

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**PROCOMVAX**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCOMVAX sospensione iniettabile  
Vaccino *Haemophilus b* Coniugato (Coniugato con Proteina Meningococcica) ed Epatite B (Ricombinante)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Poliribosilribitol fosfato (PRP) di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b come PRP-OMPC	7,5 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> OMPC (complesso proteico della membrana più esterna del ceppo B11 di <i>Neisseria meningitidis</i> sottogruppo B)	125 µg
Antigene di superficie adsorbito del virus dell'epatite B (HBsAg) prodotto da cellule ricombinanti di lievito ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	5,0 µg

in 0,5 ml.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in flaconcino.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PROCOMVAX è indicato per l'immunizzazione attiva contro le malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b e contro le infezioni causate da tutti i sottotipi conosciuti del virus dell'epatite B nei lattanti di età compresa tra 6 settimane e 15 mesi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

I lattanti nati da madri HBsAg negative devono essere vaccinati con tre dosi da 0,5 ml di PROCOMVAX, preferibilmente all'età di 2, 4 e 12-15 mesi. Qualora la schedula raccomandata non possa essere esattamente seguita, l'intervallo tra le prime due dosi dovrebbe essere di circa due mesi mentre l'intervallo tra la seconda e la terza dose dovrebbe essere per quanto possibile compreso tra 8 e 11 mesi. Al fine di completare il regime di vaccinazione, devono essere somministrate tutte e tre le dosi.

I bambini che ricevono una dose di vaccino anti-epatite B alla nascita o poco dopo, possono ricevere PROCOMVAX secondo la schedula 2, 4 e 12-15 mesi di età.

#### *Bambini non vaccinati in accordo con la schedula raccomandata*

Le schedule di vaccinazione per i bambini non vaccinati secondo la schedula raccomandata devono essere considerate su base individuale.

#### Metodo di somministrazione

PER SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLARE

*Non iniettare per via endovenosa, intradermica o sottocutanea.*

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a qualcuno degli eccipienti.

I soggetti che abbiano manifestato, dopo un'iniezione, segni correlati ad ipersensibilità non devono ricevere ulteriori dosi di vaccino.

PROCOMVAX non deve essere usato nei lattanti di età inferiore a 6 settimane poiché ciò può potenzialmente determinare un fenomeno di immunotolleranza (compromissione della capacità di rispondere a successive esposizioni all'antigene PRP).

Si raccomanda di ritardare l'immunizzazione in corso di malattia febbrile acuta. Tutti i vaccini possono essere somministrati nei lattanti con malattie di gravità minore come diarrea o infezione leggera delle vie respiratorie superiori. I lattanti con malattie febbrili di grado moderato o grave devono essere vaccinati solo dopo il superamento della fase acuta della malattia.

#### **4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego**

Come per qualunque altro vaccino, devono essere disponibili adeguati presidi terapeutici, inclusa l'adrenalina, per un uso immediato nel caso in cui si dovesse verificare una reazione anafilattica o anafilattoide.

PROCOMVAX non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

I lattanti nati da madri HBsAg positive devono ricevere le ImmunoGlobuline anti-Epatite B ed il vaccino anti-Epatite B (ricombinante) alla nascita e devono completare la serie della vaccinazione anti-epatite B. Non è stata studiata la somministrazione successiva di PROCOMVAX, per il completamento del ciclo di vaccinazione anti-epatite B, nei lattanti nati da madri HBsAg positive e che hanno ricevuto HBIG, o nei lattanti nati da madri non testate per HBsAg.

Speciali precauzioni dovrebbero essere adottate nei lattanti con disordini della coagulazione come emofilia o trombocitopenia, al fine di evitare il rischio della formazione di ematomi a seguito dell'iniezione del vaccino.

Poiché PROCOMVAX non è stato studiato in soggetti affetti da patologie maligne o altrimenti immunocompromessi, non si conosce l'entità della risposta immunitaria in questi soggetti.

PROCOMVAX non protegge contro le malattie invasive causate da altri ceppi di *Haemophilus influenzae* diversi dal tipo b o contro malattie invasive (quali meningite o sepsi) causate da altri microrganismi.

PROCOMVAX non previene dall'epatite causata da altri virus che possono infettare il fegato. A causa del lungo periodo di incubazione dell'Epatite B, è possibile che un'infezione latente sia presente al momento della vaccinazione. In questi pazienti il vaccino può non prevenire l'epatite B.

PROCOMVAX può non indurre un livello protettivo anticorpale subito dopo la vaccinazione e può non indurre una risposta protettiva anticorpale in tutti i soggetti vaccinati.

Come riportato con il vaccino Polisaccaridico *Haemophilus b* ed un altro vaccino *Haemophilus b* coniugato, possono verificarsi casi di malattia da *Haemophilus b* la settimana dopo la vaccinazione, prima dell'inizio degli effetti protettivi dei vaccini.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere**

I risultati di studi di immunogenicità in aperto indicano che PROCOMVAX può essere somministrato in concomitanza con DTP (vaccino anti-Difterite, Tetano e Pertosse a cellule intere), OPV (vaccino anti-Poliomielite Orale), IPV (Vaccino anti-Poliomielite inattivato) e Merck-MMR (Vaccino a virus vivi del Morbillo, Parotite e Rosolia) utilizzando siti diversi e siringhe diverse per vaccini iniettabili. Inoltre, i risultati limitati di immunogenicità di studi controllati, in aperto, indicano che PROCOMVAX può essere somministrato in concomitanza con DTaP (vaccino anti-Difterite, Tetano e Pertosse acellulare) utilizzando siti diversi e siringhe diverse per vaccini iniettabili.

Negli studi clinici sul campo non è stata stabilita l'efficacia dei vaccini pertussici a cellule intere o acellulari somministrati in concomitanza con PROCOMVAX.

#### **4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento**

Non pertinente. Solo per uso pediatrico.

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

Non pertinente. Solo per uso pediatrico.

#### 4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici che comprendono la somministrazione di 7350 dosi di PROCOMVAX in 2993 lattanti sani di età compresa tra le 6 settimane ed i 15 mesi, PROCOMVAX è stato generalmente ben tollerato. Di questi lattanti, 1177 sono stati inclusi in studi clinici nei quali la maggior parte ha ricevuto PROCOMVAX in concomitanza con altri vaccini pediatrici. Di questi, 1110 sono stati monitorati al fine di rilevare l'eventuale comparsa di effetti indesiderati gravi e non gravi. I rimanenti 1816 lattanti sono stati inclusi in studi dove PROCOMVAX veniva somministrato in concomitanza sia con un vaccino polisaccaridico pneumococcico coniugato con proteina in corso di studio, sia con un vaccino in corso di sperimentazione anti-difterite, tetano, pertosse e polio inattivato, e sono stati sottoposti a sorveglianza per l'eventuale comparsa di effetti indesiderati gravi.

Tra i 2993 bambini che hanno ricevuto PROCOMVAX, 33 hanno manifestato effetti indesiderati gravi nell'arco dei 14 giorni successivi alla vaccinazione. Nessuno degli effetti indesiderati gravi è stato ritenuto dagli sperimentatori correlato all'uso del vaccino.

In uno di questi studi, uno studio multicentrico randomizzato, 882 lattanti sono stati assegnati in rapporto 3:1 a ricevere PROCOMVAX oppure il vaccino Merck coniugato Haemophilus b (Coniugato con la Proteina Meningococcica) (vaccino Merck PRP-OMPC) insieme con il vaccino Merck Epatite B (Ricombinante) a 2, 4, e 12-15 mesi con un monitoraggio quotidiano effettuato sui bambini per 5 giorni dopo ogni iniezione al fine di valutare le reazioni locali e sistemiche. La maggior parte dei bambini aveva ricevuto DTP e OPV in concomitanza con le prime due dosi di PROCOMVAX oppure il vaccino Merck PRP-OMPC o il vaccino Merck Epatite B (Ricombinante). A fronte delle tre dosi di PROCOMVAX, non vi sono differenze significative nella frequenza degli effetti avversi tra PROCOMVAX ed i vaccini monovalenti Merck PRP-OMPC ed il vaccino Merck Epatite B (Ricombinante). Tuttavia, la frequenza con cui si è manifestata l'irritabilità è risultata statisticamente superiore dopo le tre iniezioni combinate di PROCOMVAX e dopo la prima iniezione di PROCOMVAX rispetto a quanto si verificava con i vaccini monovalenti.

Le seguenti reazioni locali e sistemiche sono state riportate in una percentuale di bambini pari a  $\geq 1,0\%$  nei 5 giorni successivi ad ogni iniezione di PROCOMVAX: dolorabilità/irritazione, eritema, gonfiore/indurimento nel sito di iniezione; febbre ( $>38,3$  °C, come temperatura rettale); anoressia, vomito, diarrea; irritabilità, sonnolenza, pianto acuto inusuale, pianto prolungato ( $>$  di 4 ore) e pianto non altrimenti specificato; otite media. Non è stato osservato un incremento nella frequenza o nella gravità degli eventi avversi con le dosi successive alla prima.

Esperienza post-marketing

PROCOMVAX

*Ipersensibilità*

Raramente: anafilassi, angioedema, orticaria, eritema multiforme

*Sistema nervoso*

Convulsioni, convulsioni febbrili

*Cute*

nodulo al sito di iniezione

*Potenziati effetti avversi*

Inoltre, nei lattanti e bambini di età sino a 71 mesi sono stati riportati alcuni effetti avversi con i vaccini in commercio Merck PRP-OMPC e vaccino Merck Epatite B (Ricombinante). Di seguito sono riportati tali effetti avversi.

*Vaccino Merck PRP-OMPC liquido*

*Ematologici/Linfatici*

Linfoadenopatia

*Cute*

Dolore nel sito di iniezione

*Vaccino Merck Epatite B (Ricombinante)*

Reazioni comuni

Reazioni locali nel sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

Rari

- aumento degli enzimi epatici, affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali, sintomi di tipo broncospasmo, malattia da siero, trombocitopenia
- vertigini, mal di testa, parestesia
- nausea, vomito, diarrea, dolore addominale
- artralgia, mialgia
- rash, prurito
- ipotensione, sincope
- paralisi (paralisi di Bell), neuropatia, neurite (inclusa la sindrome di Guillain Barre, mielite inclusa la mielite trasversa), encefalite, neurite ottica
- linfoadenopatia

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati in merito al sovradosaggio.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Classificazione farmacoterapeutica: Antimicrobici, Codice ATC: J07CA

PROCOMVAX è un vaccino bivalente sterile costituito dai componenti antigenici impiegati nella produzione del vaccino Merck PRP-OMPC e del vaccino Merck Epatite B (Ricombinante). Questi componenti sono: il polisaccaride capsulare (PRP) di *Haemophilus influenzae* di tipo b che è legato in modo covalente ad un complesso proteico della membrana più esterna (OMPC) di *Neisseria Meningitidis* e l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) prodotto su colture di lievito ricombinanti.

L'efficacia protettiva dei componenti di PROCOMVAX è stata dimostrata nel corso di studi sul campo effettuati con i vaccini monovalenti.

*Risposte anticorpali anti-HBs verso PROCOMVAX in lattanti non precedentemente vaccinati con un vaccino dell'epatite B*

Nel corso di 4 studi clinici condotti tra il 1992 ed il 2000, PROCOMVAX è stato somministrato a 1809 lattanti, di circa 2 mesi di età, che non avevano precedentemente ricevuto alcun vaccino dell'epatite B. Questi lattanti nominalmente hanno ricevuto PROCOMVAX a 2, 4 e 12-15 mesi di età.

Nel corso di questi studi, 1503 lattanti hanno mostrato titoli anti-HBs rilevabili a seguito delle prime 2 dosi di PROCOMVAX e 1309 hanno mostrato titoli anti-HBs rilevabili a seguito della terza dose di PROCOMVAX. A seguito della somministrazione della dose 2, il 77-96% dei lattanti ha sviluppato un livello protettivo di anticorpi anti-HBs ( $\geq 10$  mUI/ml) e le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMTs) erano comprese tra 30 mUI/ml e 190 mUI/ml. A seguito della somministrazione della dose 3, il 96-100% dei lattanti ha sviluppato un livello protettivo di anticorpi anti-HBs e le GMTs erano comprese tra 897 mUI/ml e 4467 mUI/ml.

*Risposte anticorpali anti-HBs verso PROCOMVAX in lattanti precedentemente vaccinati con un vaccino dell'epatite B*

Nel corso di 4 studi clinici condotti tra il 1992 ed il 2000, PROCOMVAX è stato somministrato a 722 lattanti, di circa 2 mesi di età, che avevano precedentemente ricevuto, alla nascita, una dose singola di vaccino dell'epatite B. Questi lattanti nominalmente hanno ricevuto PROCOMVAX a 2-3, 4-5 e 12-15 mesi di età.

Nel corso di questi studi, 618 lattanti hanno mostrato titoli anti-HBs rilevabili a seguito delle prime 2 dosi di PROCOMVAX e 461 hanno mostrato titoli anti-HBs rilevabili a seguito della terza dose di PROCOMVAX. A seguito della somministrazione della dose 2, il 93-100% dei lattanti ha sviluppato un livello protettivo di anticorpi anti-HBs ( $\geq 10$  mUI/ml) e le GMTs erano comprese tra 125 mUI/ml e 417 mUI/ml. A seguito della somministrazione della dose 3, il 98-100% dei lattanti ha sviluppato un livello protettivo di anticorpi anti-HBs e le GMTs erano comprese tra 1509 mUI/ml e 3913 mUI/ml.

Attualmente non è nota la durata dell'efficacia protettiva nei confronti dell'epatite B nei soggetti vaccinati sani, e non è ancora stata definita la necessità di una dose di richiamo di routine con vaccini contenenti l'epatite B.

#### *Risposte anticorpali anti-PRP verso PROCOMVAX nei lattanti*

Nel corso di 6 studi clinici condotti tra il 1992 ed il 2000, PROCOMVAX è stato somministrato a 2528 lattanti, di circa 2 mesi di età, che non avevano precedentemente ricevuto alcun vaccino dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b. Questi lattanti nominalmente hanno ricevuto PROCOMVAX a 2, 4 e 12-15 mesi di età.

Nel corso di questi studi, 2121 lattanti hanno mostrato titoli anti-PRP rilevabili a seguito delle prime 2 dosi di PROCOMVAX e 1768 hanno mostrato titoli anti-PRP rilevabili a seguito della terza dose di PROCOMVAX. A seguito della somministrazione della dose 2, il 95-99% dei lattanti ha sviluppato anticorpi anti-PRP  $> 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ , un livello associato con la protezione a breve termine contro la malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* di tipo b, e le GMTs erano comprese tra 2,5  $\mu\text{g/ml}$  e 4,3  $\mu\text{g/ml}$ . A seguito della somministrazione della dose 3, il 92-99% dei lattanti ha sviluppato anticorpi anti-PRP  $> 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ , un livello associato con la protezione a lungo termine contro la malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* di tipo b, e le GMTs erano comprese tra 7,7  $\mu\text{g/ml}$  e 14,0  $\mu\text{g/ml}$ .

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non applicabile.

## **5.3 Dati di sicurezza preclinica**

Non applicabile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

La formulazione contiene alluminio idrossifosfato solfato amorfo e sodio borato in sodio cloruro allo 0,9%.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o con altre specialità medicinali nella stessa siringa.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro di tipo I).

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Il vaccino deve essere usato come fornito: non è necessaria la ricostituzione.

Dopo una accurata agitazione del contenuto, PROCOMVAX si presenta come una sospensione bianca leggermente opalescente. Le specialità medicinali per uso parenterale devono essere ispezionate visivamente, prima della somministrazione, quando la soluzione ed il contenitore lo permettono, per accertare la presenza di eventuali corpi estranei ed alterazioni del colore.

Agitare bene prima del prelievo e dell'uso. L'agitazione è necessaria per ottenere la sospensione del vaccino.

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

Sanofi Pasteur MSD S.N.C.

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lione

## **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/104/001

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

7 Maggio 1999

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