



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5303

BUENOS AIRES, 22 AGO 2013

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-022767-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de la vacuna denominada HEXAXIM / VACUNA ANTIDIFTERICA, ANTITETANICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELITICA (INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b, ADSORBIDA, que será elaborada en Francia.

Que lo solicitado se encuadra en la Disposición ANMAT N° 705/05, la cual se aplica a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas sometidas al trámite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5303

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), en la que informa que: a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en su informe; b) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; c) el establecimiento propuesto demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) ha tomado la intervención de su competencia emitiendo el informe técnico correspondiente, del cual surge, en resumen, que HEXAXIM es una nueva vacuna pediátrica hexavalente de combinación que se ha desarrollado para la inmunización primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños en el área internacional.

Que agrega la DEM que la mencionada vacuna brinda protección contra 6 enfermedades que la OMS (Organización Mundial de la Salud) considera prioritarias para la salud pública: difteria, tétanos, tos ferina (tos convulsa), poliomielitis, hepatitis B e infección invasiva por Haemophilus Influenzae tipo b,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5303

siendo las poblaciones objetivo los lactantes de 6 semanas a 2 meses de edad y los niños en su 2º año de vida.

Que continúa explicando que HEXAXIM contiene los mismos antígenos que la vacuna pentavalente que ya se encuentra autorizada de nombre comercial “Pentaxim”, con la adición de un antígeno recombinante de Hep B derivado de levaduras.

Que con relación a los ensayos clínicos, informa la DEM que HEXAXIM fue investigada en alrededor de 12 estudios, que fueron conducidos en 4 continentes, incluyendo niños de diferentes etnias y de entre 6 meses y 2 años de edad.

Que concluye la DEM que los estudios demostraron que HEXAXIM fue eficaz para producir anticuerpos protectores y el refuerzo de la vacunación fue efectiva para mantener los niveles de anticuerpos (Ac) protectores; alrededor del 93% de los niños obtuvieron Ac protectores de difteria, tétanos, pertussis, virus de la hepatitis B, poliovirus Hib, luego del primer ciclo de vacunación.

Que finalmente indica la DEM que HEXAXIMA se encuentra aprobada y autorizada su comercialización en varios países tales como Alemania, España, Suecia, Austria, Italia, Francia, Holanda, Guatemala, México, Paraguay y Perú.

Que finalmente cabe destacar que mediante expediente N° 1-47-010581-13-7 se presentó para su evaluación el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5303

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial HEXAXIM y nombre/s genérico/s VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETANICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR; MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN) ANTIPOLIOMIELITICA (INACTIVADA) Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, ADSORBIDA, la que será elaborada en Francia, de acuerdo



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5303

a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.4 por SANOFI PASTEUR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° _____", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

§ ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y contar con la aprobación del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) por parte del Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5303

ARTICULO 6º - Establécese que la firma SANOFI PASTEUR S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 10º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022767-11-1

DISPOSICIÓN N°: **5303**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM

MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 5303

Nombre comercial: HEXAXIM.

Nombre/s genérico/s: VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETANICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR; MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN) ANTIPOLIOMIELITICA (INACTIVADA) Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, ADSORBIDA.

Forma/s farmacéutica/s: SUSPENSION INYECTABLE.

§. Industria: FRANCESA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. 1993): FRANCIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: SANOFI PASTEUR S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: 1541, AVENUE MARCEL MERIEUX 69280, MARCY L'ETOILE, FRANCIA y PARC INDUSTRIEL d'INCARVILLE, 27100 VAL-DE-REUIL, FRANCIA (SANOFI PASTEUR SA).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 8 Nº 703 (esquina 5) - PARQUE INDUSTRIAL PILAR (1629) - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5303

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.

Nombre Comercial: HEXAXIM.

Clasificación ATC: J07CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA PARA LA VACUNACION PRIMARIA Y DE REFUERZO DE LACTANTES A PARTIR DE LAS SEIS SEMANAS DE EDAD CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, PERTUSSIS O TOS FERINA, HEPATITIS B, POLIOMIELITIS E INFECCIONES INVASIVAS CAUSADAS POR EL HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (COMO MENINGITIS, SEPTICEMIA, CELULITIS, ARTRITIS, EPIGLOTITIS, NEUMOPATIA, OSTEOMIELITIS).

§ Concentración/es: 40 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T1, 10 MCG/DOSIS DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B, 40 UI DE TOXOIDE TETANICO, 20 UI DE TOXOIDE DIFTERICO, 8 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T2, 32 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T3, 50 MCG/DOSIS DE BORDETELLA PERTUSSIS, 12 MCG/DOSIS DE POLISACARIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, 22-36 MCG/DOSIS DE PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5303

Genérico/s: 40 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T1, 10 MCG/DOSIS DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B, 40 UI DE TOXOIDE TETANICO, 20 UI DE TOXOIDE DIFTERICO, 8 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T2, 32 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T3, 50 MCG/DOSIS DE BORDETELLA PERTUSSIS, 12 MCG/DOSIS DE POLISACARIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, 22-36 MCG/DOSIS DE PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA.

Excipientes: SACAROSA 10.6 MG, FOSFATO DISODICO DE HIDROGENO 1.5 MG, TROMETAMOL 0.2 MG, AMINOACIDOS ESCENCIALES 1.1 MG, DIHIDROGENOFOSFATO DE POTASIO 1.6 MG, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO ACETICO GLACIAL Y/O ACIDO CLORHIDRICO CONCENTRADO C.S.P. AJUSTAR PH., AGUA PARA INYECCION C.S.P. 0.5 ML.

§ Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: EL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B (HBSAG) SE PRODUCE MEDIANTE EL CULTIVO DE UNA LEVADURA RECOMBINANTE DE LA ESPECIE HANSENULA POLYMORPHA. EL TOXOIDE DIFTÉRICO PURIFICADO (PDT) SE ELABORA A PARTIR DE SU TOXINA MEDIANTE DETOXIFICACIÓN CON FORMALDEHÍDO, SEGUIDA DE PURIFICACIÓN: LA TOXINA DIFTÉRICA SE PREPARA A PARTIR DE CEPAS DE CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE. EL TOXOIDE TETÁNICO PURIFICADO (PTT) SE ELABORA A PARTIR

Mg



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5303

DE SU TOXINA RESPECTIVA MEDIANTE DETOXIFICACIÓN CON FORMALDEHIDO, SEGUIDA DE PURIFICACIÓN: LA TOXINA TETÁNICA SE PREPARA A PARTIR DE CEPAS DE CLOSTRIDIUM TETANI. EL TOXOIDE PERTÚSICO PURIFICADO (PTXD) Y HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA (FHA) SE OBTIENEN A PARTIR DEL PROCESO DE FERMENTACIÓN Y SE PURIFICAN DE MANERA SEPARADA POR MEDIO DE CROMATOGRAFÍA DE ADSORCIÓN Y CROMATOGRAFÍA DE AFINIDAD. EL GRANEL TRIVALENTE CONCENTRADO DE VIRUS INACTIVADO DE LA POLIOMIELITIS (IPV) SE OBTIENE AL MEZCLAR CANTIDADES DEFINIDAS DE MONOVALENTES DE POLIOVIRUS TIPO1, TIPO 2 Y TIPO 3. EL VIRUS SE MULTIPLICA EN CÉLULAS VERO. EL POLISACÁRIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO CON PROTEÍNA TETÁNICA PURIFICADA TRANSPORTADORA PARA (PRP-T) SE PREPARA A PARTIR DE LA FERMENTACIÓN DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B.

5

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO TIPO I CON CIERRE ELASTOMERICO, VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BUTILO GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml CON AGUJA ACOPLADA.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml, ACOMPAÑADAS CON 1 Ó 2 AGUJAS SEPARADAS.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 VIALES MONODOSIS DE 0.5 ml.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS
PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml CON AGUJA ACOPLADA.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml,
ACOMPAÑADAS CON 1 Ó 2 AGUJAS SEPARADAS.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 VIALES MONODOSIS DE 0.5 ml.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR; TEMPERATURA DESDE 2 °C. HASTA 8
°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o.
1993): FRANCIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: SANOFI PASTEUR SA.

Domicilio del establecimiento elaborador: 1541, AVENUE MARCEL MERIEUX
69280, MARCY L'ETOILE, FRANCIA y PARC INDUSTRIEL d'INCARVILLE, 27100
VAL-DE-REUIL, FRANCIA (SANOFI PASTEUR SA).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 8 N° 703 (esquina
5) - PARQUE INDUSTRIAL PILAR (1629) - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

5303

M
J

Wsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

~~5303~~

O. A. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



5303

Proyecto de rótulo

HEXAXIM

VACUNA ANTIDIFTERICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b, ADSORBIDA

Suspensión inyectable para inyección intramuscular

1 jeringa prellenada con aguja acoplada – (1 dosis) – 0,5 ml

Industria de origen: Francia

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Una dosis¹ (0,5 ml) contiene:

Toxoides diftérico..... no menos de 20 UI²

Toxoides tetánico..... no menos de 40 UI²

Antígenos de *Bordetella Pertussis*

Toxoides pertúsicos..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentosa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)³

Tipo 1 (Mahoney)..... 40 unidades de antígeno D⁴

Tipo 2 (MEF-1)..... 8 unidades de antígeno D⁴

Tipo 3 (Saukett) 32 unidades de antígeno D⁴

Antígeno de superficie de la Hepatitis B⁵..... 10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato)..... 12 microgramos

(conjugado con proteína tetánica 22-36 microgramos)

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) (0,6 mg Al³⁺)

² Como límite inferior de confianza (p= 0,95)

³ Producido en células Vero.

⁴ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado

⁵ Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

Excipientes: Solución tamponada: Fosfato disódico de hidrógeno; Dihidrógeno fosfato de potasio; Aminoácidos esenciales⁶; Trometamol; Sacarosa; Hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial y/o ácido clorhídrico concentrado para ajuste de pH; Agua para inyectables.

⁶ Incluyen L-fenilalanina

La vacuna puede contener restos de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Ver prospecto adjunto.

Solo para inyección intramuscular.

Agitar antes de usar

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2°C y +8°C (en refrigerador). NO CONGELAR.

A falta de estudios de fotoestabilidad, esta vacuna debe mantenerse al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado por:

SANOPI PASTEUR S.A.

1541, avenue Marcel Méricux, 69280, Marcy l'Etoile, Francia
Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val-de-Reuil, Francia

Importado y distribuido por:

SANOPI PASTEUR S.A.

Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro – Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) – Parque Industrial Pilar (1629) – Provincia de Buenos Aires.

ARG 12/2011

Nota: este texto se repetirá en los envases conteniendo 10, 20 ó 50 jeringas prellenadas, con agujas acopladas, monodosis de 0,5 ml.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOPI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOPI PASTEUR S.A.

ORIGINAL



5303

Proyecto de rótulo

HEXAXIM

VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b, ADSORBIDA
Suspensión inyectable para inyección intramuscular

1 jeringa prellenada acompañada con 1 ó 2 agujas separadas – (1 dosis) – 0,5 ml

Industria de origen: Francia

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Una dosis¹ (0,5 ml) contiene:

Toxoides diftérico..... no menos de 20 UI²

Toxoides tetánico..... no menos de 40 UI²

Antígenos de *Bordetella Pertussis*

Toxoides pertúsico..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentosa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)³

Tipo 1 (Mahoney)..... 40 unidades de antígeno D⁴

Tipo 2 (MEF-1)..... 8 unidades de antígeno D⁴

Tipo 3 (Saukett) 32 unidades de antígeno D⁴

Antígeno de superficie de la Hepatitis B⁵..... 10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-
fosfato).....12 microgramos

(conjugado con proteína tetánica 22-36 microgramos)

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) (0,6 mg Al³⁺)

² Como límite inferior de confianza (p= 0,95)

³ Producido en células Vero.

⁴ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunológico apropiado

⁵ Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

Excipientes: Solución tamponada: Fosfato disódico de hidrógeno; Dihidrógeno fosfato de potasio; Aminoácidos esenciales⁶; Trometamol; Sacarosa; Hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial y/o ácido clorhídrico concentrado para ajuste de pH; Agua para inyectables.

⁶ Incluyen L-fenilalanina

La vacuna puede contener restos de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Ver prospecto adjunto.

Solo para inyección intramuscular.

Agitar antes de usar

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2°C y +8°C (en refrigerador). NO CONGELAR.

A falta de estudios de fotoestabilidad, esta vacuna debe mantenerse al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado por:

SANOFI PASTEUR S.A.

1541, avenue Marcel Mérieux, 69280, Marcy l'Etoile, Francia
Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val-de-Reuil, Francia

Importado y distribuido por:

SANOFI PASTEUR S.A.

Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro – Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) – Parque Industrial Pilar (1629) – Provincia de Buenos Aires.

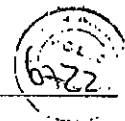
ARG 12/2011

Nota: este texto se repetirá en los envases conteniendo 10, 20 ó 50 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml, acompañadas con 1 ó 2 agujas separadas.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL



5303

Proyecto de rótulo

HEXAXIM

VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b, ADSORBIDA
Suspensión inyectable para inyección intramuscular

1 vial – (1 dosis) – 0,5 ml

Industria de origen: Francia / Italia

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Una dosis¹ (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico..... no menos de 20 UI²

Toxoide tetánico..... no menos de 40 UI²

Antígenos de *Bordetella Pertussis*

Toxoide pertussico..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentososa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)³

Tipo 1 (Mahoney)..... 40 unidades de antígeno D⁴

Tipo 2 (MEF-1)..... 8 unidades de antígeno D⁴

Tipo 3 (Saukett) 32 unidades de antígeno D⁴

Antígeno de superficie de la Hepatitis B⁵..... 10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato)..... 12 microgramos

(conjugado con proteína tetánica 22-36 microgramos)

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) (0,6 mg Al³⁺)

² Como límite inferior de confianza (p= 0,95)

³ Producido en células Vero.

⁴ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunológico apropiado

⁵ Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

Excipientes: Solución tamponada: Fosfato disódico de hidrógeno; Dihidrógeno fosfato de potasio; Aminoácidos esenciales⁶; Trometamol; Sacarosa; Hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial y/o ácido clorhídrico concentrado para ajuste de pH; Agua para inyectables.

⁶ Incluyen L-fenilalanina

La vacuna puede contener restos de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Ver prospecto adjunto.

Solo para inyección intramuscular.

Agitar antes de usar

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2°C y +8°C (en refrigerador). NO CONGELAR.

A falta de estudios de fotoestabilidad, esta vacuna debe mantenerse al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado por:

SANOPI PASTEUR S.A.

1541, avenue Marcel Mérieux, 69280, Marcy l'Etoile, Francia

Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val-de-Reuil, Francia

SANOPI AVENTIS - GRUPPO LEPETIT S.R.L

Localidad de Valcanello, 03012 Anagni, Italia

Importado y distribuido por:

SANOPI PASTEUR S.A.

Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro – Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) – Parque Industrial Pilar (1629) – Provincia de Buenos Aires.

ARG 12/2011

Nota: este texto se repetirá en los envases conteniendo 10, 20 ó 50 viales monodosis de 0,5 ml.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOPI PASTEUR S.A.



Proyecto de prospecto

HEXAXIM
VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b, ADSORBIDA
Suspensión inyectable para inyección intramuscular

Venta bajo receta

Industria de origen: Francia (jeringas prellenadas)
Francia / Italia (viales)

COMPOSICIÓN

Una dosis¹ (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico.....	no menos de 20 UI ²
Toxoide tetánico.....	no menos de 40 UI ²
Antígenos de <i>Bordetella</i> Pertussis	
Toxoide pertúsico.....	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa.....	25 microgramos ³
Poliovirus (Inactivado) ³	
Tipo 1 (Mahoney).....	40 unidades de antígeno D ⁴
Tipo 2 (MEF-1).....	8 unidades de antígeno D ⁴
Tipo 3 (Saukett).....	32 unidades de antígeno D ⁴
Antígeno de superficie de la Hepatitis B ⁵	10 microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato).....	12 microgramos

(conjugado con proteína tetánica 22-36 microgramos)

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) (0,6 mg Al³⁺)

² Como límite inferior de confianza (p= 0,95)

³ Producido en células Vero.

⁴ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunológico apropiado

⁵ Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

Excipientes:

Solución tamponada:

Fosfato disódico de hidrógeno.....	1,5 mg
Dihidrógeno fosfato de potasio.....	1,6 mg
Aminoácidos esenciales ⁶	1,1 mg
Trometamol.....	0,2 mg
Sacarosa.....	10,6 mg
Hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial y/o ácido clorhídrico concentrado para ajuste de pH	
Agua para inyectables.....c.s.p.....	0,5 ml (diluyente)

⁶ Incluyen L-fenilalanina

La vacuna puede contener restos de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunizante activo para la prevención de difteria, tétanos, pertussis, hepatitis B, poliomiélitis y las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

DESCRIPCIÓN

HEXAXIM es una suspensión inyectable en jeringa prellenada o vial monodosis.

HEXAXIM es una suspensión blancuzca y turbia.

INDICACIONES


HEXAXIM está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo de lactantes a partir de las seis semanas de edad contra difteria, tétanos, pertussis o tos ferina, hepatitis B, poliomiélitis e infecciones invasivas causadas por el *Haemophilus influenzae* tipo b (como meningitis, septicemia, celulitis, artritis, epiglotitis, neumopatía, osteomiélitis).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Clasificación ATC: J07CA09 – Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y virales

Farmacodinamia

Los resultados obtenidos en los estudios clínicos con cada uno de los componentes se resumen en las siguientes tablas:


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 1: Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos \geq índices de seroprotección/ seroconversión* un mes después de la primovacuna con HEXAXIM

Títulos de anticuerpos \geq índices de seroprotección/ seroconversión	Tres dosis		
	6-10-14 semanas	2-4-6 meses	
	%	%	
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/ml)	97,6	97,1	
Anti-tétanos ($\geq 0,01$ UI/ml)	100,0	100,0	
Anti-PT (aumento ≥ 4 veces)	93,6	96	
Anti-FHA (aumento ≥ 4 veces)	93,1	97,0	
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Con vacuna hepatitis B al nacimiento	99,0	99,5
	Sin vacuna hepatitis B al nacimiento	95,7	98,8
Anti-polio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	99,9	
Anti-polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	98,5	100,0	
Anti-polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	99,9	
Anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/ml)	95,4	98,0	

* aceptables como correlatos o sustitutos de protección

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos \geq índices de seroprotección/ seroconversión* un mes después de la vacunación de refuerzo con HEXAXIM

Títulos de anticuerpos \geq índices de seroprotección/ seroconversión	Vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida luego de un ciclo primario de tres dosis		
	6-10-14 semanas	2-4-6 meses	
	%	%	
Anti-difteria ($\geq 0,1$ UI/ml)	100,0	97,2	
Anti-tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml)	100,0	100,0	
Anti-PT (aumento ≥ 4 veces)	94,8	91,8	
Anti-FHA (aumento ≥ 4 veces)	91,2	86,7	
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Con vacuna hepatitis B al nacimiento	100,0	/
	Sin vacuna hepatitis B al nacimiento	98,5	99,4
Anti-polio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	100,0	
Anti-polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	100,0	
Anti-polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	100,0	
Anti-PRP ($\geq 1,0$ μ g/ml)	98,5	98,3	

* aceptables como correlatos o sustitutos de protección

Se ha documentado la eficacia vacunal de los antígenos pertússicos acelulares (aP) que contiene HEXAXIM contra pertussis o tos ferina típica definida por la OMS como más grave (≥ 21 días de tos paroxística) en un estudio aleatorizado, doble ciego en niños con una serie primaria de tres dosis en un país altamente endémico (Senegal).

La capacidad a largo plazo de los antígenos pertússicos acelulares (aP) contenidos en HEXAXIM para reducir la incidencia y controlar la enfermedad de pertussis o tos ferina ha sido demostrada a través de la vigilancia nacional de la enfermedad de pertussis o tos ferina, llevada a cabo durante 10 años en Suecia, con la vacuna Pentaxim.

Se ha observado la efectividad de las vacunas combinadas DTaP y Hib (pentavalente y hexavalente) contra la enfermedad invasiva por Hib en Alemania mediante un estudio de vigilancia extensivo (periodo de seguimiento de más de 5 años) posterior a la comercialización. La efectividad de la vacuna fue de 96,7 % para las series primarias completas y de 98,5% para las dosis de refuerzo (independientemente de la primovacuna).

Farmacocinética

No se han realizado estudios de farmacocinética.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de tolerancia local.

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

- Primovacunación:

El esquema de primovacunación, conforme a las recomendaciones oficiales locales, consiste en tres dosis de 0,5 ml (a los 2, 4 y 6 meses) que se administran a intervalos de por lo menos cuatro semanas.

Otros esquemas de vacunación (por ejemplo: 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses;), incluido el del Programa Ampliado de Inmunización (a las 6, 10, 14 semanas de edad) pueden utilizarse, ya sea que se haya administrado o no una dosis de vacuna contra hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra hepatitis B al nacimiento, HEXAXIM se puede utilizar como dosis adicionales de vacuna contra hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si se necesita una segunda dosis de vacuna contra hepatitis B antes de las 6 semanas, se debería utilizar una vacuna monovalente contra hepatitis B.

- Refuerzo:

Después de la vacunación con 3 dosis de HEXAXIM (por ejemplo: a las 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses ó 2, 4, 6 meses), se debe administrar una dosis de refuerzo, preferentemente durante el segundo año de vida, al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación.

La dosis de refuerzo debe administrarse según las recomendaciones oficiales, pero como mínimo, se debe administrar una dosis de Hib.

En el caso que se haya administrado Hepatitis B al nacimiento según las recomendaciones oficiales, se puede considerar, la vacuna DTaP-IPV/Hib (Pentaxim) de Sanofi Pasteur como refuerzo cuando el sujeto ha sido primovacunado contra difteria, tétanos, pertussis o tos ferina, hepatitis B, poliomielitis e infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

HEXAXIM puede ser usada como dosis de refuerzo cuando no se ha administrado hepatitis B al nacimiento.

- Población pediátrica:

No es relevante el uso de HEXAXIM en niños mayores de 5 años.

- Esquema sugerido:

Recién nacido	2 meses	4 meses	6 meses	18 meses
----	HEXAXIM	HEXAXIM	HEXAXIM	HEXAXIM
Hepatitis B	HEXAXIM	HEXAXIM	HEXAXIM	Pentaxim

Modo de administración

HEXAXIM debe administrarse por vía intramuscular. Los sitios de inyección recomendados son generalmente el área anterolateral de la parte superior del muslo en niños pequeños y lactantes y en la zona del músculo deltoides en niños mayores.

No administrar por vía intravenosa.

Antes de su uso, la vacuna deberá agitarse para obtener una suspensión turbia blanquecina homogénea.

Para las jeringas sin aguja acoplada, la aguja debe montarse firmemente sobre la jeringa efectuando un movimiento rotatorio de un cuarto de vuelta.

En caso de administrarse de manera concomitante con otras vacunas, deberán usarse jeringas separadas, Los sitios de inyección separados y preferentemente distintas extremidades (Ver sección "Interacciones").

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna o a alguna vacuna contra pertussis o tos ferina o tras una administración previa de esta vacuna o de una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

Generalmente se debe posponer la vacunación en caso de fiebre moderada o elevada y/o enfermedad aguda; una fiebre de baja temperatura no constituye una contraindicación.

ROXANA MONTENILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Antecedentes de encefalopatía ocurrida en los 7 días siguientes a la administración de una dosis de cualquier vacuna que contenga antígenos de pertussis (vacuna contra pertussis o tos ferina de célula entera o acelular).

Trastorno neurológico progresivo, epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva. La vacuna contra pertussis o tos ferina no debe administrarse a individuos con estos trastornos comunes hasta que se haya establecido el régimen de tratamiento, la afección se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

ADVERTENCIAS

Cada dosis puede contener rastros no detectables de glutaraldehído, de formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B, por lo que se recomienda usar esta vacuna con precaución en sujetos que presenten hipersensibilidad a estas sustancias.

HEXAXIM no protege contra las infecciones provocadas por otros agentes patógenos, como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E, o por otros patógenos del hígado.

Dado el largo período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección no identificada de hepatitis B esté presente en el momento de la vacunación. En dichos casos, es posible que la vacuna no evite la infección por hepatitis B.

HEXAXIM no protege contra enfermedades infecciosas causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra las meningitis de otros orígenes.

La inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta que finalice el tratamiento o la enfermedad. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si hay riesgo de que la respuesta inmune sea limitada.

En los sujetos con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta afectada contra la hepatitis B y se debe considerar la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B según el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación, como por ejemplo, si se ha completado el calendario primario de inmunización. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo) y particularmente aquellos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Se han informado algunos casos de esclerosis múltiple después de la administración de una vacuna contra la hepatitis B.

PRECAUCIONES

No administrar por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la vacuna debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de la coagulación ya que la inyección intramuscular podría provocar una hemorragia.

Antes de la administración de cualquier producto biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de una vacuna que contenga un componente pertussis, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}$ C en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.
- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" (episodio de hipotensión - hiporreactividad) en las 48 horas siguientes a la vacunación.

ROXANA MONTEMILONE CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
DIRECTORA TÉCNICA APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A. SANOFI PASTEUR S.A.

- Llanto persistente e inconsolable ≥ 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de interacción

Los datos sobre la administración concomitante de HEXAXIM con vacunas conjugadas de polisacáridos neumocócicos no han demostrado que haya ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos que contiene HEXAXIM cuando se administra como vacunación primaria de 3 dosis.

Los datos sobre la administración concomitante de HEXAXIM con vacunas sarampión-parotiditis-rubéola y/o vacunas contra la varicela no han demostrado que haya ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos que contiene HEXAXIM cuando se administra como refuerzo.

Los datos históricos sobre la administración concomitante de vacunas contra el rotavirus no han demostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos que contiene HEXAXIM cuando se administra como vacunación primaria de 3 dosis.

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otras vacunas o medicamentos.

HEXAXIM no debe mezclarse con otras vacunas u otros medicamentos administrados por vía parenteral.

En caso de administración concomitante, utilizar sitios de inyección separados.

Excepto en el caso de terapia inmunosupresiva (ver sección Advertencias) no se ha informado ninguna interacción clínicamente significativa con otros tratamientos o productos biológicos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

En vista de que el antígeno de polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, se puede observar una prueba en orina positivo entre 1 y 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar la infección por Hib durante este periodo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No aplicable. Esta vacuna no está destinada a administrarse a mujeres en edad fértil

Capacidad de conducir vehículos o realizar otras tareas peligrosas

No aplicable; exclusivamente para uso pediátrico.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos se clasifican según su frecuencia por dosis mediante la siguiente convención:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)
Muy raras	$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)
Se desconoce	No puede estimarse en base a los datos disponibles.

Datos de estudios clínicos

En once estudios realizados con sujetos que recibieron HEXAXIM, las reacciones informadas con mayor frecuencia abarcan dolor en el sitio de inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el sitio de inyección.

Los datos se categorizan mediante la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Llanto, somnolencia.

Frecuentes: Llanto anormal (llanto prolongado).

Muy raras: Reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos o de hiporrespuesta (EHH)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos

Frecuentes: Diarrea

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANGUI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANGUI PASTEUR S.A

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raras: Rash (erupciones cutáneas).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de inyección:

Muy frecuentes: Dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección, irritabilidad, fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$).

Frecuentes: Induración en el sitio de inyección.

Poco frecuentes: Nódulo en el lugar de la inyección, fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$).

Raras: Hinchazón amplia de la extremidad.

Se ha informado en niños reacciones extensas en el sitio de inyección (>50 mm), incluyendo hinchazón amplia de la extremidad que se extiende desde el lugar de la inyección hasta una o ambas articulaciones. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a eritema, calor, aumento de sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección y desaparecen espontáneamente entre los 3 y 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían el componente pertussis acelular, con un riesgo mayor tras la 4^a y 5^a dosis.

Reacciones adversas potenciales

Es decir reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de HEXAXIM y no directamente con HEXAXIM.

Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barré tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan *Haemophilus influenzae* tipo b. Si esta reacción ocurre, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto grave. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

Convulsiones con o sin fiebre.

Se ha informado neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) después de la administración de una vacuna que contenga antígeno de la hepatitis B.

Apnea en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) (ver sección Advertencias).

SOBREDOSIS

Sin documentar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Ó Comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur al (011) 4732-5900

PRESENTACIONES

- Envases con 1, 10, 20 ó 50 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml con aguja acoplada
- Envases con 1, 10, 20 ó 50 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml, acompañadas con 1 ó 2 agujas separadas.
- Envases con 1, 10, 20 ó 50 viales monodosis de 0,5 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerador entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$. NO CONGELAR.

A falta de estudios de fotoestabilidad, esta vacuna debe protegerse de la luz. Conservar la vacuna en el estuche para protegerlo de la luz

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Después de su uso, cualquier resto de vacuna y el envase deben descartarse de manera segura, preferentemente mediante inactivación por calor o incineración, siguiendo los procedimientos indicados a nivel local.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL

No utilizar luego de la fecha de vencimiento indicada en el estuche.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL



5303

Elaborado por:

SANOPI PASTEUR S.A.

1541, avenue Marcel Mérieux, 69280, Marcy l'Etoile, Francia

Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val-de-Reuil, Francia

SANOPI AVENTIS - GRUPPO LEPETIT S.R.L.

Localidad de Valcanello, 03012 Anagni, Italia

Importado y distribuido por:

SANOPI PASTEUR S.A.

Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro - Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - Parque Industrial Pilar - (1629) - Provincia de Buenos Aires.

ARG 12/2011


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOPI PASTEUR S.A.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022767-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5303, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.4, por SANOFI PASTEUR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: HEXAXIM.

19
Nombre/s genérico/s: VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETANICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR; MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN) ANTIPOLIOMIELITICA (INACTIVADA) Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, ADSORBIDA.

Forma/s farmacéutica/s: SUSPENSION INYECTABLE.

Industria: FRANCESA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. 1993): FRANCIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: SANOFI PASTEUR S.A.

3



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio del establecimiento elaborador: 1541, AVENUE MARCEL MERIEUX 69280, MARCY L'ETOILE, FRANCIA y PARC INDUSTRIEL d'INCARVILLE, 27100 VAL-DE-REUIL, FRANCIA (SANOFI PASTEUR SA).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 8 N° 703 (esquina 5) – PARQUE INDUSTRIAL PILAR (1629) – PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.

Nombre Comercial: HEXAXIM.

Clasificación ATC: J07CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA PARA LA VACUNACION PRIMARIA Y DE REFUERZO DE LACTANTES A PARTIR DE LAS SEIS SEMANAS DE EDAD CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, PERTUSSIS O TOS FERINA, HEPATITIS B, POLIOMIELITIS E INFECCIONES INVASIVAS CAUSADAS POR EL HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (COMO MENINGITIS, SEPTICEMIA, CELULITIS, ARTRITIS, EPIGLOTITIS, NEUMOPATIA, OSTEOMIELITIS).

Concentración/es: 40 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T1, 10 MCG/DOSIS DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B, 40 UI DE TOXOIDE TETANICO, 20 UI DE TOXOIDE DIFTERICO, 8 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T2, 32 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

T3, 50 MCG/DOSIS DE BORDETELLA PERTUSSIS, 12 MCG/DOSIS DE POLISACARIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, 22-36 MCG/DOSIS DE PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 40 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T1, 10 MCG/DOSIS DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B, 40 UI DE TOXOIDE TETANICO, 20 UI DE TOXOIDE DIFTERICO, 8 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T2, 32 UNIDADES DE ANTÍGENO D DE VACUNA ANTIPOLIO T3, 50 MCG/DOSIS DE BORDETELLA PERTUSSIS, 12 MCG/DOSIS DE POLISACARIDO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, 22-36 MCG/DOSIS DE PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA.

Excipientes: SACAROSA 10.6 MG, FOSFATO DISODICO DE HIDROGENO 1.5 MG, TROMETAMOL 0.2 MG, AMINOACIDOS ESCENCIALES 1.1 MG, DIHIDRÓGENOFOSFATO DE POTASIO 1.6 MG, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO ACETICO GLACIAL Y/O ACIDO CLORHIDRICO CONCENTRADO C.S.P. AJUSTAR pH., AGUA PARA INYECCION C.S.P. 0.5 ML.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: EL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B (HBSAG) SE PRODUCE MEDIANTE EL CULTIVO DE UNA LEVADURA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

RECOMBINANTE DE LA ESPECIE HANSENULA POLYMORPHA. EL TOXOIDE DIFTÉRICO PURIFICADO (PDT) SE ELABORA A PARTIR DE SU TOXINA MEDIANTE DETOXIFICACIÓN CON FORMALDEHÍDO, SEGUIDA DE PURIFICACIÓN: LA TOXINA DIFTÉRICA SE PREPARA A PARTIR DE CEPAS DE CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE. EL TOXOIDE TETÁNICO PURIFICADO (PTT) SE ELABORA A PARTIR DE SU TOXINA RESPECTIVA MEDIANTE DETOXIFICACIÓN CON FORMALDEHIDO, SEGUIDA DE PURIFICACIÓN: LA TOXINA TETÁNICA SE PREPARA A PARTIR DE CEPAS DE CLOSTRIDIUM TETANI. EL TOXOIDE PERTÚSICO PURIFICADO (PTXD) Y HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA (FHA) SE OBTIENEN A PARTIR DEL PROCESO DE FERMENTACIÓN Y SE PURIFICAN DE MANERA SEPARADA POR MEDIO DE CROMATOGRFÍA DE ADSORCIÓN Y CROMATOGRFÍA DE AFINIDAD. EL GRANEL TRIVALENTE CONCENTRADO DE VIRUS INACTIVADO DE LA POLIOMIELITIS (IPV) SE OBTIENE AL MEZCLAR CANTIDADES DEFINIDAS DE MONOVALENTES DE POLIOVIRUS TIPO 1, TIPO 2 Y TIPO 3. EL VIRUS SE MULTIPLICA EN CÉLULAS VERO. EL POLISACÁRIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO CON PROTEÍNA TETÁNICA PURIFICADA TRANSPORTADORA PARA (PRP-T) SE PREPARA A PARTIR DE LA FERMENTACIÓN DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO TIPO I CON CIERRE ELASTOMERICO, VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BUTILO GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml CON AGUJA ACOPLADA.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml, ACOMPAÑADAS CON 1 Ó 2 AGUJAS SEPARADAS.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 VIALES MONODOSIS DE 0.5 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml CON AGUJA ACOPLADA.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS DE 0.5 ml, ACOMPAÑADAS CON 1 Ó 2 AGUJAS SEPARADAS.

ENVASES CON 1, 10, 20 Ó 50 VIALES MONODOSIS DE 0.5 ml.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR; TEMPERATURA DESDE 2 °C. HASTA 8 °C.

δ
Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. 1993): FRANCIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: SANOFI PASTEUR SA.

Domicilio del establecimiento elaborador: 1541, AVENUE MARCEL MERIEUX 69280, MARCY L'ETOILE, FRANCIA y PARC INDUSTRIEL d'INCARVILLE, 27100 VAL-DE-REUIL, FRANCIA (SANOFI PASTEUR SA).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 8 N° 703 (esquina 5) – PARQUE INDUSTRIAL PILAR (1629) – PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende a SANOFI PASTEUR S.A. el Certificado N° **57240**, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 22 AGO 2013
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa
en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5303


Dr. OTTO Á. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.