

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACT-HIB Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Vaccino *Haemophilus influenzae* di tipo b coniugato al tossoide tetanico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una volta ricostituito, una dose da 0,5 ml contiene:

Polisaccaride di *Haemophilus influenzae* di tipo b.....10 µg
coniugato al tossoide tetanico

Eccipiente con effetti noti:

Meno di 23 mg di sodio per dose. Vedere la sezione 4.4

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ACT-HIB è costituito da una polvere bianca in flaconcino. Il solvente è una soluzione limpida e incolore in una siringa preriempita

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ACT-HIB è indicato per l'immunizzazione contro le malattie invasive causate da *Haemophilus influenzae* di tipo B (meningite, sepsi, cellulite, artrite, epiglottite, polmonite, osteomielite) a partire dai due mesi di età.

ACT-HIB deve essere impiegato sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

a) Neonati:

- fino ai 6 mesi di vita: è raccomandata la somministrazione di 3 dosi successive da 0,5 ml ad intervalli di 1-2 mesi e di una quarta dose (*richiamo*) un anno dopo la terza iniezione.
- tra i 6 e i 12 mesi di vita: sono sufficienti due iniezioni da 0,5 ml ad 1 mese di intervallo, seguite da una dose di richiamo a 18 mesi di vita.

b) Bambini da 1 a 5 anni di età: è sufficiente una sola iniezione.

Nel caso in cui un soggetto non vaccinato o vaccinato in modo incompleto venga in contatto con un caso di malattia invasiva da *Haemophilus Influenzae* di tipo b, la vaccinazione deve essere implementata o completata seguendo lo schema di vaccinazione appropriato per l'età, in associazione con la chemioprophilassi raccomandata.

Modo di somministrazione

La via di somministrazione preferita per il vaccino ricostituito è quella intramuscolare, sebbene possa anche essere somministrato per via sottocutanea (vedi paragrafo 4.4)

I siti di iniezione raccomandati sono la regione antero-laterale della coscia nei neonati e la regione deltoidea nei bambini.

ACT-HIB non deve in nessun caso essere somministrato per via endovenosa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità sistemica nota a qualsiasi componente del vaccino ed in particolare al tossoide tetanico e alla formaldeide, o reazioni che hanno messo in pericolo di vita a seguito di precedente somministrazione del vaccino o di un vaccino contenente le stesse sostanze.

Patologie neurologiche ad andamento progressivo, epilessia non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Un trattamento immunosoppressivo o una condizione di immunodeficienza possono indurre una riduzione nella risposta immunitaria al vaccino. In questi casi si raccomanda di rimandare la vaccinazione sino alla fine del trattamento o della malattia.

Tuttavia, la vaccinazione dei soggetti affetti da immunodepressione cronica, come l'infezione da HIV, asplenia o anemia falciforme, è raccomandata, anche se c'è il rischio di una risposta immunitaria non ottimale.

ACT-HIB non protegge contro le malattie dovute ad altri sierotipi di *Haemophilus influenzae*, né contro altre forme di meningite provocate da altri agenti patogeni.

In nessun caso, il tossoide tetanico presente in ACT-HIB può sostituire la classica vaccinazione antitetanica.

Non somministrare per via intravascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.

In caso di somministrazione per via sottocutanea è possibile che si verifichi un rigonfiamento esteso dell'arto in cui è stato somministrato il vaccino; per tale motivo è da preferire la via di somministrazione intramuscolare.

Come con qualunque altro vaccino, la vaccinazione con ACT-HIB può non assicurare la protezione completa di tutti i soggetti vaccinati.

Come con tutti i vaccini iniettabili, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti con trombocitopenia o un disordine della coagulazione, poiché, a seguito della somministrazione intramuscolare, può verificarsi un sanguinamento in questi soggetti.

Prima di somministrare una qualsiasi dose di ACT-HIB, è necessario chiedere al genitore o al tutore del soggetto ricevente o al soggetto ricevente stesso, se adulto, informazioni riguardo la storia personale, familiare, lo stato di salute recente, incluse le precedenti immunizzazioni, lo stato di salute attuale e qualsiasi effetto indesiderato verificatosi dopo una precedente immunizzazione. Nei soggetti con una storia di gravi reazioni avverse verificatesi entro 48 ore a seguito di una precedente

iniezione con un vaccino contenente componenti simili, il decorso della vaccinazione deve essere attentamente monitorato.

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. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare cadute e lesioni e per gestire reazioni sincopali.

Prima dell'iniezione di qualsiasi prodotto biologico, la persona responsabile della somministrazione deve prendere tutte le precauzioni note per la prevenzione di reazioni allergiche o di qualsiasi altro tipo. Come con tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento e una supervisione del medico devono sempre essere prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

I cappucci copriago delle siringhe preriempite contengono un derivato di lattice di gomma naturale, che può causare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

ACT-HIB contiene sodio. ACT-HIB contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire essenzialmente "senza sodio".

Popolazione pediatrica

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), in particolare in quelli 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, Poiché 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 di interazione

ACT-HIB può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini raccomandati: vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico e antipolio, nello stesso sito di iniezione se combinati, o in due siti differenti se i vaccini sono in associazione.

ACT-HIB può essere somministrato contemporaneamente al vaccino dell'epatite B o al vaccino antimorbillo-rosolia-parotite utilizzando due siti separati di iniezione.

Tranne nel caso di una terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 5), non è stata documentata alcuna significativa interazione clinica con altri trattamenti o medicinali biologici.

Sono stati rilevati casi di antigenuria a seguito della somministrazione di ACT-HIB. Pertanto, l'individuazione dell'antigene nell'urina può non avere un valore diagnostico preciso in casi di sospetta infezione da *Haemophilus Influenzae* di tipo b entro due settimane dalla vaccinazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

È raro che gli adulti siano vaccinati contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b. I dati sull'uso di questo vaccino in donne in gravidanza sono limitati. Pertanto, la somministrazione del vaccino

durante la gravidanza non è raccomandata. ACT-HIB deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e a seguito di una valutazione dei rischi e dei benefici.

Allattamento

È raro che gli adulti siano vaccinati contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b. Non è noto se questo vaccino venga escreto nel latte materno. Deve essere usata cautela quando ACT-HIB è somministrato ad una madre che allatta.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In conformità con il programma di vaccinazione per i bambini e con le raccomandazioni dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e dell'ACIP (Comitato Consultivo per le Pratiche di Immunizzazione), ACT-HIB è raramente somministrato da solo, ma è spesso somministrato in associazione o in combinazione con altri vaccini concomitanti, come i vaccini (a cellule intere o acellulari) contro difterite, tetano, pertosse (DTP).

Pertanto il profilo di sicurezza di ACT-HIB riflette tale uso concomitante.

Le reazioni avverse presentate in questo paragrafo sono elencate utilizzando la terminologia MedDRA (classificazione per sistemi ed organi). All'interno della classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono elencate per classe di frequenza (prima le reazioni più frequenti), utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10\ 000$ to $1/1000$)

Molto raro: ($< 1/10\ 000$)

Non nota: la frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili

a - Dati di sicurezza da studi clinici

Durante gli studi clinici con un monitoraggio attivo degli effetti indesiderati, sono stati coinvolti più di 7.000 lattanti sani e bambini di età inferiore ai 2 anni che hanno ricevuto ACT-HIB, quasi sempre in concomitanza con vaccini DTP a cellule intere o acellulari.

In studi controllati, quando ACT-HIB è stato somministrato in concomitanza con i vaccini DTP, la frequenza e il tipo di conseguenti reazioni sistemiche non erano diverse da quelle osservate con DTP somministrato da solo.

In questo paragrafo si elencano gli effetti indesiderati, possibilmente correlati al vaccino, osservati durante gli studi clinici in più dell'1% dei pazienti dopo l'immunizzazione (cioè da "comune" a "molto comune"), in ordine di frequenza. Di solito, si verificano subito dopo la somministrazione del vaccino (entro 6-24 ore), sono transitori, e hanno un'intensità da lieve a moderata.

Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza o della gravità di questi effetti indesiderati a seguito di dosi successive al ciclo di vaccinazione primaria.

Le reazioni più comuni che si verificano dopo la somministrazione di ACT-HIB sono reazioni locali al sito di iniezione, febbre e irritabilità.

| Reazioni avverse | Frequenza |
|------------------------------------|------------------|
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Vomito | Comune |

| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
|--|------------------------|
| Patologie sistemiche: - Febbre (piressia) - Piressia (febbre oltre i 39°C) | Comune Non comune |
| Reazioni al sito di iniezione - Dolore - Eritema - Gonfiore - Infiammazione - Indurimento | Molto comune |
| Disturbi psichiatrici: - Irritabilità - Pianto anormale | Molto comune Comune |

b - Dati di sicurezza da sorveglianza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state inoltre riportate sulla base delle segnalazioni spontanee, durante l'uso commerciale del vaccino. L'esatta incidenza di queste reazioni avverse non può essere stimata con certezza, pertanto la loro frequenza è classificata come "Non nota".

| Reazioni avverse | Frequenza |
|---|------------------|
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Diarrea | Non nota |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | |
| Diminuzione dell'appetito | Non nota |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | |
| Reazioni di ipersensibilità/ anafilattiche; shock. | Non nota |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | |
| Cefalea | Non nota |
| Episodi di ipotonia – iporesponsività (HHE) | Non nota |
| Sonnolenza | Non nota |
| Convulsioni (con o senza febbre) | Non nota |
| Disturbi psichiatrici: - Irritabilità | Non nota |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | |
| - Orticaria, rash, prurito, rash generalizzato - Edema facciale, edema laringeo (indicativi di una possibile reazione di ipersensibilità) - Eritema multiforme - Porpora** | Non nota |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
| - rigonfiamento esteso dell'arto in cui è stato somministrato il vaccino (dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni) | Non nota |
| - estese reazioni al sito di iniezione (> 50 mm), quali dolore, eritema, gonfiore e/o infiammazione, o indurimento | Non nota |
| - edema degli arti inferiori* | |

* Dopo vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b, può manifestarsi una reazione edematosa che colpisce uno o entrambi gli arti inferiori. Questa reazione si verifica più frequentemente dopo le prime iniezioni e si osserva entro le prime ore dalla vaccinazione. Sintomi associati possono includere cianosi,

arrossamento, porpora transitoria e pianto forte. Tutte le reazioni avverse si risolvono spontaneamente senza sequele entro 24 ore.

** temporalmente associata; la correlazione con un fenomeno di immunizzazione non è accertata.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali:

Apnea in bambini molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini dell'*Haemophilus influenzae* tipo b, associazioni con anatossine - Vaccino *Haemophilus influenzae* tipo b (coniugato al tossoide tetanico), codice ATC: J07AG01

ACT-HIB protegge contro le malattie invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo B.

Il polisaccaride capsulare (poliribosil ribitol fosfato: PRP) induce una risposta sierologica anti-PRP quando somministrato nell'uomo.

Tuttavia, come per tutti gli antigeni polisaccaridici, la risposta anticorpale è timo-indipendente, ed è caratterizzata dalla mancanza di effetto booster dopo ripetute iniezioni e da una debole immunogenicità nei neonati.

Il legame covalente del polisaccaride capsulare dell'*Haemophilus influenzae* tipo B alla proteina del tossoide tetanico, conferisce al coniugato polisaccaridico una immunogenicità timo-dipendente. Ciò induce una risposta anti-PRP IgG specifica nei neonati, caratterizzata al contempo da memoria immunitaria.

Gli studi dell'attività funzionale degli anticorpi PRP-specifici, indotta dall'*Haemophilus influenzae* tipo b coniugato in bambini e neonati, dimostravano sia la loro attività battericida che la loro attività opsonizzante.

Gli studi di immunogenicità condotti in bambini vaccinati dai 2 mesi di età, hanno dimostrato che quasi tutti i bambini avevano un titolo anticorpale PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, e circa il 90% aveva un titolo anticorpale PRP ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ dopo la 3° dose. In neonati fino a 6 mesi di età che hanno ricevuto tre dosi di vaccino *Haemophilus influenzae* di tipo b coniugato, una vaccinazione di richiamo somministrata 8-12 mesi più tardi, ha indotto un significativo aumento del titolo medio di anticorpi PRP.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali a dose singola e ripetuta e studi di tollerabilità locale non hanno evidenziato risultati inattesi e tossicità specifica per organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Trometamolo

Saccarosio

Acido cloridrico concentrato per aggiustamenti del pH

Solvente

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido idroclorico concentrato per aggiustamenti di pH

6.2 Incompatibilità

Una volta ricostituito, questo medicinale non deve essere miscelato con altri vaccini o prodotti medicinali, fatta eccezione per i medicinali elencati al paragrafo 4.5.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

Il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Solvente : Siringa in vetro di tipo I con pistone (gomma bromobutilica o gomma clorobutilica), con ago presaldato e cappuccio copriago (elastomero stirene-butadiene).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituire la polvere liofilizzata (10 µg) di ACT-HIB con una dose di solvente (0,5 ml).

Agitare vigorosamente fino a quando la preparazione liofilizzata non sia completamente disciolta. Agitare di nuovo, immediatamente prima dell'iniezione.

I prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle e lo scolorimento, prima della somministrazione. Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere limpido e incolore.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lione

(Francia)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 028473015 “polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 siringa preriempita solvente 0,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/11/1994

Data del rinnovo più recente: 27/03/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco