

Dopo una schedula di vaccinazione primaria a 2 dosi, almeno l'84,3% dei bambini aveva sviluppato livelli di anticorpi sieroprotettivi o sieropositivi contro ciascuno degli antigeni del vaccino. Dopo una vaccinazione completa con una schedula primaria a 2-dosi e la schedula di richiamo con Infanrix hexa, almeno il 97,9% dei soggetti aveva sviluppato livelli di anticorpi sieroprotettivi o sieropositivi contro ciascun antigene del vaccino.

In accordo a differenti studi, la risposta immunitaria all'antigene PRP di Infanrix hexa dopo due dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età varierà se la somministrazione avviene in concomitanza con un vaccino coniugato con tossoide tetanico. Infanrix hexa conferirà una risposta immunitaria anti-PRP (cut-off $\geq 0,15\mu\text{g/ml}$) in almeno l'84% dei bambini. Questo valore aumenta all'88% nel caso di uso concomitante di un vaccino pneumococcico contenente tossoide tetanico come carrier e al 98% quando Infanrix hexa è somministrato in concomitanza con un vaccino meningococcico coniugato a TT (vedere paragrafo 4.5).

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali \geq al cut-off del test un mese dopo la vaccinazione primaria a due dosi e dopo la vaccinazione di richiamo con Infanrix hexa

Anticorpi (cut-off)	Post-dose 2		Post-dose 3	
	2-4-12 mesi di età N=223 (1 studio)	3-5-11 mesi di età N=530 (4 studi)	2-4-12 mesi di età N=196 (1 studio)	3-5-11 mesi di età N=532 (3 studi)
	%	%	%	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tetano (0,1 UI/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tipo 1 (diluizione 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tipo 2 (diluizione 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio tipo 3 (diluizione 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 $\mu\text{g/ml}$) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = numero di soggetti

† cut-off accettato come indicativo di protezione

*A seguito della dose di richiamo, il 94,4% dei soggetti nella schedula a 2-4-12 mesi ed il 97,0% dei soggetti nella schedula a 3-5-11 mesi aveva una concentrazione di anticorpi anti-PRP $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ indicativa di una protezione a lungo termine.

Sono state stabilite le correlazioni sierologiche per difterite, tetano, polio, epatite B e Hib. Non esiste correlazione sierologica di protezione per la pertosse. Tuttavia, poichè la risposta immunitaria agli antigeni della pertosse a seguito della somministrazione di Infanrix hexa è equivalente a quella di Infanrix (DTPa), si prevede che l'efficacia protettiva dei due vaccini sia equivalente.

Efficacia nella protezione contro la pertosse

La protezione clinica della componente pertosse di Infanrix (DTPa), come dalla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di pertosse tipica (≥ 21 giorni di tosse parossistica), è stata dimostrata dopo l'immunizzazione primaria a 3 dosi negli studi tabulati di seguito:

Studio	Paese	Schedula	Efficacia del vaccino	Considerazioni
Studio di contatto familiare (prospettico, in cieco)	Germania	3,4,5 mesi	88,7%	Sulla base dei dati raccolti da contatti secondari in famiglie, dove vi era un caso indice con pertosse tipica
Studio di efficacia (sponsorizzato dal NIH)	Italia	2,4,6 mesi	84%	In un follow-up della medesima coorte, l'efficacia è stata confermata fino a 60 mesi dopo il completamento della vaccinazione primaria senza la somministrazione di una dose di richiamo per la pertosse.

Persistenza della risposta immunitaria

E' stata valutata la persistenza della risposta immunitaria ad una schedula primaria a 3 dosi (a 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 mesi d'età) e il richiamo (nel secondo anno di vita) con Infanrix hexa in bambini di 4-8 anni d'età. L'immunità protettiva contro i tre tipi di polio virus e PRP è stata osservata in almeno il 91,0% dei bambini e contro la difterite e il tetano in almeno il 64,7% dei bambini. Almeno il 25,4% (anti-PT), il 97,5% (anti FHA) e l'87,0% (anti PRN) dei bambini erano sieropositivi contro i componenti della pertosse.

Percentuale di soggetti con titoli anticorpali indicativi di sieroprotezione / sieropositività dopo la vaccinazione primaria e di richiamo con Infanrix hexa

Anticorpi (cut-off)	Bambini a 4-5 anni di età		Bambini a 7-8 anni di età	
	N	%	N	%
Anti-difterite (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tetano (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 U EL/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 U EL/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U EL/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio tipo 1 (diluizione 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tipo 2 (diluizione 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tipo 3 (diluizione 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N= numero di soggetti

*Campioni che con il test ELISA avevano dimostrato di avere concentrazioni anticorpali anti-difterite <0,1UI/ml sono stati nuovamente analizzati utilizzando il test di neutralizzazione su cellule Vero (cut-off di siero protezione $\geq 0,016$ UI/ml): il 96,5% dei soggetti è risultato essere siero protetto

§ Numero di soggetti dai 2 studi clinici

Per quanto riguarda l'epatite B, a seguito della schedula primaria a tre dosi e il richiamo con Infanrix hexa, le concentrazioni sieroprotettive di anticorpi (≥ 10 mUI/ml) hanno mostrato di persistere nel $\geq 85\%$ dei soggetti dai 4 ai 5 anni d'età, nel $\geq 72\%$ dei soggetti dai 7 agli 8 anni d'età, nel $\geq 60\%$ dei soggetti dai 12 ai 13 anni di età e nel 53,7% dei soggetti di 14-15 anni di età. Inoltre, a seguito di una schedula primaria a 2 dosi e del richiamo, concentrazioni sieroprotettive di anticorpi contro l'epatite B persistevano nel $\geq 48\%$ dei soggetti dagli 11 ai 12 anni d'età.

La memoria immunologica dell'epatite B è stata confermata nei bambini dai 4 ai 15 anni d'età. Questi bambini avevano ricevuto Infanrix hexa come vaccinazione primaria e di richiamo nell'infanzia, e al momento della somministrazione della dose addizionale di vaccino monovalente HBV. L'immunità protettiva veniva osservata in almeno il 93% dei soggetti.

Immunogenicità nei lattanti e nei bambini della prima infanzia nati da madri vaccinate con dTpa durante la gravidanza

L'immunogenicità di Infanrix hexa nei lattanti e nei bambini della prima infanzia nati da madri sane vaccinate con dTpa a 27-36 settimane di gravidanza è stata valutata in due studi clinici.

Infanrix hexa è stato co-somministrato con un vaccino coniugato pneumococcico 13-valente ai lattanti a 2, 4 e 6 mesi o a 2, 3 e 4 mesi con schemi di vaccinazione primaria da tre dosi (n=241) o a 3 e 5 mesi o a 2 e 4 mesi con schemi di vaccinazione primaria a due dosi (n=27) e agli stessi bambini tra gli 11 e i 18 mesi come dose di richiamo (n=229).

Dopo la vaccinazione primaria e quella di richiamo, i dati immunologici non hanno mostrato interferenza clinicamente significativa della vaccinazione materna con dTpa sulle risposte del lattante e del bambino agli antigeni della difterite, del tetano, dell'epatite b, del poliovirus inattivato, dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b o a quelli pneumococcici.

Sono state osservate concentrazioni anticorpali minori contro gli antigeni della pertosse dopo la vaccinazione primaria (PT, FHA e PRN) e di richiamo (PT, FHA) nei bambini nati da madri vaccinate con dTpa durante la gravidanza. Gli incrementi delle concentrazioni anticorpali anti-pertosse misurati da prima del richiamo a 1 mese dopo il richiamo hanno avuto la stessa ampiezza nei bambini nati da madri vaccinate con dTpa o con placebo, dimostrando l'efficace stimolazione del sistema immunitario. In assenza di correlazioni di protezione per la pertosse, la rilevanza clinica di tali osservazioni resta da comprendere appieno. Tuttavia, gli attuali dati epidemiologici sulla pertosse a seguito dell'immunizzazione materna con dTpa non suggeriscono alcuna rilevanza clinica di questa interferenza nella risposta immunitaria.

Immunogenicità in neonati pretermine

L'immunogenicità di Infanrix hexa a seguito di una vaccinazione primaria a 3 dosi a 2, 4 e 6 mesi di età è stata valutata in tre studi che hanno incluso approssimativamente 300 neonati pretermine (nati dopo un periodo di gestazione di 24-36 settimane). L'immunogenicità della dose di richiamo a 18-24 mesi di età è stata valutata in approssimativamente 200 neonati prematuri.

Un mese dopo la vaccinazione primaria, almeno il 98,7% dei soggetti era sieroprotetto contro difterite, tetano e poliovirus di tipo 1 e 2; almeno il 90,9% aveva livelli di anticorpi sieroprotettivi contro epatite B, PRP e antigeni del poliovirus tipo 3; e tutti i soggetti erano sieropositivi per gli anticorpi contro FHA e PRN, mentre il 94,9% era sieropositivo per gli anticorpi anti-PT.

Un mese dopo la dose di richiamo, almeno il 98,4% dei soggetti aveva livelli anticorpali sieroprotettivi o sieropositivi contro ognuno degli antigeni, tranne contro PT (almeno il 96,8%) e l'epatite B (almeno

88,7%). La risposta alla dose di richiamo in termini di aumenti delle concentrazioni di anticorpi (da 15 a 235 volte), indica che i neonati pretermine avevano risposto in maniera adeguata alla vaccinazione primaria per tutti gli antigeni di Infanrix hexa.

In uno studio di follow-up condotto in 74 bambini, approssimativamente da 2,5 a 3 anni dopo la dose di richiamo, l'85,3% dei bambini erano ancora sieroprotetti contro l'epatite B e almeno il 95,7% erano sieroprotetti contro i tre tipi di poliovirus e PRP.

Esperienza successiva alla commercializzazione

I risultati del follow-up a lungo termine in Svezia dimostrano che i vaccini acellulari contro la pertosse sono efficaci nei bambini quando somministrati secondo la schedula di somministrazione primaria a 3 e 5 mesi, con una dose di richiamo somministrata a circa 12 mesi. Tuttavia i dati indicano che la protezione contro la pertosse può diminuire a 7-8 anni di età con questa schedula a 3-5-12 mesi. Ciò suggerisce che una seconda dose di richiamo del vaccino contro la pertosse sia raccomandata in bambini di età compresa tra 5-7 anni che siano stati precedentemente vaccinati con questa particolare schedula.

L'efficacia del componente Hib di Infanrix hexa è stata studiata tramite un esteso studio di sorveglianza post marketing condotto in Germania. In un periodo di follow-up della durata di sette anni, l'efficacia dei componenti Hib di due vaccini esavalenti, uno dei quali era Infanrix hexa, è stata del 89,6% per la schedula vaccinale primaria completa e del 100% per la schedula vaccinale primaria completa più una dose di richiamo (indipendentemente dal vaccino Hib utilizzato per la vaccinazione primaria).

I risultati della sorveglianza nazionale di routine in corso in Italia dimostrano che Infanrix hexa è efficace nel controllare la malattia da Hib in bambini quando il vaccino sia somministrato secondo la schedula di vaccinazione primaria a 3 e 5 mesi, con una dose di richiamo somministrata approssimativamente a 11 mesi. In un periodo di 6 anni a partire dal 2006, quando Infanrix hexa era il principale vaccino in uso contenente Hib, la percentuale di copertura del vaccino ha superato il 95%. La malattia invasiva da Hib ha continuato ad essere ben controllata, con quattro casi confermati di infezione Hib segnalati in bambini Italiani di età inferiore ai 5 anni attraverso la sorveglianza passiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità specifica, tossicità a dosi ripetute e compatibilità degli ingredienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere Hib:

Lattosio anidro

Sospensione DTPa-HBV-IPV:

Sodio cloruro (NaCl)

Medium 199 (come stabilizzante contenente aminoacidi (tra i quali fenilalanina), sali minerali (tra i quali sodio e potassio), vitamine (tra le quali acido para-aminobenzoico) e altre sostanze)

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione: si raccomanda di usare immediatamente. Tuttavia, la stabilità è stata dimostrata per 8 ore a 21°C dopo ricostituzione.

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.

I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili fino alla temperatura di 25°C per 72 ore. Alla fine di questo periodo Infanrix hexa deve essere usato oppure eliminato. Questi dati sono destinati esclusivamente a guidare i professionisti del settore sanitario in caso di escursione termica temporanea.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (butile).

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo a pistone (butile).

Confezioni da 1 e da 10 con o senza aghi ed una confezione multipla di 5 scatole, ciascuna contenente 10 flaconcini e 10 siringhe preriempite, senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, si può osservare un liquido limpido e un deposito bianco nella siringa pre-riempita contenente la sospensione di DTPa-HBV-IPV. Il verificarsi di questa circostanza è normale.

La siringa pre-riempita deve essere agitata bene al fine di ottenere una sospensione omogenea bianca torbida.

Il vaccino si ricostituisce trasferendo l'intero contenuto della siringa pre-riempita nel flaconcino contenente la polvere. La miscela deve essere ben agitata finché la polvere sia completamente disciolta prima della somministrazione.

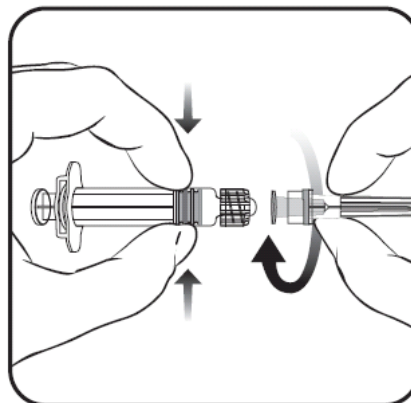
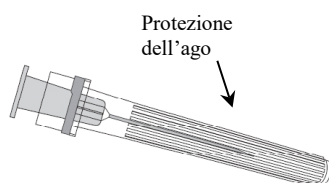
Il vaccino ricostituito appare come una sospensione leggermente più torbida del solo componente liquido. Il verificarsi di questa circostanza è normale.

La sospensione di vaccino deve essere ispezionata visivamente prima e dopo la ricostituzione per verificare l'assenza di particelle e/o di cambiamento dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, non somministrare il vaccino.

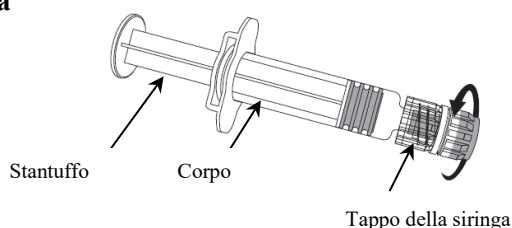
La siringa pre-riempita può essere fornita con l'estremità trattata con un rivestimento ceramico (CCT) oppure provvista di un cappuccio di plastica rigida (PRTC) con adattatore a vite (luer-lock).

- **Istruzioni per l'uso della siringa pre-riempita se fornita con PRTC con adattatore a vite (luer-lock)**

Ago



Siringa



1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di mantenere la siringa tenendo lo stantuffo), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.
4. Ricostituire il vaccino come descritto sopra.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati 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
1330 Rixensart, Belgio

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2000



Data dell'ultimo rinnovo: 31 Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2022

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