

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hiberix Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Vaccino *Haemophilus influenzae* di tipo b coniugato al tossoide tetanico.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

polisaccaride PRP di <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	10 microgrammi
coniugato a tossoide tetanico come proteina vettore	circa 30 microgrammi

Hiberix è una polvere bianca.

Il diluente è un liquido chiaro e incolore.

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Immunizzazione attiva contro malattie invasive causate da *Haemophilus influenzae* di tipo b (meningite, polmonite, epiglottite, otite, artrite, sepsi, cellulite, ecc.) secondo lo schema posologico indicato.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il medico deve tenere conto delle disposizioni ministeriali in materia di vaccinazioni obbligatorie e raccomandate per l'età evolutiva.

Quando si inizia la vaccinazione nei primi 6 mesi di vita, la schedula primaria consiste di 3 dosi e può iniziare dall'età di 2/3 mesi. L'efficacia del vaccino è stata dimostrata sia con la schedula 0,1,2 (dosi distanziate da un intervallo di 1 mese somministrate all'età approssimativa di 3, 4 e 5 mesi) che con la schedula 0,2,4 (dosi distanziate da un intervallo di 2 mesi somministrate all'età approssimativa di 2, 4 e 6 mesi).

Una dose di richiamo è raccomandata entro il secondo anno di vita, per assicurare una protezione a lungo termine.

Nei bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi, non vaccinati in precedenza, si raccomanda la somministrazione di 2 dosi a distanza di un mese l'una dall'altra. Una dose di richiamo è raccomandata nel secondo anno di vita.

Nei bambini di età compresa tra 13 e 48 mesi, non vaccinati in precedenza, si raccomanda la somministrazione di una singola dose di vaccino.

La vaccinazione di routine dei bambini di età superiore a 4 anni compiuti e dei ragazzi non è raccomandata.

L'immunizzazione dei bambini con un vaccino coniugato anti *Haemophilus influenzae* tipo b è ottimale quando la sua somministrazione inizia a circa due mesi di vita in quanto le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* sono più frequenti e potenzialmente molto gravi in bambini di età inferiore a 3 anni.

Modo di somministrazione

Il vaccino ricostituito deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Da preferire sono la zona anterolaterale e superiore della coscia e l'area deltoidea. Nei bambini di meno di un anno la zona anterolaterale della coscia offre il muscolo più ampio ed è da preferire.

Nei pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione è tuttavia opportuno somministrare il vaccino per via sottocutanea.

Hiberix non deve mai essere somministrato per via endovenosa.

Prima di iniettare, aspirare per vedere se appare del sangue; se così fosse, bisogna cambiare sede. La procedura deve essere ripetuta se continua a comparire sangue.
Se sono somministrati più vaccini, ciascuna iniezione deve essere eseguita in una sede differente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso i componenti del vaccino: in particolare Hiberix non deve essere somministrato a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità conseguenti alla somministrazione dei vaccini *H. influenzae* b o del tossoide tetanico.
Hiberix non è indicato in gravidanza e nell'allattamento.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Prima di somministrare un qualsiasi vaccino devono essere adottate tutte le precauzioni utili a prevenire reazioni indesiderate tra cui: la raccolta della storia del paziente riguardo all'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità a questo vaccino o a vaccini simili e la raccolta di notizie sullo stato di salute recente e sulle precedenti immunizzazioni.

Come con tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato, compresa la pronta disponibilità di adrenalina, dovrebbe essere sempre disponibile in caso di reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino; per questa ragione il vaccinato deve rimanere sotto controllo medico per circa 30 minuti dopo la somministrazione del vaccino, anche se tali reazioni non sono state segnalate in seguito a somministrazione di Hiberix.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di Hiberix dovrebbe essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di un'infezione minore, tuttavia, non costituisce controindicazione per la vaccinazione.

Hiberix dovrebbe essere somministrato per via sottocutanea ai soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poichè in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

L'infezione da HIV (Virus umano da immunodeficienza) non è considerata controindicazione per la vaccinazione con Hiberix.

Poichè un'eventuale risposta immunitaria all'anatossina tetanica è comunque molto limitata, la vaccinazione con Hiberix singolo non sostituisce la vaccinazione contro il tetano.

Dopo la vaccinazione con vaccini anti-Hib è stata osservata la presenza nelle urine dell'antigene polisaccaridico; pertanto la presenza di antigene polisaccaridico nelle urine nell'arco di 1-2 settimane dalla vaccinazione non ha valore diagnostico.

Come con tutti i vaccini è possibile che la vaccinazione con Hiberix non protegga il 100% degli individui suscettibili.

Hiberix non protegge contro affezioni dovute ad altri tipi di *H. influenzae* nè contro meningiti causate da altri agenti patogeni.

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

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

Il medicinale contiene lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Hiberix può essere somministrato contemporaneamente, prima o dopo la somministrazione di altri vaccini.

Hiberix può essere miscelato nella stessa siringa con Infanrix o con Infanrix Hep B. In caso di somministrazione contemporanea, i singoli vaccini devono essere somministrati in siti diversi d'iniezione.

Come con altri vaccini, è possibile che non si ottenga un'adeguata risposta in pazienti in terapia con immunosoppressori o in pazienti con immunodeficienza.

4.6 Gravidanza e allattamento

Poiché Hiberix non è destinato all'uso per adulti, non sono disponibili dati sufficienti nell'uomo sull'uso in gravidanza o allattamento e neppure sufficienti dati negli animali in studi di riproduzione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Il prodotto non è destinato a soggetti che guidano veicoli o che usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Dati derivati dagli studi clinici

Le seguenti frequenze si basano sull'analisi di circa 3.000 bambini arruolati nello studio Hib-097 e di circa 1.200 bambini arruolati nello studio DTPa-HBV-IPV-011.

Le reazioni avverse riportate sono elencate in accordo alle seguenti frequenze

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)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: perdita di appetito

Disturbi psichiatrici

Molto comune: pianto, irritabilità, irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza

Raro: convulsioni (incluse convulsioni febbrili)

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea

Comune: vomito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: febbre, gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione

Dati derivati dalla sorveglianza post marketing

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: episodi ipotonici-iporesponsivi, sincope o reazioni vasovagali all'iniezione,

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: apnea [(vedere paragrafo 4.4 per l'apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28)]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: orticaria, rash

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: gonfiore esteso dell'arto sede dell'iniezione, indurimento al sito di iniezione.

4.9 Sovradosaggio

In generale, il profilo degli eventi avversi riportati a seguito di sovradosaggio è risultato simile a quello osservato dopo la somministrazione della dose raccomandata di Hiberix.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino *Haemophilus influenzae* di tipo b coniugato al tossoide tetanico. Codice ATC: J07AG51

Vaccinazione primaria

Nella tabella 1 vengono presentati i risultati di immunogenicità derivati da 3 studi clinici nei quali i bambini negli Stati Uniti, Europa e Sud America hanno ricevuto una vaccinazione primaria a tre dosi con Hiberix nei primi 6 mesi di vita a partire dalle 6 settimane di età. Sono state valutate diverse schedule vaccinali e Hiberix è stato co-somministrato con altri vaccini raccomandati di routine. Hiberix è risultato immunogenico in tutte le schedule a tre dosi studiate.

La concentrazione anti-PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ (un livello indicativo per la protezione a breve termine) è stata ottenuta nel 96,6-99,4% dei bambini un mese dopo il completamento del ciclo di vaccinazione.

Tabella 1: Percentuale di soggetti con concentrazione anticorpale $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ un mese dopo la vaccinazione primaria con Hiberix.

Studio	Età al momento della vaccinazione primaria	N	Vaccini co-somministrati	% di soggetti con anti-PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ (95% IC)
Hib-097	2-4-6 mesi	1590	DTPa-HBV-IPV PCV13 HRV	96,6 (95,6;97,4)
DTPw-HBV-Hib-008 PRI	2-4-6 mesi	171	DTPw-HBV	99,4 (96,8;100)
DTPa-HBV-IPV-005	3-4-5 mesi	410	DTPa-HBV-IPV or DTPa-HBV-IPV + OPV (alla terza dose)	99,0 (97,5;99,7)

IC: Intervallo di Confidenza

DTPw-HBV: Vaccino combinato Differite, Tetano, Pertosse (cellula intera) ed Epatite B

DTPa-HBV-IPV: Vaccino combinato Differite, Tetano, Pertosse (acellulare), Epatite B e Poliomielite

HRV: Vaccino per il Rotavirus Umano

N: numero di soggetti nella coorte secondo il protocollo (ATP) (eccetto per DTPw-HBV-Hib-008: coorte dei vaccinati totali)

OPV: Vaccino Polio Orale

PCV13: vaccino 13-valente pneumococcico coniugato

PRP: poliribosilribitol fosfato

In aggiunta, in bambini non vaccinati di età dai 22 ai 26 mesi (studio Hib-036) che hanno ricevuto una singola dose di Hiberix co-somministrato con DTPA, il 100% dei soggetti [N= 54,95 % IC (93,4;100)] hanno raggiunto una concentrazione anti-PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ un mese dopo la vaccinazione. Questi dati supportano una dose singola di Hiberix in bambini di un anno di età ed oltre.

Vaccinazione di richiamo:

Le risposte anticorpali della vaccinazione di richiamo con Hiberix dopo una schedula primaria a tre dosi sono presentate in Tabella 2. Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i bambini avevano concentrazioni anti-PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ e almeno il 99,1% avevano concentrazioni anti-PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$, una concentrazione correlata con l'immunità a lungo termine nei confronti di Hib (Tabella 2)

Tabella 2: Percentuale di soggetti con concentrazione anticorpale $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ un mese dopo la vaccinazione di richiamo con Hiberix

Studio	N	Età al momento della vaccinazione primaria	Età al momento della vaccinazione di richiamo	Vaccini co-somministrati al momento del richiamo	% di soggetti con anti-PRP \geq 1,0 $\mu\text{g/ml}$ (95% IC)
Hib-097	336	2-4-6 mesi	15-18 mesi	DTPa	99,1 (97,4;99,8)
DTPw-HBV-Hib-008 BST	161	2-4-6 mesi	18 mesi	DTPw-HBV	99,4 (96,6;100)

IC: Intervallo di confidenza

N: numero di soggetti nella coorte ATP

DTPa: vaccino combinato Difterite, Tetano, Pertosse (acellulare)

DTPw-HBV: vaccino combinato Difterite, Tetano, Pertosse (cellula intera) ed Epatite B

PRP: poliribosilribitol fosfato

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non applicabile

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio 10,08 mg

Una siringa preriempita di solvente contiene: cloruro di sodio 4,5 mg, acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 0,5 ml.

6.2 Incompatibilità

Hiberix può essere miscelato nella stessa siringa con Infanrix o con Infanrix Hep B.

Ad eccezione delle combinazioni autorizzate, Hiberix non dovrebbe essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

Altri vaccini iniettabili devono essere somministrati in siti differenti.

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza del vaccino è riportata sull'etichetta interna e sulla confezione.

Quando conservato alle condizioni stabilite di temperatura, compresa fra +2°C e +8°C, il periodo di validità è di 3 anni.

Non usare il vaccino dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il vaccino liofilizzato deve essere conservato tra +2°C e +8°C e deve essere protetto dalla luce. Il vaccino liofilizzato non è influenzato dal congelamento.

Il solvente può essere conservato nel frigorifero o a temperatura ambiente, non deve essere congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il vaccino liofilizzato si presenta come una polvere bianca in un flacone di vetro.

Il solvente sterile (soluzione fisiologica) è chiaro e incolore e si presenta in siringa preriempita. La siringa è di vetro neutro tipo I, conforme alle richieste della Farmacopea Europea.

Confezione: 1 flaconcino da 1 dose di vaccino liofilizzato + 1 siringa preriempita di solvente con o senza ago (0,5 ml).

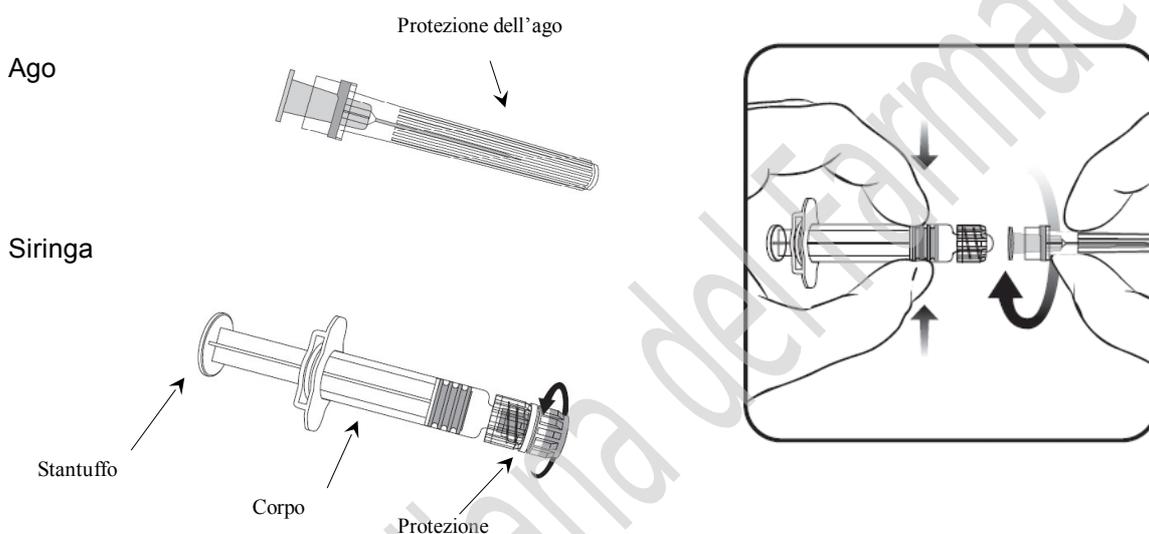
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il solvente e il vaccino ricostituito devono essere esaminati visivamente per verificare che non vi siano particelle estranee e/o variazioni nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, scartare il solvente o il vaccino ricostituito.

Il vaccino deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente fornito al flaconcino che contiene la polvere;

Per inserire l'ago nella siringa, si faccia riferimento al disegno sotto riportato. Tuttavia, la siringa fornita con Hiberix può essere leggermente diversa (senza filettatura) rispetto alla siringa descritta nel disegno.

In questo caso, l'ago deve essere inserito senza avvitarlo.



1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), 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.

Aggiungere il solvente alla polvere.

Dopo l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere risulti completamente disciolta nel solvente.

Il vaccino ricostituito è una soluzione chiara e incolore.

Dopo ricostituzione, il vaccino deve essere iniettato immediatamente.

Per somministrare il vaccino deve essere utilizzato un nuovo ago.

Come specificato al punto 6.2 Hiberix può essere miscelato con Infanrix o Infanrix HepB. In questo caso il solvente di Hiberix è sostituito dal vaccino liquido. Il vaccino combinato si prepara trasferendo il vaccino liquido nel flacone contenente la polvere liofilizzata di Hiberix. La miscela deve essere bene agitata finché la polvere liofilizzata non è completamente dissolta.

Iniettare l'intero contenuto del flaconcino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 031902012 - "Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1
flaconcino di polvere (1 dose) + 1 siringa preriempita di solvente da 0,5 ml con 1 ago separato

A.I.C. n. 031902024 - "Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1
flaconcino di polvere (1 dose) + 1 siringa preriempita di solvente da 0,5 ml senza ago

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Maggio 1997/Luglio 2009

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco