina attraverso una particolare tecnologia. La componente pertossica a cellula intera (Pw) è ottenuta per inattivazione tramite calore di una coltura di batteri *Bordetella pertussis* in fase 1.

L'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è prodotto mediante tecniche di ingegneria genetica, da colture di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), contenenti il gene codificante il principale antigene di superficie dell'HBV. L'HBsAg proveniente dalle cellule di lievito viene purificato attraverso numerosi passaggi chimico-fisici. L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche del diametro medio di 20 nm contenenti polipeptide HBsAg non glicosilato e una matrice lipidica consistente principalmente di fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle evidenziano le proprietà caratteristiche di HBsAg naturale.

Quattro differenti schemi sono stati esaminati (6-10-14 settimane, 2-4-6 mesi; 3-4-5 mesi e 3-4½-6 mesi) in conformità alle pratiche di vaccinazione di routine in diversi paesi, con tre dosi somministrate entro i primi sei mesi di vita.

Per ciascun componente del vaccino, sono state documentate un mese dopo il completamento dello schema di vaccinazione primaria le seguenti risposte immunitarie:

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali ≥ cut-off del saggio un mese dopo la vaccinazione primaria con Tritanrix HepB

Anticorpi (cut-off)	**6-10-14 settimane**	**2-4-6 mesi; 3-4-5 mesi and 3-4½-6 mesi**
	%	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml) †	93,1	99,7
Anti-tetano (0,1 UI/ml) †	100	100
Anti-*B. Pertussis* (risposta vaccinale) ††	97,2	97,7
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	97,7*	99,2

* in un sottogruppo di bambini ai quali non è stato somministrato il vaccino anti-epatite B alla nascita, l'89,9% dei soggetti aveva i titoli anti-HBs ≥ 10 mUI/ml
† cut-off accettato come indicativo della protezione
†† risposta vaccinale: % di soggetti considerati *responders* all'antigene della *Bordetella pertussis*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per i vaccini non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche.

Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non rivelano particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tiomersale
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma butile) – confezione da 1 dose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tritanrix-HepB può essere miscelato con il vaccino liofilizzato Hib (Hiberix).

Durante la conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere agitato bene per ottenere una sospensione omogenea torbida bianca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

EU/1/96/014/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 19 Luglio 1996.
Data di ultimo rinnovo: 19 Luglio 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tritanrix HepB, sospensione iniettabile, multidose.
Vaccino (adsorbito) difterico (D), tetanico (T), pertossico (cellula intera) (Pw) ed epatite B (rDNA) (HBV).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Tossoide difterico[1]	non meno di 30 UI
Tossoide tetanico[1]	non meno di 60 UI
Bordetella pertussis (inattivato)[2]	non meno di 4 UI
Antigene di superficie dell'epatite B[2,3]	10 microgrammi

[1]	Adsorbito su alluminio idrossido idrato	0,26 milligrammi Al^{3+}
[2]	Adsorbito su alluminio fosfato	0,37 milligrammi Al^{3+}
[3]	Prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia del DNA ricombinante	

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero di dosi in ciascun flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tritanrix HepB è indicato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse ed epatite B (HBV) in neonati a partire dalle 6 settimane di età (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 0,5 ml.

Vaccinazione primaria:

La schedula di vaccinazione primaria consiste di tre dosi entro i primi sei mesi di vita.
Dove il vaccino anti-HBV non viene somministrato alla nascita, il vaccino combinato può essere somministrato a partire dalla ottava settimana di età. Dove esiste una alta endemicità di HBV, la prassi di somministrare il vaccino anti-HBV alla nascita deve essere continuata. In queste circostanze, la vaccinazione con il vaccino combinato dovrà iniziare a partire dalla sesta settimana di età.

Le tre dosi di vaccino devono essere somministrate ad intervalli di almeno 4 settimane.

Quando Tritanrix HepB viene somministrato secondo la schedula a 6-10-14 settimane, si raccomanda di somministrare una dose di vaccino anti-HBV alla nascita, per migliorare la protezione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Nel caso di bambini nati da madri portatrici di HBV, le misure profilattiche per l'epatite B non devono essere modificate. Può essere presa in considerazione la possibilità di vaccinazione separata con il solo vaccino anti-HBV e con quello DTPw, e prevedere anche la somministrazione di HBIg alla nascita.

Vaccinazione di richiamo:

Una dose di richiamo di Tritanrix HepB porterà ad un aumento di reattogenicità come previsto per una dose di richiamo nel secondo anno di vita. Di conseguenza le vaccinazioni di richiamo devono seguire le raccomandazioni locali.

Si raccomanda la somministrazione di una dose di richiamo del vaccino trivalente DTP prima del compimento del secondo anno di età. Anche una dose di richiamo del vaccino antiepatite B potrebbe essere somministrata dopo il primo anno di età, per ottenere una protezione a lungo termine anti-HBV. Tuttavia la necessità di tale dose di richiamo non è generalmente riconosciuta.

Modo di somministrazione

Tritanrix HepB deve essere somministrato tramite iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia.

Si raccomanda la somministrazione del vaccino per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o con alterazioni della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

La somministrazione di Tritanrix-HepB deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

Tritanrix HepB è controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia di eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con vaccino antipertosse. In queste circostanze il ciclo di vaccinazione deve essere continuato con i vaccini DT e HBV.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere preceduta da rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di reazioni avverse) e da visita medica.

Come con tutti i vaccini iniettabili, deve essere sempre prontamente disponibile un appropriato trattamento medico nel caso si manifestino reazioni anafilattiche successive alla somministrazione del vaccino. Per questo motivo, la persona vaccinata deve rimanere sotto controllo medico per 30 minuti dopo la vaccinazione.

Se qualcuno dei seguenti effetti si verifica in relazione temporale alla somministrazione di Tritanrix HepB, la opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere considerata accuratamente:

- Temperatura ≥ 40,0 °C entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili;
- Collasso o stato simile a shock (episodi ipotonici-iporesponsivi) entro 48 ore;
- Pianto persistente, della durata ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore;
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni.

Possono esservi circostanze, come ad esempio un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Come per qualsiasi vaccinazione, devono essere accuratamente valutati il rischio-beneficio dell'immunizzazione con Tritanrix HepB o la posticipazione della vaccinazione in un neonato o in un bambino affetto da un grave disturbo neurologico di nuova insorgenza o in stato di progressione.

Una storia familiare di convulsioni febbrili, di convulsioni, di SIDS (Morte Improvvisa del Lattante) e una storia familiare di una reazione avversa conseguente alla vaccinazione con Tritanrix HepB non costituisce controindicazione.

L'infezione HIV non è considerata controindicazione per la vaccinazione difterica, tetanica, pertossica e antiepatite B. La risposta immunologica attesa non può essere ottenuta dalla vaccinazione di pazienti le cui difese immunitarie siano soppresse, ad esempio pazienti in terapia immunosoppressiva.

Tritanrix HepB va somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

TRITANRIX HepB NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA IN NESSUNA CIRCOSTANZA

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poichè il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nella vaccinazione pediatrica è prassi corrente somministrare differenti vaccini durante la stessa seduta, iniettando i vaccini in siti diversi.

Tritanrix HepB può essere somministrato contemporaneamente in siti separati o in qualsiasi relazione temporale con altri vaccini pediatrici, compatibilmente con lo schema di vaccinazione.

In studi clinici Tritanrix HepB è stato somministrato simultaneamente con il vaccino anti-poliomielite per via orale (OPV) e il vaccino anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib). In questi studi non è stata studiata la risposta immunitaria al vaccino anti-poliomielite orale, tuttavia l'esperienza precedente con la somministrazione simultanea di DTP, OPV e HBV non ha evidenziato alcuna interferenza. In alcuni studi clinici Tritanrix HepB è stato usato per ricostituire il vaccino Hib (Hiberix); non è stata osservata interferenza nella risposta immunitaria a nessuno degli antigeni se confrontata con la risposta riscontrata dopo la somministrazione dei vaccini in siti separati (vedi paragrafo 6.2).

In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Gravidanza e allattamento

Poiché Tritanrix HepB non è destinato agli adulti, non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino quando usato in gravidanza o allattamento.

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

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

- Sperimentazioni cliniche:

Negli studi clinici, gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati reazioni al sito d'iniezione, inclusi rossore, gonfiore e dolore.

Le reazioni generali che possono verificarsi in associazione temporale con la vaccinazione con Tritanrix HepB sono elencate di seguito.

Le frequenze sono state riportate come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso:
molto comune: sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche:
comune: bronchite
non comune: disordini respiratori

Patologie gastrointestinali:
molto comune: problemi di alimentazione
comune: sintomi gastrointestinali quali vomito e diarrea

Infezioni e infestazioni:
comune: otite media, faringite
non comune: polmonite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
molto comune: febbre, gonfiore, dolore e rossore

Disturbi del sistema immunitario:
molto raro: reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche ed anafilattoidi e sintomatologia simile a malattia da siero

Disturbi psichiatrici:
molto comune: pianto insolito, irritabilità

Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio prospettico comparativo, in cui è stata paragonata la somministrazione del vaccino combinato DTPw HBV con la somministrazione contemporanea ma separata del vaccino DTPw e del vaccino HBV, una più alta incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore e febbre è stata osservata nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino combinato. Le incidenze osservate sono riportate nella tabella seguente:

		Gruppo 1 DTPw HBV (combinato)	**Gruppo 2 DTPw (separati)**	**HBV**
N° di schede rilevamento sintomi		175	177	177
Sintomi locali (%)				
Dolore	Totale	32,0	15,3	2,8
	Grave (*)	0,0	0,0	0,0
Arrossamento	Totale	38,9	27,1	5,1
	> 2cm	9,1	3,4	0,6
Gonfiore	Totale	30,9	21,5	4,5
	> 2cm	10,9	3,4	0,6
Sintomi generali (%)				
Febbre ≥ 38°C		53,1	35,0	
Febbre > 39,5° C		1,1	0,0	

* Riportato dai genitori come sintomo che pregiudica l'attività giornaliera del bambino.

In entrambi i gruppi vaccinati la maggior parte degli effetti sono stati di breve durata.

- Studi di sorveglianza post-marketing:

  Patologie del sistema nervoso:
  Collasso o stato simile a shock (episodi ipotonici/iporesponsivi).

  Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
  Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

- Esperienze con vaccino per l'epatite B:

  Patologie del sistema emolinfopoietico:
  Trombocitopenia

  Patologie del sistema nervoso:
  Convulsioni

Questo medicinale contiene tiomersale (un composto organomercuriale) come conservante e pertanto è possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (vedere paragrafo 4.3).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini virali e batterici combinati, ATC J07CA05.

Tritanrix HepB contiene tossoide difterico (D), tossoide tetanico (T), batteri inattivati della pertosse (Pw) e antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B (HBV), adsorbito su sali di alluminio.

I tossoidi D e T sono preparati a partire da tossine provenienti da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* inattivate con formalina attraverso una particolare tecnologia. La componente pertossica a cellula intera (Pw) è ottenuta per inattivazione tramite calore di una coltura di batteri *Bordetella pertussis* in fase 1.

L'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è prodotto, mediante tecniche di ingegneria genetica, da colture di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), contenenti il gene codificante per il principale antigene di superficie dell'HBV. L'HBsAg proveniente dalle cellule di lievito viene purificato attraverso numerosi passaggi chimico-fisici. L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche del diametro medio di 20 nm contenenti polipeptide HBsAg non glicosilato e una matrice lipidica consistente principalmente di fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle evidenziano le proprietà caratteristiche di HBsAg naturale.

Quattro differenti schemi sono stati esaminati (6-10-14 settimane, 2-4-6 mesi; 3-4-5 mesi e 3-4½-6 mesi) in conformità alle pratiche di vaccinazione di routine in diversi paesi con tre dosi somministrate entro i primi sei mesi di vita.

Per ciascun componente del vaccino sono state documentate un mese dopo il completamento dello schema di vaccinazione primaria le seguenti risposte immunitarie:

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali ≥ cut-off del saggio un mese dopo la vaccinazione primaria con Tritanrix HepB

Anticorpi (cut-off)	**6-10-14 settimane**	**2-4-6 mesi; 3-4-5 mesi and 3-4½-6 mesi**
	%	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml) †	93,1	99,7
Anti-tetano (0,1 UI/ml) †	100	100
Anti-*B. Pertussis* (risposta vaccinale) ††	97,2	97,7
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	97,7*	99,2

* in un sottogruppo di bambini ai quali non è stato somministrato il vaccino anti-epatite B alla nascita, l'89,9% dei soggetti aveva i titoli anti-HBs ≥ 10 mUI/ml
† cut-off accettato come indicativo della protezione
†† risposta vaccinale: % di soggetti considerati *responders* all'antigene della *Bordetella pertussis*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per i vaccini non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tiomersale
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) per 2 dosi con tappo (gomma butile) - confezione da 1.

5 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) per 10 dosi con tappo (gomma butile) - confezione da 1.

E' possibile che non tutte le confezioni siamo commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tritanrix-HepB può essere miscelato con il vaccino liofilizzato Hib (Hiberix).

Durante la conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere agitato bene per ottenere una sospensione omogenea torbida bianca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Quando viene usato un flaconcino multidose, ogni dose deve essere estratta con ago e siringa sterile. Come per gli altri vaccini, una dose di vaccino deve essere estratta in condizioni di elevata asetticità e con precauzioni tali da evitare una contaminazione del contenuto.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/96/014/002
EU/1/96/014/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 19 Luglio 1996
Data di ultimo rinnovo: 19 Luglio 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Italiana del Farmaco

A. PRODUTTORIDEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

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

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG
Emil-von-Behring-Str. 76,
D-35041 Marburg
Germania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

PSUR: Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio continuerà a presentare con cadenza biennale i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco