

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Hexyon sospensione iniettabile

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose<sup>1</sup> (0,5 mL) contiene:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI <sup>2,4</sup> (30 Lf)
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI <sup>3,4</sup> (10 Lf)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) <sup>5</sup>	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unità di antigene D <sup>6</sup>
Tipo 2 (MEF-1)	7 unità di antigene D <sup>6</sup>
Tipo 3 (Saukett)	26 unità di antigene D <sup>6</sup>
Antigene di superficie dell'epatite B <sup>7</sup>	10 microgrammi
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato) coniugato alla proteina del tetano	12 microgrammi 22-36 microgrammi

<sup>1</sup> Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al<sup>3+</sup>)

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

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

<sup>4</sup> O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

<sup>5</sup> Coltivato su cellule Vero

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

<sup>7</sup> Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

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

Eccipiente con effetti noti

Fenilalanina ..... 85 microgrammi  
(Vedere paragrafo 4.4)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Hexyon è una sospensione biancastra e torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Hexyon (Difterite Tetano Pertosse (DTaP), Poliomielite (IPV), Epatite B (HB), *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) è indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalle sei settimane di età contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b.

Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Vaccinazione primaria:*

La vaccinazione primaria consiste in 2 dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 8 settimane) o 3 dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 4 settimane) in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

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

Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita:

- Hexyon può essere impiegato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane. Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino per l'epatite B prima di questa età, si deve ricorrere al vaccino monovalente per l'epatite B.
- Hexyon può essere impiegato per una schedula vaccinale di immunizzazione mista esavalente/pentavalente/esavalente combinata in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

##### *Vaccinazione di richiamo:*

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

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

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

##### *In aggiunta:*

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

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

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

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

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

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

#### **Altra popolazione pediatrica:**

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

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

#### Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata attraverso iniezione intramuscolare (IM). I siti raccomandati per l'iniezione sono preferibilmente l'area antero-laterale della coscia (sito consigliabile) o il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).

Per le istruzioni sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Storia di reazione anafilattica dopo una precedente somministrazione di Hexyon.

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

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

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

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

Hexyon 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.

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

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

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

#### Prima dell'immunizzazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazioni speciali

Dati di immunogenicità riguardanti 105 neonati pretermine, indicano che Hexyon può essere somministrato in questa popolazione dei neonati pretermine. Come atteso nei nati pretermine, sebbene siano stati raggiunti livelli sieroprotettivi (vedere paragrafo 5.1), per alcuni antigeni è stata osservata una risposta immunitaria inferiore confrontata indirettamente con i neonati a termine. Non sono stati raccolti dati sulla sicurezza nei neonati pretermine (nati  $\leq 37$  settimane di gestazione) negli studi clinici.

Quando si somministrano i cicli di immunizzazione primaria a neonati estremamente pretermine (nati  $\leq 28$  settimane di gestazione) e, in particolare a neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il potenziale rischio di apnea e la necessità di monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

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

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

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

#### Precauzioni d'impiego

Non somministrare con iniezione endovena, intradermica o sottocutanea.

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

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

#### Interferenze con esami di laboratorio

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

#### Hexyon contiene fenilalanina, potassio e sodio

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

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Hexyon può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino coniugato polisaccaridico pneumococcico, vaccini contenenti morbillo, parotite, rosolia (MMR) e varicella, vaccini contro il rotavirus, un vaccino coniugato meningococcico C o un vaccino meningococcico coniugato gruppo A,

C, W-135 e Y, poiché non è stata dimostrata alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale a ciascuno degli antigeni.

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

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

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

Interferenze con esami di laboratorio: vedere paragrafo 4.4.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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

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

Non pertinente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti su individui che hanno ricevuto Hexyon, le reazioni riportate con maggiore frequenza comprendono dolore al sito di iniezione, irritabilità, prurito ed eritema al sito di iniezione. È stata osservata reattogenicità sollecitata lievemente più alta dopo la prima dose rispetto alle dosi successive.

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

##### Tabella delle reazioni avverse

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento avverso</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Inappetenza (diminuzione dell'appetito)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Pianto, sonnolenza
	Comune	Pianto anomalo (prolungato)
	Raro	Convulsioni con o senza febbre*
	Molto raro	Reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia- iporesponsività (HHE)

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito
	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Rash cutaneo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia (temperatura corporea $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) Irritabilità Dolore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione
	Comune	Indurimento al sito di iniezione
	Non comune	Piressia (temperatura corporea $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ ) Nodulo al sito di iniezione
	Raro	Gonfiore esteso degli arti†

\* Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee.

† Vedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Potenziati eventi avversi (vale a dire eventi avversi segnalati per altri vaccini contenenti uno o più componenti o costituenti di Hexyon e non direttamente segnalati per Hexyon).

#### Patologie del sistema nervoso

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

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Apnea in neonati molto pretermine ( $\leq 28$  settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.



## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le risposte immunitarie agli antigeni dell'Hib (PRP) e della pertosse (PT e FHA) sono state valutate dopo 2 dosi in un sottogruppo di bambini che hanno ricevuto Hexyon (N=148) a 2, 4 e 6 mesi di età. Le risposte immunitarie agli antigeni PRP, PT e FHA, un mese dopo 2 dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età sono state simili a quelle osservate un mese dopo una vaccinazione primaria a 2 dosi somministrate a 3 e 5 mesi di età:

- titoli anti-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  sono stati osservati nel 73,0% degli individui,
- una risposta del vaccino anti-PT nel 97,9% degli individui,
- una risposta del vaccino anti-FHA nel 98,6% degli individui.

### Persistenza della risposta immunitaria

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

**Tabella 3: Tassi di sieroprotezione<sup>a</sup> all'età di 4,5 anni dopo la vaccinazione con Hexyon**

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

N = Numero di individui analizzati (per protocol set)

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

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

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

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

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

Il valore del LLOQ per anti-PT e anti-FHA è 2 UE/mL

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

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

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

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

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

#### Risposte immunitarie a Hexyon nei nati pretermine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Risposte immunitarie a Hexyon nei neonati esposti all'HIV

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

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

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

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

#### Efficienza ed efficacia nella protezione verso la pertosse

L'efficacia vaccinale degli antigeni acellulari della pertosse (aP) contenuti in Hexyon contro la pertosse tipica più grave definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ( $\geq 21$  giorni di tosse parossistica) è documentata in uno studio randomizzato condotto in doppio cieco su neonati vaccinati con un ciclo primario in 3 dosi di vaccino DTaP in un paese altamente endemico (Senegal). In questo studio si è osservata la necessità di una dose di richiamo per i bambini nel secondo anno di vita. L'efficacia a lungo termine degli antigeni acellulari della pertosse (aP) contenuti in Hexyon nel ridurre l'incidenza della pertosse e controllare la malattia nell'infanzia è stata dimostrata in uno studio osservazionale nazionale della durata di 10 anni, condotto in Svezia sulla pertosse con il vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib, utilizzando il programma a 3, 5, 12 mesi. Risultati di follow-up a lungo termine hanno dimostrato una riduzione marcata dell'incidenza della pertosse dopo la seconda dose, indipendentemente dal vaccino utilizzato.

#### Efficacia nella protezione verso la malattia invasiva da Hib

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

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

Acqua per preparazioni iniettabili.  
Per l'adsorbente: vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).  
Non congelare.  
Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili fino alla temperatura di 25°C per 72 ore. Al termine di questo periodo di tempo Hexyon deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per i professionisti del settore sanitario solo in caso di temporanea escursione termica.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Hexyon in siringhe preriempite

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

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

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

Confezione da: 1 o 10 siringhe preriempite con o senza ago.

Confezione da 50 siringhe preriempite senza ago.

Confezione multipla da 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite senza ago.

### Hexyon in flaconcini

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

Confezione da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Hexyon in siringhe preriempite

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

## **Preparazione per la somministrazione**

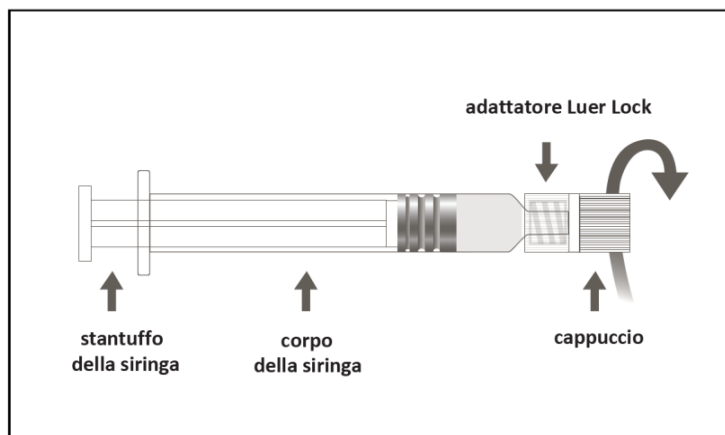
La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

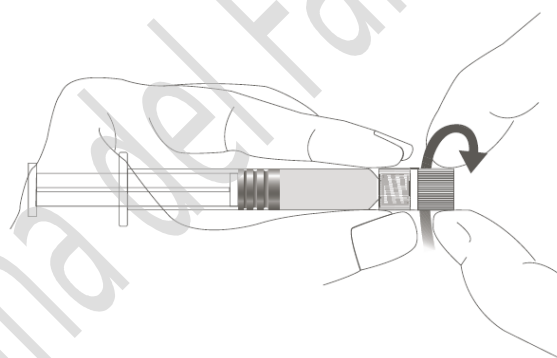


Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock:

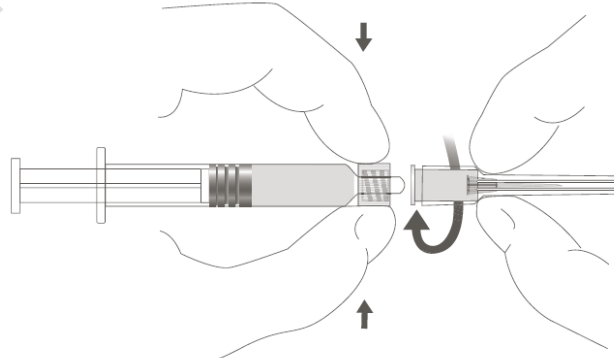
**Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida**



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



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



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

#### Hexyon in flaconcini

Il flaconcino è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzato.

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

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

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

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

##### Hexyon in siringhe preriempite

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/009

##### Hexyon in flaconcini

EU/1/13/829/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 Aprile 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 08 Gennaio 2018

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

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

## ALLEGATO II

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

#### **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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