

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Infanrix hexa, polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siriga preriempita.

Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa), antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) e *anti-Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) coniugato.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Tossoide difterico <sup>1</sup>	non meno di 30 Unità Internazionali (UI)
Tossoide tetanico <sup>1</sup>	non meno di 40 Unità Internazionali (UI)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico <sup>1</sup>	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa <sup>1</sup>	25 microgrammi
Pertactina <sup>1</sup>	8 microgrammi
Antigene di superficie dell'epatite B <sup>2,3</sup>	10 microgrammi
Virus della poliomielite (inattivati)	
tipo 1 (ceppo Mahoney) <sup>4</sup>	40 D-unità antigene
tipo 2 (ceppo MEF-1) <sup>4</sup>	8 D-unità antigene
tipo 3 (ceppo Saukett) <sup>4</sup>	32 D-unità antigene
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (poliribosilribitol fosfato) <sup>3</sup>	10 microgrammi
coniugato con tossoide tetanico come proteina carrier	approssimativamente 25 microgrammi

<sup>1</sup>adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia del DNA ricombinante

<sup>3</sup>adsorbito su fosfato di alluminio (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>propagato in cellule VERO

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile in siriga preriempita.

Il componente antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare, antiepatite B, antipoliomielitico inattivato (DTPa-HBV-IPV) è una sospensione bianca torbida.

Il componente liofilizzato *anti-Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) è una polvere bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Infanrix hexa è indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo (booster) dei bambini contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattia causata da *Haemophilus influenzae* tipo b.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### *Posologia*

#### Vaccinazione primaria:

La schedula per l'immunizzazione primaria consiste in tre dosi di 0,5 ml (del tipo 2, 3, 4 mesi; 3, 4, 5 mesi; 2, 4, 6 mesi) o in due dosi (del tipo 3, 5 mesi). Deve essere rispettato un intervallo di almeno 1 mese fra le dosi. La schedula Expanded Program on Immunization (a 6, 10, 14 settimane di età), può essere utilizzata solo se è stata somministrata una dose di vaccino epatite B alla nascita.

Le indicazioni di immunoprofilassi stabilite a livello nazionale contro l'epatite B devono essere mantenute.

Quando viene somministrata una dose di vaccino contro l'epatite B alla nascita, Infanrix hexa può essere utilizzato in sostituzione di dosi supplementari di vaccino contro l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane. Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino contro l'epatite B prima di questa età, si deve utilizzare un vaccino monovalente per l'epatite B.

#### Vaccinazione di richiamo (booster):

Dopo una vaccinazione con 2 dosi (cioè 3, 5 mesi) di Infanrix hexa deve essere somministrata una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria, preferibilmente tra gli 11 ed i 13 mesi di età.

Dopo vaccinazione con 3 dosi (cioè 2, 3, 4 mesi; 3, 4, 5 mesi; 2, 4, 6 mesi) di Infanrix hexa deve essere somministrata una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età.

Le dosi di richiamo devono essere somministrate in accordo con le raccomandazioni ufficiali, ma deve essere somministrata, come minimo, una dose di vaccino Hib coniugato.

Infanrix hexa può essere considerato per la vaccinazione di richiamo se la composizione è in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

### *Popolazione Pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Infanrix Hexa in bambini di età superiore a 36 mesi non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

### *Modo di somministrazione*

Infanrix hexa è indicato per somministrazione intramuscolare profonda, preferibilmente alternando i siti di somministrazione per iniezioni successive.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla neomicina e polimixina.

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

Infanrix hexa è controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia ad eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino antipertossico. In queste circostanze la vaccinazione antipertossica deve essere sospesa e la vaccinazione deve essere continuata con i vaccini antidifterico-tetanico, antiepatite B, antipolio e Hib.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Infanrix hexa deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione.

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

La vaccinazione deve essere preceduta dall'esame dei rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di eventi indesiderati) e da una visita medica.

Se si fosse a conoscenza che uno qualsiasi dei seguenti eventi si sia verificato in relazione temporale alla somministrazione di vaccino contenente la componente pertossica, la decisione di somministrare ulteriori dosi di vaccini contenenti la componente pertossica deve essere attentamente valutata:

- Temperatura  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili.
- Collasso o stato di shock (episodio ipotonico-iporesponsivo) entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Pianto persistente, inconsolabile della durata di  $\geq 3$  ore, che si verifichi entro 48 ore dalla vaccinazione.
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Possono esserci circostanze, come nel caso di una alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi della vaccinazione.

Come per qualsiasi vaccinazione, il rapporto rischio-beneficio di immunizzare con Infanrix hexa o di posticipare questa vaccinazione deve essere attentamente ponderato in un neonato o in un bambino che soffra di una malattia neurologica grave, sia essa di nuova insorgenza oppure la progressione di una patologia pre-esistente.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di raro evento anafilattico conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

Infanrix hexa deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Infanrix hexa non deve essere somministrato per via intravascolare o per via intradermica in alcuna circostanza.

Infanrix hexa non previene la malattia causata da agenti patogeni diversi da *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus dell'epatite B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Tuttavia, ci si attende che ci sia prevenzione per l'epatite D in seguito ad immunizzazione dato che l'epatite D (causata dall'agente patogeno delta) non si verifica in assenza di infezione da epatite B.

Come con ogni vaccino, può non essere indotta una risposta immunitaria protettiva in tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Una storia di convulsioni febbrili, una storia familiare di convulsioni o di Morte Improvvisa del Lattante (SIDS) non costituisce controindicazione per la somministrazione di Infanrix hexa. I soggetti vaccinati con una storia di convulsioni febbrili devono essere attentamente controllati dato che tali eventi avversi possono verificarsi fino a 2-3 giorni dopo la vaccinazione.

L'infezione da HIV non è considerata controindicazione. La risposta immunologica attesa può non essere raggiunta a seguito di vaccinazione in pazienti immunosoppressi.

Dato che l'antigene polisaccaridico capsulare Hib viene escreto nelle urine, si può osservare un risultato positivo al test delle urine entro 1-2 settimane dalla vaccinazione. Devono essere effettuati altri test diagnostici per confermare la presenza di infezione da Hib durante questo periodo.

Quando Infanrix hexa viene somministrato in concomitanza con Prevenar (vaccino pneumococcico saccaridico coniugato, adsorbito), il medico deve essere informato che i dati riportati dagli studi clinici indicano un maggior tasso di reazioni febbrili in confronto al tasso riconducibile alla somministrazione di Infanrix hexa da solo. Tali reazioni sono state per lo più moderate (febbre inferiore o uguale a  $39^{\circ}\text{C}$ ) e transitorie (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere intrapresa una terapia antipiretica, secondo quanto previsto dalle linee-guida di trattamento locali.

Dati limitati in 169 neonati prematuri indicano che Infanrix hexa può essere somministrato a bambini prematuri. Tuttavia, può essere osservata una risposta immunitaria inferiore e il livello di protezione clinica rimane non noto.

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

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

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

Non vi sono dati sufficienti relativi all'efficacia e alla sicurezza della somministrazione contemporanea di Infanrix hexa e vaccini per morbillo-parotite-rosolia che consentano di formulare una qualsiasi raccomandazione.

I dati relativi alla somministrazione concomitante di Infanrix hexa e Prevenar (vaccino pneumococcico saccaridico coniugato, adsorbito), non hanno dimostrato in modo clinicamente rilevante alcuna interferenza nella risposta anticorpale a ciascuno dei singoli antigeni quando essi vengono somministrati come vaccinazione primaria in 3 dosi.

Come per altri vaccini, in pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi è possibile che non si ottenga una risposta adeguata al vaccino.

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

Poichè Infanrix hexa non è destinato all'uso per adulti, non sono disponibili adeguati dati sull'uomo sull'uso in gravidanza o allattamento e neppure adeguati studi di riproduzione negli animali.

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

Non pertinente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

- Studi clinici:

Il profilo di sicurezza di seguito presentato, è basato su dati ricavati da più di 16.000 soggetti.

Come osservato per i vaccini DTPa o combinazioni contenenti DTPa, è stato riportato un aumento di reattogenicità locale e febbre dopo la vaccinazione di richiamo con Infanrix hexa, rispetto alla vaccinazione primaria.

- Studi clinici sulla co-somministrazione:

In studi clinici dove alcuni soggetti vaccinati hanno ricevuto Infanrix hexa in concomitanza con Prevenar come dose di richiamo (4a dose) di entrambi i vaccini, è stata riportata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a seguito del 43,4% delle dosi in bambini che ricevevano contemporaneamente Prevenar e Infanrix hexa rispetto al 30,5% delle dosi in bambini che ricevevano il solo vaccino esavalente. È stata osservata febbre superiore a  $39,5^{\circ}\text{C}$  nel 2,6% e 1,5% delle dosi somministrate a bambini che hanno ricevuto rispettivamente Infanrix hexa in associazione a Prevenar o da solo (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza di febbre a seguito della co-somministrazione dei due vaccini nella serie vaccinale primaria è stata inferiore a quella osservata dopo la dose di richiamo.

- Elenco riassuntivo degli effetti indesiderati (studi clinici):

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze per dose sono state riportate come di seguito:

Molto comuni:	( $\geq 1/10$ )
Comuni:	( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
Non comuni:	( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ )
Rari:	( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ )
Molto rari:	( $< 1/10.000$ )

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: perdita di appetito

#### Disturbi psichiatrici

Molto comuni: pianto inconsolabile, irritabilità, irrequietezza

Comuni: nervosismo

#### Patologie del sistema nervoso

Non comuni: sonnolenza

Molto rari: convulsioni (con o senza febbre)

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: tosse

#### Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, vomito

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: eruzione cutanea

Molto rari: dermatite

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

Molto comuni: febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , gonfiore locale al sito di iniezione ( $\leq 50$  mm), stanchezza, dolore, rossore

Comuni: febbre  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ , reazioni al sito di iniezione compreso indurimento, gonfiore locale al sito di iniezione ( $> 50$  mm)\*, Non comuni: gonfiore diffuso dell'arto sede dell'iniezione, che a volte si estende all'articolazione adiacente\*

- Sorveglianza post-marketing:

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi (compresa orticaria), reazioni allergiche (compreso prurito)

#### Patologie del sistema nervoso

Collasso o stato simile a shock (episodio ipotensivo-iporesponsivo)

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Apnea [vedere paragrafo 4.4 per l'apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione  $\leq 28$ )]

## Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

### Angioedema

## Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Gonfiore dell'intero arto dove è avvenuta l'iniezione\*, reazioni con tumefazioni estese, massa al sito di iniezione, vescicole al sito di iniezione

\* I bambini che hanno ricevuto un'immunizzazione primaria con vaccini antipertossici acellulari manifestano più facilmente reazioni di gonfiore dopo la somministrazione di richiamo rispetto ai bambini che hanno ricevuto un'immunizzazione primaria con vaccini a cellula intera. Queste reazioni si risolvono in un periodo medio di 4 giorni.

- Esperienza con il vaccino antiepatite B:

In casi estremamente rari sono state riportate paralisi, neuropatia, sindrome di Guillain-Barré, encefalopatia, encefalite e meningite. La relazione causale con il vaccino non è stata stabilita.

Casi di trombocitopenia sono stati riportati con vaccini antiepatite B

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

I risultati ottenuti negli studi clinici per ogni componente sono riassunti nelle tabelle seguenti:

**Percentuale di soggetti con titoli anticorpali  $\geq$  cut-off del saggio un mese dopo la vaccinazione primaria con Infanrix hexa**

Anticorpi (cut-off)	Due dosi	Tre dosi			
	3-5 mesi N= 530	2-3-4 mesi N= 196	2-4-6 mesi N= 1.693	3-4-5 mesi N= 1.055	6-10-14 settimane N= 265
	%	%	%	%	%
<b>Anti-difterite</b> (0,1 UI/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tetano</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-PT</b> (5 UEL./ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti-FHA</b> (5 UEL./ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 UEL./ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*

<b>Anti-Polio tipo 1</b> (diluizione 1/8) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio tipo 2</b> (diluizione 1/8) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
<b>Anti-Polio tipo 3</b> (diluizione 1/8) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = numero di soggetti

\* in un sottogruppo di bambini ai quali non è stato somministrato un vaccino contro l'epatite B alla nascita, il 77,7% dei soggetti ha avuto titoli anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml

† cut-off accettato come indicativo di protezione

#### Percentuale di soggetti con titoli anticorpali $\geq$ cut-off del saggio un mese dopo la vaccinazione di richiamo con Infanrix hexa

Anticorpi (cut-off)	Vaccinazione di richiamo a 11 mesi di età a seguito di vaccinazione primaria a 3-5 mesi N=532	Vaccinazione di richiamo durante il secondo anno di vita a seguito di vaccinazione primaria a tre dosi N= 2.009
	%	%
<b>Anti-difterite</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tetano</b> (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 UEL./ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 UEL./ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 UEL./ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio tipo 1</b> (diluizione 1/8) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio tipo 2</b> (diluizione 1/8) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio tipo 3</b> (diluizione 1/8) †	99,2	99,9
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = numero di soggetti

† cut-off accettato come indicativo di protezione

Dato che la risposta immunitaria agli antigeni della pertosse a seguito della somministrazione di Infanrix hexa è equivalente a quella di Infanrix, ci si attende che l'efficacia protettiva dei due vaccini sia equivalente.

La protezione clinica della componente pertosse di Infanrix, come dalla definizione dell'OMS di pertosse tipica ( $\geq 21$  giorni di tosse parossistica), è stata dimostrata in:

- uno studio prospettico in cieco, su casi secondari in famiglia, svolto in Germania (scheda 3, 4, 5 mesi). Sulla base dei dati raccolti da contatti secondari in famiglia, dove vi era un caso indice con pertosse tipica, l'efficacia protettiva del vaccino è stata dell'88,7%.



- uno studio di efficacia sponsorizzato dall'Istituto Superiore di Sanità effettuato in Italia (scheda a 2, 4, 6 mesi), in cui si è visto che l'efficacia del vaccino era dell'84%. Il follow-up della stessa coorte ha confermato l'efficacia fino 60 mesi dopo completamento della vaccinazione primaria senza somministrazione di una dose di richiamo di pertosse.

I risultati di follow-up a lungo termine in Svezia dimostrano che i vaccini pertossici acellulari sono efficaci nei bambini quando vengono somministrati secondo la scheda di vaccinazione primaria a 3 e 5 mesi, con una dose di richiamo somministrata approssimativamente a 12 mesi. Tuttavia, i dati indicano che la protezione contro la pertosse può diminuire a 7-8 anni di età con tale scheda a 3-5-12 mesi. Ciò indica che una seconda dose di richiamo di vaccino pertossico è raccomandata in bambini di età compresa tra i 5 e i 7 anni che sono stati precedentemente vaccinati secondo questa particolare scheda.

È stato dimostrato che gli anticorpi protettivi contro l'epatite B persistono per almeno 3,5 anni in oltre il 90% dei bambini ai quali sono state somministrate quattro dosi di Infanrix hexa. I livelli anticorpali non erano differenti da quelli osservati in una coorte parallela cui sono state somministrate 4 dosi di vaccino monovalente contro l'epatite B.

L'efficacia del componente Hib di Infanrix hexa è stata studiata tramite un esteso studio di post marketing surveillance 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 scheda vaccinale primaria completa e del 100% per una serie primaria completa più una dose di richiamo (indipendentemente dal vaccino Hib utilizzato per la vaccinazione primaria).

## **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 contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine  
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.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, 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, 10, 20 e 50 con o 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 la formazione di un deposito bianco a contatto con un surnatante limpido nella siringa pre-riempita contenente la sospensione di DTPa-HBV-IPV. Questo non costituisce segno di deterioramento.

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

La sospensione DTPa-HBV-IPV deve essere ispezionata visivamente per verificare l'assenza di particelle e/o di cambiamento dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il vaccino si ricostituisce trasferendo l'intero contenuto della siringa pre-riempita nel flaconcino contenente la polvere di Hib. Dopo l'aggiunta della sospensione DTPa-HBV-IPV alla polvere Hib, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere sia completamente disciolta.

Il vaccino ricostituito si presenta come una sospensione leggermente più torbida del solo componente liquido. Questo è normale e non influisce sull'efficacia del vaccino. Nel caso si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.

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

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

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

## **8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

EU/1/00/152/001  
EU/1/00/152/002  
EU/1/00/152/003  
EU/1/00/152/004  
EU/1/00/152/005  
EU/1/00/152/006  
EU/1/00/152/007  
EU/1/00/152/008

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

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2000  
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Ottobre 2010

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

26/07/2011

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