

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxelis sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaxelis sospensione iniettabile

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 <sup>1</sup>	non meno di 20 UI
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	non meno di 40 UI
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> <sup>1</sup>	
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) <sup>2,3</sup>	10 microgrammi
Poliovirus (Inattivato) <sup>4</sup>	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unità di antigene D <sup>5</sup>
Tipo 2 (MEF-1)	8 unità di antigene D <sup>5</sup>
Tipo 3 (Saukett)	32 unità di antigene D <sup>5</sup>
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (Poliribosilribitol Fosfato, PRP)	3 microgrammi
Coniugato alla proteina meningococcica <sup>2</sup>	50 microgrammi

<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato (0,17 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> adsorbito su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,15 mg Al<sup>3+</sup>)

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

<sup>4</sup> prodotto in cellule Vero

<sup>5</sup> o quantità equivalente di antigene determinata mediante idoneo metodo immunochimico.

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.

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 bambini e lattanti 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 impiegato 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 usato 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, in accordo con le raccomandazioni ufficiali. Come minimo, deve essere somministrata una dose di vaccino contro l'Hib.

### *Altra popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Vaxelis nei bambini 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 bambini 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.

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  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$  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.

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).

### Popolazioni speciali

#### Bambini prematuri

Dati limitati riguardanti 111 bambini nati prematuri inclusi in studi clinici indicano che Vaxelis può essere somministrato ai bambini prematuri. La risposta immunitaria di questi bambini 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 neonati molto prematuri (nati dopo un periodo di gestazione ≤ 28 settimane) e, in particolare, a neonati 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 neonati, 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.

#### Malattie 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 e vaccini coniugati antimeningococco 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 ( $<39,5^{\circ}\text{C}$ ) e transitoria (durata  $\leq 2$  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).

#### **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**

Sebbene non siano stati condotti tali studi, si prevede che Vaxelis non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di andare in bicicletta e di usare altri macchinari simili.

#### **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 nel sito di iniezione (dolore, eritema, gonfiore), piressia ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), diminuzione dell'appetito 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  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  nel 54,3% dei bambini rispetto al 33,1% e al 40,7% dei bambini che hanno ricevuto i due vaccini durante il ciclo primario. Febbre  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  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 ( $<39,5^{\circ}\text{C}$ ) e transitoria (durata  $\leq 2$  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**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni Avverse</b>
Infezioni e infestazioni	Non comune	Rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Inappetenza (diminuzione dell'appetito)
	Non comune	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi del sonno tra cui insonnia, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Non comune	Ipotonia
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Pianto, irritabilità
		Eritema, dolore, gonfiore al sito di iniezione
		Piressia
	Comune	Ematoma, indurimento, nodulo al sito di iniezione
Non comune	Eruzione cutanea al sito di iniezione, calore al sito di iniezione, affaticamento	

Sorveglianza successiva all'immissione in commercio

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati durante l'utilizzo a seguito della commercializzazione. 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni Avverse</b>
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Episodio ipotónico-iporeattivo (HHE) (vedere paragrafo 4.4)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti con altri vaccini contenenti componenti o costituenti di Vaxelis senza tener conto della causalità o della frequenza.

*Disturbi del sistema immunitario*

Ipersensibilità (come eruzione cutanea, orticaria, dispnea, eritema multiforme), reazioni anafilattiche (quali orticaria, angioedema, edema, edema facciale, shock).

*Patologie del sistema nervoso*

Convulsioni, convulsione febbrile.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Nei bambini è stato riferito gonfiore esteso dell'arto vaccinato a partire dal sito di iniezione in una o in entrambe le articolazioni. Queste reazioni iniziano entro 24–72 ore dalla vaccinazione, possono essere

associate a eritema, calore, indolenzimento o dolore al sito di iniezione e si risolvono spontaneamente entro 3 – 5 giorni. Il rischio sembra dipendere dal numero delle dosi precedenti di vaccino acellulare contro la pertosse, con un rischio maggiore dopo la quarta e la quinta dose.

### Bambini prematuri

Apnea in bambini nati molto prematuri ( $\leq 28$  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 %	
<b>Anti-difterico</b> ( $\geq 0,01$ UI/mL)	98,3	99,8	99,8	
<b>Anti-tetano</b> ( $\geq 0,01$ UI/mL)	100,0	100,0	100,0	
<b>Anti-PT</b> (risposta al vaccino) <sup>a</sup>	98,1	99,4	98,9	
<b>Anti-FHA</b> (risposta al vaccino) <sup>a</sup>	89,0	89,0	88,1	
<b>Anti-PRN</b> (risposta al vaccino) <sup>a</sup>	80,3	86,7	84,0	
<b>Anti-FIM</b> (risposta al vaccino) <sup>a</sup>	93,3	97,2	90,0	
<b>Anti-Polio tipo 1</b> (diluizione $\geq 1/8$ )	93,8	100,0	100,0	
<b>Anti-Polio tipo 2</b> (diluizione $\geq 1/8$ )	98,0	99,8	100,0	
<b>Anti-Polio tipo 3</b> (diluizione $\geq 1/8$ )	92,9	100,0	100,0	
<b>Anti-HBsAg</b> ( $\geq 10$ mUI/mL)	Con vaccinazione anti-epatite B alla nascita	/	/	99,8
	Senza vaccinazione anti-epatite B alla nascita	98,1	97,8	97,8 <sup>b</sup>



<b>Anti-PRP (<math>\geq 0,15 \mu\text{g/mL}</math>)</b>	96,6	98,4	98,1
<sup>a</sup> Risposta 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			
<sup>b</sup> N=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 %
<b>Anti-difterico (<math>\geq 0,01 \text{ UI/mL}</math>)</b>	98,6	99,8
<b>Anti-tetano (<math>\geq 0,01 \text{ UI/mL}</math>)</b>	99,8	100,0
<b>Anti-PT (risposta al vaccino)<sup>a</sup></b>	99,1	99,8
<b>Anti-FHA (risposta al vaccino)<sup>a</sup></b>	97,4	97,2
<b>Anti-PRN (risposta al vaccino)<sup>a</sup></b>	96,9	99,3
<b>Anti-FIM (risposta al vaccino)<sup>a</sup></b>	98,3	99,6
<b>Anti-Polio tipo 1 (diluizione <math>\geq 1/8</math>)</b>	99,3	99,8
<b>Anti-Polio tipo 2 (diluizione <math>\geq 1/8</math>)</b>	99,8	100,0
<b>Anti-Polio tipo 3 (diluizione <math>\geq 1/8</math>)</b>	99,5	100,0
<b>Anti-HBsAg (<math>\geq 10 \text{ mUI/mL}</math>)<sup>b</sup></b>	98,1	99,6
<b>Anti-PRP</b>	( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ )	99,6
	( $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ )	89,9
<sup>a</sup> 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		
<sup>b</sup> 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, Polio tipo 1 e Polio tipo 3 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.

### **Persistenza della risposta immunitaria**

#### **Persistenza a lungo termine dell'anticorpo contro l'antigene di superficie dell'epatite B**

La persistenza dell'anticorpo contro l'antigene di superficie dell'epatite B (anti-HBsAg) è stata misurata nei bambini di 4 o 5 anni di età che avevano ricevuto Vaxelis a 2, 4 e 11-12 mesi o a 2, 3, 4 e 12 mesi di età. La percentuale di bambini sieroprotetti (anti-HBsAg  $\geq 10 \text{ mUI/mL}$ ) dopo tali schedule di vaccinazione era rispettivamente del 98,1% e del 99,6%, e diminuita al 65,7% e al 70,2% circa 4 anni dopo. Dati rilevanti dello studio suggeriscono che gli individui che hanno avuto una risposta sieroprotettiva alla vaccinazione contro l'epatite B, se esposti al virus dell'epatite B, avranno una risposta di memoria immunologica, protettiva contro la malattia clinica.

### Persistenza a lungo termine 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. Dopo circa 4 anni, le percentuali di bambini con gli anticorpi anti-pertosse sopra il LLOQ erano le seguenti: anti-PT 58,4%, anti-FHA 80,9%, anti-PRN 66,1% e anti-FIM 94,3%.

## **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 o il flaconcino 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 150 ore. Al termine di tale periodo, Vaxelis deve essere usato 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.

0,5 mL di sospensione in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (butile) e sigillo in alluminio - confezione 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: sospensione iniettabile in siringa preriempita

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.

### Istruzioni per l'uso: sospensione iniettabile in flaconcino

Prima della somministrazione, agitare delicatamente il flaconcino 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 il flaconcino.

Deve essere utilizzata una tecnica asettica. Per prevenire la trasmissione di malattie, utilizzare una siringa e un ago sterili separati o un'unità monouso sterile per ogni singolo paziente. Gli aghi non devono essere rincappucciati.

### 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  
EU/1/15/1079/008

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

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2016

Data del rinnovo più recente:

#### **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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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 Corporation  
770 Sumneytown Pike  
West Point, PA, 19486,  
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 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 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 dei 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).

Agenzia Italiana del Farmaco