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 *Haemophilus influenzae* tipo b	10 microgrammi
coniugato a tossoide tetanico come proteina vettore	circa 25 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.
Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di Hiberix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di un'infezione minore, tuttavia, non costituisce controindicazione per la vaccinazione.
Hiberix deve essere somministrato per via sottocutanea ai soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché 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.
Poiché 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.
Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Hiberix contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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:	(≥ 1/10)
Comune:	(≥ 1/100, < 1/10)
Non comune:	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Raro:	(≥ 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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 (sia locale che generalizzato)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto raro: gonfiore esteso dell'arto sede dell'iniezione, indurimento al sito di iniezione.

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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 ≥ 0,15 μg/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 anti-PRP ≥ 0,15 μg/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 ≥ 0,15 μg/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 o DTPa-HBV-IPV + OPV (alla terza dose)	99,0 (97,5;99,7)

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

IC: Intervallo di Confidenza
DTPw-HBV: Vaccino combinato Difterite, Tetano, Pertosse (cellula intera) ed Epatite B
DTPa-HBV-IPV: Vaccino combinato Difterite, Tetano, Pertosse (acellulare), Epatite B e Poliomielite
HRV: Vaccino per il Rotavirus Umano
N: numero di soggetti nella coorte secondo il protocollo (ATP)
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 ≥ 1,0 μg/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 ≥ 0,15 μg/ml e almeno il 99,1% avevano concentrazioni anti-PRP ≥ 1,0 μg/ml, una concentrazione correlata con l'immunità a lungo termine nei confronti di Hib (Tabella 2)

Tabella 2: Percentuale di soggetti con concentrazione anticorpale anti-PRP ≥ 1,0 μg/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 ≥ 1,0 μg/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

Vaccino liofilizzato: lattosio
Solvente: soluzione salina sterile

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 ricostituzione o della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non utilizzare il solvente o il vaccino ricostituito.

Hiberix 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, leggere attentamente le istruzioni fornite con le immagini 1 e 2.
Tuttavia, la siringa fornita con Hiberix può essere leggermente diversa (senza filettatura) da quella illustrata.
In questo caso, l'ago deve essere inserito senza avvitamento.

Ago

Siringa

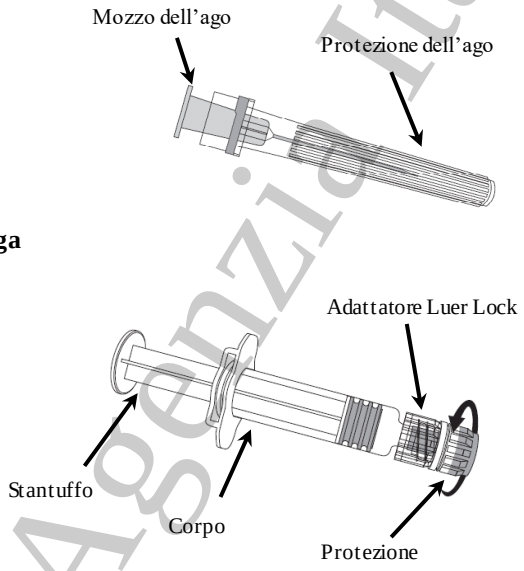

Figura 1

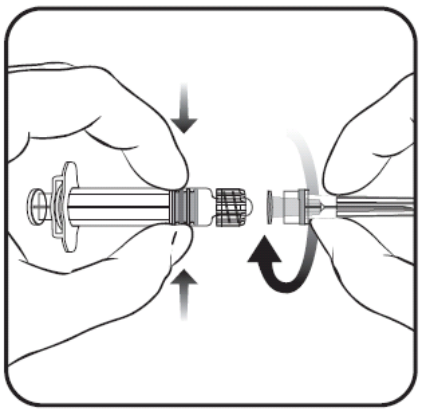

Figura 2

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tenere sempre la siringa per il cilindro, non per lo stantuffo della siringa o per l'adattatore Luer Lock (LLA), e mantenere l'ago in asse con la siringa (come illustrato nella figura 2). In caso contrario, il LLA può deformarsi e causare perdite.

Durante l'assemblaggio della siringa, se il LLA si stacca, deve essere utilizzata una nuova dose di vaccino (nuova siringa e flaconcino).

1. Svitare il cappuccio della siringa ruotandolo in senso antiorario (come illustrato in figura 1).

Sia che l'LLA stia ruotando o meno, seguire i passaggi seguenti:

2. Fissare l'ago alla siringa collegando delicatamente il mozzo dell'ago al LLA e ruotare di un quarto di giro in senso orario fino a sentire che si blocca (come illustrato in figura 2).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che può risultare un po' difficoltosa.
4. Aggiungere il 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.

5. Prelevare l'intero contenuto del flaconcino.
6. Per somministrare il vaccino deve essere utilizzato un nuovo ago. Svitare l'ago dalla siringa e fissare l'ago per l'iniezione ripetendo il passo 2 riportato sopra.

Come specificato nel precedente paragrafo incompatibilità, Hiberix può essere miscelato con Infanrix o Infanrix HepB. In questo caso il solvente di Hiberix è sostituito dal vaccino liquido Infanrix o Infanrix HepB.

Assicurarsi che il contenitore del vaccino destinato alla miscelazione con Hiberix sia un contenitore monodose. Dalla confezione di Hiberix, scartare il contenitore contenente il solvente.

Il vaccino combinato si prepara trasferendo il vaccino liquido nel flacone contenente la polvere liofilizzata di Hiberix.

Questo vaccino combinato estemporaneamente deve essere trattato allo stesso modo del vaccino Hiberix monocomponente ricostituito.

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

GlaxoSmithKline S.p.A. - Viale dell'Agricoltura 7 - 37135 Verona - Italia

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco