

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do Medicamento

INFANRIX-IPV+Hib Pó e suspensão para suspensão injetável
Vacina (adsorvida) contra a difteria, tétano, tosse convulsa (componente acelular), poliomielite (inativado) e Haemophilus influenzae do tipo b conjugado

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

Uma dose de 0,5 ml da vacina contém:

Toxóide da difteria ¹	não menos de 30 UI (25 Lf)
Toxóide do tétano ¹	não menos de 40 UI (10 Lf)
Antígenos Bordetella pertussis	
Toxóide da tosse convulsa ¹	25 microgramas
Hemaglutinina filamentosa ¹	25 microgramas
Pertactina ¹	8 microgramas
Poliovírus (inativado):	
Tipo 1 (estirpe Mahoney) ²	40 unidades de antígeno D
Tipo 2 (estirpe MEF-1) ²	8 unidades de antígeno D
Tipo 3 (estirpe Saukett) ²	32 unidades de antígeno D
Polissacárido de Haemophilus influenzae do tipo b (polirribosilribitol fosfato) conjugado com toxóide do tétano como proteína veículo	10 microgramas aproximadamente 30 microgramas

1 Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado 0,5 miligramas de Al³⁺

2 Propagado em células VERO

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Pó e suspensão para suspensão injetável.

O componente difteria, tétano, tosse convulsa acelular e poliomielite inativado (DTPa-IPV) é uma suspensão turva e branca.

O componente liofilizado Haemophilus influenzae tipo b (Hib) é um pó branco.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

INFANRIX-IPV+Hib está indicado na imunização ativa contra a difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite e doença do Haemophilus influenzae do tipo b a partir dos 2 meses de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vacinação primária:

O esquema de vacinação primária consiste em duas ou três doses administradas de acordo com as recomendações oficiais. A idade mínima para administrar a primeira dose é de 2 meses de idade. Recomenda-se o intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses subsequentes do esquema de vacinação primária.

Vacinação de reforço:

Após o esquema de vacinação primária com duas doses, deve ser administrada uma dose de reforço de INFANRIX-IPV+Hib, pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação, preferencialmente entre os 11 e 13 meses de idade.

Após o esquema de vacinação primária com três doses, deve ser administrada uma dose de reforço da vacina conjugada Hib (monovalente ou conjugada). A altura da dose de reforço da vacina conjugada Hib deve estar de acordo com as recomendações oficiais. Se a administração de antígenos adicionais do mesmo tipo estiver de acordo com as recomendações oficiais, INFANRIX-IPV+Hib pode ser administrado para esta dose de reforço.

INFANRIX-IPV+Hib também pode ser administrado como uma dose de reforço nas crianças que foram previamente imunizadas com outras vacinas contendo antígenos da DTP, poliomielite e Hib.

População pediátrica

A segurança e eficácia de INFANRIX-IPV+Hib em crianças acima dos 3 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

INFANRIX-IPV+Hib destina-se a injeção intramuscular profunda, na região antero-lateral da coxa.

Cada dose subsequente deve ser preferencialmente administrada em membros alternados.

INFANRIX-IPV+Hib deve ser administrado com precaução nos indivíduos com trombocitopenia ou problemas de coagulação, uma vez que nestes doentes pode ocorrer hemorragia após uma administração intramuscular. Deve ser aplicada pressão firme no local de injeção (sem friccionar) pelo menos durante dois minutos.

INFANRIX-IPV+Hib não deverá, em circunstância alguma, ser administrado por via intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou neomicina, polimixina e polissorbato 80.

Hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite ou Hib.

INFANRIX-IPV+Hib está contraindicado no caso de a criança ter tido uma encefalopatia de etiologia desconhecida, ocorrida no decurso de 7 dias após a administração prévia de uma vacina contendo o componente de tosse convulsa.

Tal como com outras vacinas, a administração de INFANRIX-IPV+Hib deve ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve ter-se disponível de imediato tratamento médico adequado e supervisão médica para um caso raro de reação anafilática que possa ocorrer após administração da vacina.

No caso de ocorrer algum dos efeitos a seguir indicados, em relação temporal com a administração de qualquer vacina contendo DTP, a decisão de administrar as doses subsequentes de vacina contendo um componente da tosse convulsa deve ser cuidadosamente ponderada.

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (retal) nas 48 horas seguintes, e que não seja devida a outra causa identificável.
 - Colapso ou estado semelhante ao estado de choque (episódio de hiporreatividade e hipotonia) nas 48 horas seguintes à vacinação.
 - Choro persistente, inconsolável com duração ≥ 3 horas, nas 48 horas que se seguem à vacinação.
 - Convulsões, acompanhadas ou não de febre, que ocorram no período de 3 dias após a vacinação.
- Em determinadas circunstâncias, tais como uma elevada incidência de tosse convulsa, os potenciais benefícios podem exceder os possíveis riscos, especialmente se os efeitos não estiverem associados a sequelas permanentes. De acordo com dados clínicos disponíveis, o risco destas reações é inferior com as vacinas contendo o componente pertussis acelular relativamente às vacinas contendo o componente pertussis de célula completa.

Tal como para qualquer vacina, deve ser avaliado cuidadosamente o risco-benefício da imunização com Infanrix-IPV+Hib ou do seu adiamento num lactente ou criança sofrendo de um novo episódio ou progressão de uma doença neurológica grave.

O componente Hib da vacina não confere proteção contra doenças devidas a outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra meningites provocadas por outros organismos.

Antecedentes de convulsões febris, antecedentes familiares de convulsões, antecedentes familiares de Síndrome da Morte Súbita Infantil (SIDS) e antecedentes familiares da ocorrência de um efeito adverso após vacinação contra DTP, IPV e/ou Hib não constituem contraindicações, para a administração de INFANRIX-IPV+Hib.

A infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) não é considerada uma contraindicação, para a administração de INFANRIX-IPV+Hib.

Os doentes imunodeprimidos, como, por exemplo, os doentes que estejam a fazer terapêutica imunossupressora, podem não obter a resposta imunológica esperada após a vacinação.

Foi descrita a eliminação urinária de antígeno polissacárido capsular após administração de vacinas Hib. Deste modo, é possível no teste para a deteção de antígenos ocorrerem resultados falsos positivos, no período de 1-2 semanas após a vacinação

A administração de INFANRIX-IPV+Hib deve ser registada no Certificado de Vacinação Internacional do indivíduo.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e, particularmente, nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.

Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Se INFANRIX-IPV+Hib for administrado em simultâneo com outra(s) vacina(s) injetável(eis), as vacinas devem ser sempre administradas em locais diferentes de injeção.

Tal como com outras vacinas, nos doentes que estejam a fazer terapêutica imunossupressora ou nos doentes com imunodeficiência, pode não ser possível obter uma resposta adequada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Uma vez que INFANRIX-IPV+Hib não se destina a ser utilizada em adultos, não existe informação disponível sobre a segurança da vacina quando utilizada durante a gravidez ou a lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico

O perfil de segurança apresentado seguidamente tem como base a informação de mais de 3500 indivíduos.

Tal como foi observado para a DTPa e combinações contendo a DTPa, foi notificado um aumento na reatogenicidade local e febre após a vacinação de reforço com INFANRIX-IPV+Hib, com referência ao esquema de vacinação primária.

As frequências por dose são definidas como:

Muito frequentes: (31/10)
Frequentes: (31/100 a <1/10)
Pouco frequentes: (31/1000 a <1/100)
Raros: (31/10000 a <1/1000)
Muito raros: (<1/10000)

Infeções e infestações

Pouco frequentes: infeções do sistema respiratório superior

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: linfadenopatia

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perda de apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: choro anormal, irritabilidade, agitação

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: bronquite, tosse, rinorreia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: diarreia, vómitos

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: urticária, erupções cutâneas

Raros: prurido, dermatite

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: febre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), reações no local da injeção, tais como dor e vermelhidão, inchaço local no local da injeção (≤ 50 mm)

Frequentes: reações no local da injeção incluindo endurecimento, inchaço local no local da injeção (> 50 mm)¹

Pouco frequentes: inchaço difuso no membro injetado, por vezes envolvendo a articulação adjacente¹, febre² $> 39,5^{\circ}\text{C}$, fadiga

- Farmacovigilância de pós-comercialização

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas³ e anafilactóides)

Doenças do sistema nervoso

Colapso ou estado tipo choque (episódio de hiporreatividade e hipotonia), convulsões (com ou sem febre)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Apneia³ [ver 4.4 para apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação)]

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
 Edema angioneurótico⁴

Perturbações gerais e alterações no local de administração
 Inchaço de todo o membro injetado¹, vesículas no local da injeção³

1 As crianças primo-imunizadas com vacinas contendo pertussis acelular são mais prováveis de manifestarem reações de inchaço após a administração da dose de reforço, comparativamente às crianças primo-imunizadas com vacinas contendo toda a célula. Estas reações resolveram-se em média ao fim de 4 dias.

2 Frequentes com a vacinação de reforço

3 Notificados com as vacinas DTPa da GSK.

4.9 Sobredosagem

Não aplicável.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.1 Vacinas combinadas bacterianas e virais, código ATC J07CA06

Os resultados obtidos dos ensaios clínicos para cada componente estão resumidos nas tabelas seguintes:

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos \geq do cut-off do ensaio após a vacinação primária com INFANRIX-IPV+Hib:

Anticorpo (cut-off)	3-5 meses N= 86 (1 ensaio clínico) %	1.5-3.5-6 meses N= 62 (1 ensaio clínico)- %	2-3-4 meses N= 337 (3 ensaios clínicos) %	2-4-6 meses N= 624 (6 ensaios clínicos) %	3-4-5 meses N= 127 (2 ensaios clínicos) %	3-4.5-6 meses N=198 (1 ensaio clínico) %
Antidifteria (0,1 UI/ml)*	94,1	100	98,8	99,3	94,4	99,5
Antitétano (0,1 UI/ml)*	100,0**	100	99,7	99,8	99,2	100
Anti-PT (5 U EL./ml)	99,5**	100	99,4	100	98,4	100
Anti-FHA (5 U EL./ml)	99,7**	100	100	100	100	100
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,0**	100	100	100	100	100
Anti-Polio tipo 1 (diluição 1/8)*	93,0	ND	99,1	99,5	100	100

Anti-Polio tipo 2 (diluição 1/8)*	95,3	ND	95,7	99,0	99,2	100
Anti-Polio tipo 3 (diluição 1/8)*	98,8	ND	100	100	99,2	99,4
Anti-PRP (Hib) (0,15 mg/ml)*	83,7	100	98,5	98,5	100	98,4
Anti-PRP (Hib) (1,0 mg/ml)	51,2	87,1	68,5	76,0	97,6	81,2

* cut-off aceite como indicativo de proteção

** Resultados após a dose 2 dos estudos em que a DTPa-HBV-IPV+Hib foi administrada num esquema aos 3, 5 e 11 meses de idade

N= número de indivíduos

ND: Não determinado

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos \geq do cut-off do ensaio após a vacinação de reforço com INFANRIX-IPV+Hib:

Anticorpo (cut-off)	Vacinação de reforço aos 11/12 meses de idade após o esquema de vacinação primária 3-5 meses N = 184 (1 ensaio clínico) %	Vacinação de reforço no segundo ano de vida após um esquema de vacinação primária de três doses N = 1326 (9 ensaios clínicos) %
Antidifteria (0,1 UI/ml)*	100	99,8
Antitétano (0,1 UI/ml)*	99,9**	99,9
Anti-PT (5 U EL./ml)	99,9**	99,7
Anti-FHA (5 U EL./ml)	99,9**	100
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,5**	99,9
Anti-Polio tipo 1 (diluição 1/8)*	99,4	99,9
Anti-Polio tipo 2 (diluição 1/8)*	100	100
Anti-Polio tipo 3 (diluição 1/8)*	99,4	100
Anti-PRP (Hib) (0,15 mg/ml)*	100	100
Anti-PRP (Hib) (1,0 mg/ml)	96,7	99,2

* cut-off aceite como indicativo de proteção

** Resultados após a dose 3 dos estudos em que a DTPa-HBV-IPV+Hib foi administrada num esquema aos 3, 5 e 11 meses de idade

N= número de indivíduos

A efetividade do componente Hib (quando combinado com DTPa-IPV ou DTPa-HBV-IPV) foi investigado através de um extenso estudo de vigilância pós-comercialização realizado na Alemanha. Após um período de seguimento de 4,5 anos, a efetividade das vacinas DTPa+Hib ou DTPa-IPV+Hib foi de 96,7% para a séria primária completa e 98,5% para a dose de reforço (independentemente da primo-imunização). Após um período de seguimento de 7 anos, a efetividade do componente Hib das duas vacinas hexavalentes foi de 89,6% para a séria primária completa e 100% para as séries primárias e mais a dose de reforço (independentemente da vacina Hib administrada na primoimunização).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não é necessária a avaliação das propriedades farmacocinéticas no caso das vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança, toxicidade específica e compatibilidade de excipientes.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Componente Hib liofilizado:

Lactose

Componente DTPa-IPV líquido:

Cloreto de sódio

Meio 199 (como estabilizante, contendo aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias)

Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade dos componentes da vacina, antes da reconstituição, é de 3 anos.

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente. Caso não seja administrada imediatamente, o armazenamento antes e durante a utilização é da responsabilidade do utilizador e normalmente não deve exceder mais de 8 horas a 2°C – 8°C (no frigorífico).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (butilo).

0,5 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (butilo). Embalagens de 1, 10, 20, 25, 40, 50 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Após armazenamento da suspensão de DTPa-IPV, pode ser observado um depósito branco sobrenadante na seringa. Este não é um sinal de deterioração.

A suspensão DTPa-IPV no frasco para injetáveis deve ser bem agitada para se obter uma suspensão homogénea. A suspensão de DTPa-IPV, o pó de Hib e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente a fim de se detetarem quaisquer partículas estranhas e/ou aspeto físico alterado antes da administração. A vacina deverá ser rejeitada se algum destes factos for observado.

A vacina é reconstituída por adição da totalidade do conteúdo do frasco para injetáveis com a suspensão de DTPa-IPV no frasco para injetáveis contendo o pó de Hib. A mistura deve ser administrada imediatamente. As instruções detalhadas para reconstituição são:

Agitar o frasco para injetáveis contendo a suspensão de DTPa-IPV

Colocar uma agulha numa seringa vazia e retirar a suspensão de DTPa-IPV do frasco para dentro da seringa.

Injetar a totalidade do seu conteúdo no frasco com Hib.

Com a agulha ainda colocada, agitar vigorosamente o frasco com Hib e verificar se a dissolução está completa.

Retirar totalmente a mistura do frasco para a seringa.

Substituir a agulha pela agulha de administração de medida apropriada e administrar a vacina.

Se a vacina não for administrada imediatamente, agitar a solução vigorosamente antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Dr. António Loureiro Borges, 3

Arquiparque – Miraflores

1495-131 Algés

8. Número(s) da Autorização de Introdução no Mercado

Frasco para injetáveis + 1 Frasco suspensão: Embalagem de 1:	2856383
Frasco para injetáveis + 10 Frascos suspensão: Embalagem de 10:	2856482
Frasco para injetáveis + 20 Frascos suspensão: Embalagem de 20:	4059283
Frasco para injetáveis + 25 Frascos suspensão: Embalagem de 25:	2856581
Frasco para injetáveis + 40 Frascos suspensão: Embalagem de 40:	4059382
Frasco para injetáveis + 50 Frascos suspensão: Embalagem de 50:	4059481
Frasco para injetáveis + 100 Frascos suspensão: Embalagem de 100:	4059580

9. Data da Primeira Autorização/Renovação da Autorização de Introdução no Mercado

Data da primeira autorização: 26 de janeiro de 1999

Data da última renovação:

10. Data da Revisão do Texto

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do Medicamento

INFANRIX-IPV+Hib Pó e suspensão para suspensão injetável

Vacina (adsorvida) contra a difteria, tétano, tosse convulsa (componente acelular), poliomielite (inativado) e Haemophilus influenzae do tipo b conjugado

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

Uma dose de 0,5 ml da vacina contém:

Toxóide da difteria ¹	não menos de 30 UI (25 Lf)
Toxóide do tétano ¹	não menos de 40 UI (10 Lf)
Antígenos Bordetella pertussis	
Toxóide da tosse convulsa ¹	25 microgramas
Hemaglutinina filamentosa ¹	25 microgramas
Pertactina ¹	8 microgramas
Poliovírus (inativado):	
Tipo 1 (estirpe Mahoney) ²	40 unidades de antígeno D
Tipo 2 (estirpe MEF-1) ²	8 unidades de antígeno D
Tipo 3 (estirpe Saukett) ²	32 unidades de antígeno D
Polissacarídeo de Haemophilus influenzae do tipo b (polirribosilribitol fosfato) conjugado com toxóide do tétano como proteína veículo	10 microgramas aproximadamente 30 microgramas

1	Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado	0,5 miligramas de Al ³⁺
2	Propagado em células VERO	

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Pó e suspensão para suspensão injetável.

O componente difteria, tétano, tosse convulsa acelular e poliomielite inativado (DTPa-IPV) é uma suspensão turva e branca.

O componente liofilizado Haemophilus influenzae tipo b (Hib) é um pó branco.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

INFANRIX-IPV+Hib está indicado na imunização ativa, contra a difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite e doença do Haemophilus influenzae do tipo b a partir dos 2 meses de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vacinação primária:

O esquema de vacinação primária consiste em duas ou três doses administradas de acordo com as recomendações oficiais. A idade mínima para administrar a primeira dose é de 2 meses de idade. Recomenda-se o intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses subsequentes do esquema de vacinação primária.

Vacinação de reforço:

Após o esquema de vacinação primária com duas doses, deve ser administrada uma dose de reforço de INFANRIX-IPV+Hib, pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação, preferencialmente entre os 11 e 13 meses de idade.

Após o esquema de vacinação primária com três doses, deve ser administrada uma dose de reforço da vacina conjugada Hib (monovalente ou conjugada). A altura da dose de reforço da vacina conjugada Hib deve estar de acordo com as recomendações oficiais. Se a administração de antígenos adicionais do mesmo tipo estiver de acordo com as recomendações oficiais, INFANRIX-IPV+Hib pode ser administrado para esta dose de reforço.

INFANRIX-IPV+Hib também pode ser administrado como uma dose de reforço nas crianças que foram previamente imunizadas com outras vacinas contendo antígenos da DTP, poliomielite e Hib.

População pediátrica

A segurança e eficácia de INFANRIX-IPV+Hib em crianças acima dos 3 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

INFANRIX-IPV+Hib destina-se a injeção intramuscular profunda, na região antero-lateral da coxa.

Cada dose subsequente deve ser preferencialmente administrada em membros alternados.

INFANRIX-IPV+Hib deve ser administrado com precaução nos indivíduos com trombocitopenia ou problemas de coagulação, uma vez que nestes doentes pode ocorrer hemorragia após uma administração intramuscular. Deve ser aplicada pressão firme no local de injeção (sem friccionar) pelo menos durante dois minutos.

INFANRIX-IPV+Hib não deverá, em circunstância alguma, ser administrado por via intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou neomicina, polimixina e polissorbato 80.

Hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite ou Hib.

INFANRIX-IPV+Hib está contraindicado no caso de a criança ter tido uma encefalopatia de etiologia desconhecida, ocorrida no decurso de 7 dias após a administração prévia de uma vacina contendo o componente de tosse convulsa.

Tal como com outras vacinas, a administração de INFANRIX-IPV+Hib deve ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve ter-se disponível de imediato tratamento médico adequado e supervisão médica para um caso raro de reação anafilática que possa ocorrer após administração da vacina.

No caso de ocorrer algum dos efeitos a seguir indicados, em relação temporal com a administração de qualquer vacina contendo DTP, a decisão de administrar as doses subsequentes de vacina contendo um componente da tosse convulsa deve ser cuidadosamente ponderada. Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (retal) nas 48 horas seguintes, e que não seja devida a outra causa identificável.

Colapso ou estado semelhante ao estado de choque (episódio de hiporreatividade e hipotonia) nas 48 horas seguintes à vacinação.

Choro persistente, inconsolável com duração ≥ 3 horas, nas 48 horas que se seguem à vacinação. Convulsões, acompanhadas ou não de febre, que ocorram no período de 3 dias após a vacinação. Em determinadas circunstâncias, tais como uma elevada incidência de tosse convulsa, os potenciais benefícios podem exceder os possíveis riscos, especialmente se os efeitos não estiverem associados a sequelas permanentes. De acordo com dados clínicos disponíveis, o risco destas reações é inferior com as vacinas contendo o componente pertussis acelular relativamente às vacinas contendo o componente pertussis de célula completa.

Tal como para qualquer vacina, deve ser avaliado cuidadosamente o risco-benefício da imunização com Infanrix-IPV+Hib ou do seu adiamento num lactente ou criança sofrendo de um novo episódio ou progressão de uma doença neurológica grave.

O componente Hib da vacina não confere proteção contra doenças devidas a outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra meningites provocadas por outros organismos.

Antecedentes de convulsões febris, antecedentes familiares de convulsões, antecedentes familiares de Síndrome da Morte Súbita Infantil (SIDS) e antecedentes familiares da ocorrência de um efeito adverso após vacinação contra DTP, IPV e/ou Hib não constituem contraindicações, para a administração de INFANRIX-IPV+Hib.

A infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) não é considerada uma contraindicação, para a administração de INFANRIX-IPV+Hib.

Os doentes imunodeprimidos, como, por exemplo, os doentes que estejam a fazer terapêutica imunossupressora, podem não obter a resposta imunológica esperada após a vacinação.

Foi descrita a eliminação urinária de antigénio polissacárido capsular após administração de vacinas Hib. Deste modo, é possível no teste para a deteção de antigénios ocorrerem resultados falsos positivos, no período de 1-2 semanas após a vacinação.

A administração de INFANRIX-IPV+Hib deve ser registada no Certificado de Vacinação Internacional do indivíduo.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e, particularmente, nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.

Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Se INFANRIX-IPV+Hib for administrado em simultâneo com outra(s) vacina(s) injetável(eis), as vacinas devem ser sempre administradas em locais diferentes de injeção.

Tal como com outras vacinas, nos doentes que estejam a fazer terapêutica imunossupressora ou nos doentes com imunodeficiência, pode não ser possível obter uma resposta adequada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Uma vez que INFANRIX-IPV+Hib não se destina a ser utilizada em adultos, não existe informação disponível sobre a segurança da vacina quando utilizada durante a gravidez ou a lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico

O perfil de segurança apresentado seguidamente tem como base a informação de mais de 3500 indivíduos.

Tal como foi observado para a DTPa e combinações contendo a DTPa, foi notificado um aumento na reactividade local e febre após a vacinação de reforço com INFANRIX-IPV+Hib, com referência ao esquema de vacinação primária.

As frequências por dose são definidas como:

Muito frequentes: (31/10)
Frequentes: (31/100 a <1/10)
Pouco frequentes: (31/1000 a <1/100)
Raros: (31/10000 a <1/1000)
Muito raros: (<1/10000)

Infeções e infestações

Pouco frequentes: infeções do sistema respiratório superior

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: linfadenopatia

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perda de apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: choro anormal, irritabilidade, agitação

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: bronquite, tosse, rinorreia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: diarreia, vómitos

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: urticária, erupções cutâneas

Raros: prurido, dermatite

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: febre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), reações no local da injeção, tais como dor e vermelhidão, inchaço local no local da injeção (≤ 50 mm)

Frequentes: reações no local da injeção incluindo endurecimento, inchaço local no local da injeção (> 50 mm)¹

Pouco frequentes: inchaço difuso no membro injetado, por vezes envolvendo a articulação adjacente¹, febre² $> 39,5^{\circ}\text{C}$, fadiga

- Farmacovigilância de pós-comercialização

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas³ e anafilactóides)

Doenças do sistema nervoso

Colapso ou estado tipo choque (episódio de hiporreatividade e hipotonia), convulsões (com ou sem febre)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Apneia³ [ver 4.4 para apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação)]

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
 Edema angioneurótico⁴

Perturbações gerais e alterações no local de administração
 Inchaço de todo o membro injetado¹, vesículas no local da injeção³

1 As crianças primo-imunizadas com vacinas contendo pertussis acelular são mais prováveis de manifestarem reações de inchaço após a administração da dose de reforço, comparativamente às crianças primo-imunizadas com vacinas contendo toda a célula. Estas reações resolveram-se em média ao fim de 4 dias.

2 Frequentes com a vacinação de reforço

3 Notificados com as vacinas DTPa da GSK.

4.9 Sobredosagem

Não aplicável.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.1 Vacinas combinadas bacterianas e virais, código ATC: J07CA06

Os resultados obtidos dos ensaios clínicos para cada componente estão resumidos nas tabelas seguintes:

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos \geq do cut-off do ensaio após a vacinação primária com INFANRIX-IPV+Hib:

Anticorpo (cut-off)	3-5 meses N= 86 (1 ensaio clínico) %	1.5-3.5-6 meses N= 62 (1 ensaio clínico)- %	2-3-4 meses N= 337 (3 ensaios clínicos) %	2-4-6 meses N= 624 (6 ensaios clínicos) %	3-4-5 meses N= 127 (2 ensaios clínicos) %	3-4.5-6 meses N=198 (1 ensaio clínico) %
Antidifteria (0,1 UI/ml)*	94,1	100	98,8	99,3	94,4	99,5
Antitétano (0,1 UI/ml)*	100,0**	100	99,7	99,8	99,2	100
Anti-PT (5 U EL./ml)	99,5**	100	99,4	100	98,4	100
Anti-FHA (5 U EL./ml)	99,7**	100	100	100	100	100
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,0**	100	100	100	100	100
Anti-Polio tipo 1 (diluição 1/8)*	93,0	ND	99,1	99,5	100	100

Anti-Polio tipo 2 (diluição 1/8)*	95,3	ND	95,7	99,0	99,2	100
Anti-Polio tipo 3 (diluição 1/8)*	98,8	ND	100	100	99,2	99,4
Anti-PRP (Hib) (0,15 mg/ml)*	83,7	100	98,5	98,5	100	98,4
Anti-PRP (Hib) (1,0 mg/ml)	51,2	87,1	68,5	76,0	97,6	81,2

* cut-off aceite como indicativo de proteção

** Resultados após a dose 2 dos estudos em que a DTPa-HBV-IPV+Hib foi administrada num esquema aos 3, 5 e 11 meses de idade

N= número de indivíduos

ND: Não determinado

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos \geq do cut-off do ensaio após a vacinação de reforço com INFANRIX-IPV+Hib:

Anticorpo (cut-off)	Vacinação de reforço aos 11/12 meses de idade após o esquema de vacinação primária 3-5 meses N =184 (1 ensaio clínico) %	Vacinação de reforço no segundo ano de vida após um esquema de vacinação primária de três doses N = 1326 (9 ensaios clínicos) %
Antidifteria (0,1 UI/ml)*	100	99,8
Antitétano (0,1 UI/ml)*	99,9**	99,9
Anti-PT (5 U EL./ml)	99,9**	99,7
Anti-FHA (5 U EL./ml)	99,9**	100
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,5**	99,9
Anti-Polio tipo 1 (diluição 1/8)*	99,4	99,9
Anti-Polio tipo 2 (diluição 1/8)*	100	100
Anti-Polio tipo 3 (diluição 1/8)*	99,4	100
Anti-PRP (Hib) (0,15 mg/ml)*	100	100
Anti-PRP (Hib) (1,0 mg/ml)	96,7	99,2

* cut-off aceite como indicativo de proteção

** Resultados após a dose 3 dos estudos em que a DTPa-HBV-IPV+Hib foi administrada num esquema aos 3, 5 e 11 meses de idade

N= número de indivíduos

A efetividade do componente Hib (quando combinado com DTPa-IPV ou DTPa-HBV-IPV) foi investigado através de um extenso estudo de vigilância pós-comercialização realizado na Alemanha. Após um período de seguimento de 4,5 anos, a efetividade das vacinas DTPa+Hib ou DTPa-IPV+Hib foi de 96,7% para a séria primária completa e 98,5% para a dose de reforço (independentemente da primo-imunização). Após um período de seguimento de 7 anos, a efetividade do componente Hib das duas vacinas hexavalentes foi de 89,6% para a séria primária completa e 100% para as séries primárias e mais a dose de reforço (independentemente da vacina Hib administrada na primoimunização).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não é necessária a avaliação das propriedades farmacocinéticas no caso das vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança, toxicidade específica e compatibilidade de excipientes.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Componente Hib liofilizado:

Lactose

Componente DTPa-IPV líquido:

Cloreto de sódio

Meio 199 (como estabilizante, contendo aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias)

Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade dos componentes da vacina, antes da reconstituição, é de 3 anos.

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente. Caso não seja administrada imediatamente, o armazenamento antes e durante a utilização é da responsabilidade do utilizador e normalmente não deve exceder mais de 8 horas a 2°C – 8°C (no frigorífico).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (butilo).

0,5 ml de suspensão em seringas pré-cheias (vidro tipo I) com um travão de êmbolo (butilo), com ou sem agulha. Embalagens de 1, 10, 20, 25, 40, 50 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Após armazenamento da suspensão de DTPa-IPV, pode ser observado um depósito branco sobrenadante na seringa. Este não é um sinal de deterioração.

A seringa pré-cheia deve ser bem agitada para se obter uma suspensão homogénea. A suspensão de DTPa-IPV na seringa pré-cheia, o pó de Hib no frasco para injetáveis e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente a fim de se detetarem quaisquer partículas estranhas e/ou aspeto físico alterado antes da administração. A vacina deverá ser rejeitada se algum destes factos for observado.

A vacina é reconstituída por adição da totalidade do conteúdo da seringa pré-cheia de suspensão de DTPa-IPV no frasco para injetáveis contendo o pó de Hib. A mistura deve ser administrada imediatamente. As instruções detalhadas para reconstituição são:

Agitar a seringa pré-cheia contendo a suspensão de DTPa-IPV

Colocar uma agulha na seringa pré-cheia de DTPa-IPV e injetar o seu conteúdo no frasco para injetáveis com Hib.

Com a agulha ainda colocada, agitar vigorosamente o frasco com Hib e verificar se a dissolução está completa.

Retirar totalmente a mistura do frasco para a seringa.

Substituir a agulha pela agulha de administração de medida apropriada e administrar a vacina.

Se a vacina não for administrada imediatamente, agitar a solução vigorosamente antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Dr. António Loureiro Borges, 3

Arquiparque – Miraflores

1495-131 Algés

8. Números da Autorização de Introdução no Mercado

Seringa pré-cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 1:	2857688
Seringa pré- cheia. s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 10:	2857787
Seringa pré- cheia. s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 20:	4059689
Seringa pré- cheia. s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 25:	2857886
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 40:	4059788
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 50:	4059887
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.: Emb. de 100:	4059986
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj. + 2 agulhas: Emb. de 1:	2857985
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj. + 2 agulhas: Emb. de 10:	2858082
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.+ 2 agulhas: Emb. de 20:	4060083
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.+ 2 agulhas: Emb. de 25:	2858181
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.+ 2 agulhas: Emb. de 40:	4060182
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj. + 2 agulhas: Emb. de 50:	4068680
Seringa pré- cheia s/ agulha fixa + Frasco p/ inj.+ 2 agulhas: Emb. de 100:	4068789

9. Data Da Primeira Autorização/Renovação Da Autorização De Introdução No Mercado

Data da primeira autorização: 26 de janeiro de 1999

Data da última renovação: 25 de agosto de 2010

10. Data da Revisão do Texto