

PENTAVAC®

Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), antipolio (inattivato) ed anti-Haemophilus influenzae di tipo b coniugato (adsorbito).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PENTAVAC®. Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), antipolio (inattivato) ed anti-Haemophilus influenzae di tipo b coniugato (adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose da 0,5 ml di vaccino ricostituito contiene:

Tossoide difterico purificato ¹	non meno di 30 U.I. [#]
Tossoide tetanico purificato ¹	non meno di 40 U.I. [*]
Tossoide pertossico purificato (PTxd) ¹	25 µg
Emoagglutinina filamentosa purificata (FHA) ¹	25 µg
Virus della poliomielite inattivato di tipo 1 ²	
Antigene D ^{**} : 40 unità	
Virus della poliomielite inattivato di tipo 2 ²	
Antigene D ^{**} : 8 unità	
Virus della poliomielite inattivato di tipo 3 ²	
Antigene D ^{**} : 32 unità	
Polisaccaride di Haemophilus influenzae di tipo b coniugato con la proteina tetanica	10 µg

[#] Come valore medio

^{*} Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0.95$)

^{**} Quantità di antigene nel bulk finale del prodotto

¹ adsorbito su 0,30 mg di idrossido di alluminio (espresso come Al⁺³)

² prodotto su cellule Vero

PENTAVAC® soluzione iniettabile si ottiene dalla ricostituzione della polvere del vaccino anti-Haemophilus influenzae di tipo b coniugato (contenuto nel flaconcino) con la sospensione del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antipolio inattivato adsorbito (contenuto nella siringa preriempita).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e sospensione iniettabile.

PENTAVAC® è costituito da una sospensione sterile, di aspetto biancastro torbido, e da una polvere omogenea di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite e contro le infezioni invasive sostenute da Haemophilus influenzae di tipo b (meningite, setticemia, cellulite, artrite, epiglottite, ...)

- per la vaccinazione primaria nei neonati,
- per il richiamo (booster) nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con questo vaccino o nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un vaccino antidifterico-antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico-antipolio, in somministrazione

contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti Haemophilus influenzae di tipo b.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vaccinazione primaria:

L'immunizzazione primaria può essere effettuata, iniziando la vaccinazione all'età di 2 o 3 mesi, somministrando 3 dosi con un intervallo di 1 o 2 mesi tra una somministrazione e la successiva; l'immunizzazione può altrimenti essere effettuata a partire dal 3° mese di vita somministrando 2 dosi con un intervallo di 2 mesi tra l'una e l'altra, seguite da una terza dose al 12° mese di vita.

Richiamo (Booster):

Una quarta dose deve essere somministrata entro il 2° anno di vita nei bambini che, ad una età compresa tra 2-6 mesi, hanno ricevuto PENTAVAC® (o nei bambini che ad una età compresa tra 2-6 mesi hanno ricevuto un vaccino antidifterico-antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico-antipolio in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti Haemophilus influenzae di tipo b) in un regime di immunizzazione primaria a 3 dosi.

Sono necessari dati supplementari (come studi di follow-up epidemiologico e clinico) per poter stabilire la necessità di ulteriori dosi di vaccino antipertossico acellulare.

In uno studio clinico nel quale sono stati inclusi 136 bambini, è stato dimostrato che PENTAVAC® può essere somministrato contemporaneamente al vaccino antimorbillo-rosolia-parotite (MMR II) in due siti separati di iniezione.

PENTAVAC® deve essere somministrato per via intramuscolare. I siti raccomandati per l'iniezione sono la faccia antero-laterale della parte alta della coscia nei neonati ed il muscolo deltoidei nei bambini più grandi.

Le vie intradermica ed endovenosa non devono essere impiegate. Non somministrare il prodotto per via intravascolare: assicurarsi pertanto che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.

PENTAVAC® deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione della polvere liofilizzata con la sospensione.

4.3 Controindicazioni

Reazione accertata di ipersensibilità sistemica a qualsiasi componente di PENTAVAC® o ad un vaccino contenente le stesse sostanze o a vaccini antipertosse (acellari o a cellule intere).

Come con altri vaccini, la vaccinazione con PENTAVAC® deve essere rimandata in caso di febbre o di una grave malattia in fase acuta.

Encefalopatia in fase evolutiva.

Encefalopatia entro 7 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di un qualsiasi vaccino contenente gli antigeni della pertosse (vaccini antipertosse a cellule intere o acellari).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

- Poiché ciascuna dose può contenere tracce non dosabili di glutaraldeide, neomicina, streptomicina e polimixina B, il vaccino

deve essere somministrato adottando le dovute precauzioni nei soggetti con ipersensibilità a queste sostanze.

- L'immunogenicità del vaccino può risultare ridotta in corso di trattamento immunosoppressivo o in caso di immunodeficienza. In questi casi si raccomanda di rimandare la vaccinazione sino alla fine del trattamento o della malattia. Tuttavia, la vaccinazione è raccomandata nei soggetti con immunodeficienza cronica, come per esempio nei soggetti con infezione sostenuta da HIV, anche se la risposta anticorpale può essere ridotta.
- Nel caso in cui si sia verificata la sindrome di Guillain Barré o neurite brachiale successivamente alla prima somministrazione di un vaccino contenente il tossoide tetanico, un'eventuale somministrazione di un qualsiasi vaccino contenente il tossoide tetanico deve essere attentamente valutata in considerazione dei potenziali benefici e dei possibili rischi, come il fatto che il programma di vaccinazione primaria sia stato o meno completato. La vaccinazione viene generalmente giustificata nel caso di neonati i cui programmi di immunizzazione primaria sono incompleti (ad es. quando sono state somministrate meno di tre dosi di vaccino).
- Quando il programma di immunizzazione primaria viene effettuato in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima) ed in particolare per i neonati con una precedente storia di immaturità respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione. Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere mai sospesa o rimandata.

PENTAVAC® non protegge contro le malattie infettive causate da altri tipi di *Haemophilus influenzae* o contro meningiti di altra origine.

Speciali precauzioni di impiego

- Non somministrare per via intravascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.
- Come con tutti i vaccini iniettabili, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti con trombocitopenia o con disturbi emorragici in quanto in tali soggetti, a seguito della somministrazione del vaccino per via intramuscolare, potrebbe verificarsi un'emorragia.
- Prima della somministrazione di una qualsiasi dose di PENTAVAC®, è necessario chiedere al genitore o al tutore del bambino informazioni in merito all'anamnesi personale, all'anamnesi familiare ed allo stato recente di salute del bambino, comprese le informazioni in merito alle precedenti immunizzazioni effettuate, allo stato di salute attuale ed a qualsiasi evento avverso che si sia verificato a seguito di precedenti immunizzazioni.
- Se uno qualunque dei seguenti eventi avversi si è manifestato in concomitanza con la somministrazione di un vaccino contenente la componente della pertosse, deve essere attentamente valutata la decisione di somministrare un'ulteriore dose di vaccino contenente la componente della pertosse:
 - Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ entro le 48 ore dalla vaccinazione non correlata ad altre cause identificabili.
 - Collasso o stato simile allo shock (episodi di ipotonia-iporesponsività) entro le 48 ore dalla vaccinazione.
 - Pianto persistente, inconsolabile, della durata ≥ 3 ore, entro le 48 ore dalla vaccinazione.

- Convulsioni con o senza febbre, entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- Prima della somministrazione di un qualsiasi prodotto biologico, la persona responsabile della somministrazione deve adottare tutte le precauzioni necessarie per prevenire reazioni allergiche o di qualsiasi altro tipo. Come con tutti i vaccini iniettabili, appropriati trattamenti e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche successive alla somministrazione del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fatta eccezione per i casi di terapia immunosoppressiva (vedere il paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), non è stata riportata alcuna significativa interazione clinica con altri trattamenti o con prodotti biologici. È stato effettuato uno studio di interazione specifico sulla co-somministrazione di PENTAVAC® con MMR II.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non pertinente in quanto il vaccino è destinato al solo impiego pediatrico.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati per classi di frequenza in accordo alla seguente convenzione:

- Molto comuni: $\geq 10\%$
- Comuni: $\geq 1\%$ e $< 10\%$
- Non comuni: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$
- Rari: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$
- Molto rari: $< 0,01\%$ inclusi i casi isolati

Dati raccolti durante gli studi clinici

In tre studi condotti su lattanti che hanno ricevuto PENTAVAC® come vaccinazione primaria, le reazioni più frequentemente riportate includono irritabilità (15,2%) e reazioni locali nel sito di iniezione come rossore (11,2%) e indurimento > 2 cm (15,1%). In uno studio condotto in Svezia, dopo 3 dosi di PENTAVAC® somministrate a 3, 5 e 12 mesi di età, le reazioni più frequentemente riportate includono irritabilità (24,1 %) e reazioni locali nel sito di iniezione come rossore (13,4 %) ed indurimento (12,5 %).

Questi segnali e sintomi di solito si manifestano entro le 48 ore successive alla vaccinazione. Generalmente si risolvono spontaneamente senza alcuna terapia specifica.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni:

- Arrossamento, indurimento al sito di iniezione
- Piressia (febbre) $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Non comuni:

- Arrossamento ed edema ≥ 5 cm al sito di iniezione
- Piressia (febbre) $\geq 39^{\circ}\text{C}$

Rari:

- Piressia $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (febbre alta)
- Reazione edematosa che colpisce uno o entrambi gli arti infe-

riori può verificarsi successivamente alla vaccinazione con vaccini contenenti la componente *Haemophilus influenzae* di tipo b. Se questa reazione si verifica, avviene principalmente dopo le iniezioni primarie e si osserva entro le prime ore successive alla vaccinazione. Sintomi associati possono includere cianosi, arrossamento, porpora transitoria e pianto forte. Tutti gli eventi si risolvono spontaneamente, senza sequele, entro 24 ore.

Patologie gastrointestinali

Comuni:

- Diarrea
- Vomito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni:

- Anoressia (disturbi dell'alimentazione)

Patologie del sistema nervoso

Comuni:

- Sonnolenza (torpore)

Disturbi psichiatrici

Comuni:

- Nervosismo (irritabilità)
- Disturbi del sonno

Non comuni:

- Pianto anormale (pianto prolungato inconsolabile)

Dati derivanti dalla farmacovigilanza post-marketing

I seguenti ulteriori eventi avversi, basati su segnalazioni spontanee, sono stati riportati durante la commercializzazione di PENTAVAC®.

Questi eventi sono stati riportati molto raramente (< 0,01%), tuttavia gli esatti tassi di incidenza non possono essere calcolati con precisione.

Disturbi del sistema immunitario

- Reazioni anafilattiche quali edema al viso, edema di Quincke o shock.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Dolore al sito di iniezione

Patologie del sistema nervoso

- Convulsioni con o senza febbre
- Reazione ipotonica o episodi di ipotonia-iporesponsività (HHE)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Rash
- Orticaria

Molto raramente sono stati riscontrati casi di neurite brachiale e sindrome di Guillan-Barré a seguito della somministrazione di altri vaccini contenenti il tossoide tetanico.

E' stato riportato che i vaccini contenenti la componente della pertosse acellulare causano nei bambini reazioni estese al sito di iniezione (> 50 mm), che includono esteso gonfiore dell'arto dal sito di iniezione fino ad oltre una o entrambe le giunture. Queste reazioni si manifestano entro le 24-72 ore successive alla vaccinazione, possono essere associate a eritema, calore, sensibilità o dolore al sito di iniezione, e si risolvono spontaneamente entro 3-5 giorni. Il rischio di comparsa di tali reazioni dipende dal numero di dosi precedentemente assunte di un vaccino contenente la componente acellulare della pertosse (con un aumento del rischio dopo la 4^a e la 5^a dose).

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali:

Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici e virali combinati (difterite-*Haemophilus influenzae* di tipo b-pertosse-poliomielite-tetano)

Codice ATC: J07CA06

Il PRP somministrato da solo induce una debole risposta sierologica nel neonato. Il legame covalente del PRP alla proteina tetanica lo trasforma in antigene cellula T-dipendente che induce una risposta anticorpale IgG specifica anti-PRP nei neonati e che può attivare una memoria immunologica.

Risposta anticorpale dopo la vaccinazione primaria:

Studi di immunogenicità condotti in neonati vaccinati con 3 dosi di PENTAVAC® somministrate a partire dal 2° mese di vita hanno dimostrato che, 1 mese dopo la terza dose, tutti i vaccinati sviluppavano un livello sieroprotettivo anticorpale ($\geq 0,01$ UI/ml) agli antigeni difterico e tetanico e che più dell'88% dei neonati manifestava un incremento di 4 volte del titolo iniziale di anticorpi anti-PT e anti-FHA.

Almeno il 99% dei vaccinati, presentava un titolo anticorpale sieroprotettivo nei confronti del poliovirus di tipo 1, 2 e 3 ed almeno il 92% possedeva un titolo anticorpale anti-PRP ad una concentrazione superiore a 0,15 µg/ml.

Nel corso di uno studio di efficacia clinica condotto in Senegal, in seguito alla somministrazione primaria di 3 dosi e dopo 18 mesi senza somministrazione della dose di richiamo, l'efficacia protettiva di questo vaccino antipertossico acellulare è risultata inferiore rispetto a quella del vaccino antipertossico Pasteur Mérieux a cellule intere utilizzato come controllo. Una inferiore reattogenicità è stata comunque dimostrata per questo vaccino antipertossico acellulare in 2 studi clinici controllati, quando confrontato allo stesso vaccino antipertossico a cellule intere. Uno studio di immunogenicità condotto in Svezia, in cui venivano somministrate 3 dosi di PENTAVAC® a partire dal 3° mese di età, ha mostrato risultati del tutto sovrapponibili a quelli sopra riportati in termini di sieroprotezione e sieroconversione.

Negli studi clinici sopracitati i titoli anticorpali anti-PRP ottenuti dopo il completamento del ciclo primario con PENTAVAC® erano inferiori a quelli indotti da un vaccino antidifterico-antitetanico- acellulare antipertossicoantipolio (TETRAVAC) somministrato simultaneamente ad un vaccino coniugato anti *Haemophilus influenzae* tipo b in due siti separati di iniezione. Tuttavia, l'impatto clinico di questa interazione non ha più significato dopo la terza dose, qualunque sia il programma di vaccinazione utilizzato.

Risposta immunitaria dopo il richiamo (booster):

Studi di immunogenicità condotti in bambini che avevano ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria di 3 dosi di PENTAVAC® ed una dose di richiamo dello stesso prodotto somministrata ad una età di 15-18 mesi, hanno dimostrato elevate risposte anticorpali a tutti i componenti vaccinali, compreso oltre il 99% di bambini con titoli anti-PRP superiori a 1,0 µg/ml.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

-

5.3 Dati preclinici di sicurezza

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sospensione iniettabile:

- Formaldeide
- 2-fenossietanolo
- Medium 199 [miscela complessa di aminoacidi (inclusa la fenilalanina), sali minerali, vitamine ed altre sostanze (come il glucosio)]
- Acqua per preparazioni iniettabili

Polvere liofilizzata:

- Trometamolo
- Saccarosio

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in un frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Polvere liofilizzata:

Flaconcino monodose (vetro di tipo I) con tappo (elastomero clorobutilico) e capsula rimovibile (alluminio/polipropilene).

Sospensione iniettabile:

siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) con pistone (elastomero clorobromobutilico), ago presaldato e cappuccio copriago (elastomero).

siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) con pistone (elastomero clorobromobutilico) e cappuccio di protezione (elastomero), senza ago.

siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) con pistone (elastomero clorobromobutilico) e cappuccio di protezione (elastomero), con 1 ago separato (per ciascuna siringa).

siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) con pistone (elastomero clorobromobutilico) e cappuccio di protezione (elastomero), con 2 aghi separati (per ciascuna siringa).

Confezioni da 1 o da 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nel caso di siringhe senza ago, l'ago deve essere inserito saldamente all'estremità della siringa preriempita ruotandolo di 90°.

Agitare la siringa preriempita fino a rendere omogeneo il contenuto. Aggiungere la sospensione al contenuto del flaconcino ed agitare accuratamente fino a dissolvere completamente la

polvere liofilizzata. Dopo la ricostituzione la sospensione assume un colore biancastro torbido.

Il vaccino deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

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

SANOFI PASTEUR MSD Snc

8, Rue Jonas Salk

69367 Lione

Francia

Rappresentata in Italia da:

SANOFI PASTEUR MSD Spa

Via degli Aldobrandeschi 15

00163 - Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 siringa preriempita senza ago + 1 flaconcino AIC N° 034126019/M

10 siringhe preriempite senza ago + 10 flaconcini

AIC N° 034126021/M

1 siringa preriempita con ago + 1 flaconcino

AIC N° 034126033/M

10 Siringhe preriempite con ago + 10 flaconcini

AIC N° 034126045/M

1 siringa preriempita con nuovo cappuccio copriago + 1 flaconcino AIC N° 034126058/M

10 siringhe preriempite con nuovo cappuccio copriago + 10 flaconcini AIC N° 034126060/M

0,5 ml polvere e sospensione iniettabile - 1 flaconcino monodose + 1 siringa pre-riempita monodose con 1 ago separato AIC N° 034126072/M

0,5 ml polvere e sospensione iniettabile - 1 flaconcino monodose + 1 siringa pre-riempita monodose con 2 aghi separati AIC N° 034126084/M

0,5 ml polvere e sospensione iniettabile - 10 flaconcini monodose + 10 siringhe pre-riempite monodose con 10 aghi separati AIC N° 034126096/M

0,5 ml polvere e sospensione iniettabile - 10 flaconcini monodose + 10 siringhe pre-riempite monodose con 20 aghi separati AIC N° 034126108/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/01/1999 - 13/07/2007*

(*data di fine procedura del rinnovo a livello europeo)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: SETTEMBRE 2008