



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

DISPOSICIÓN N° 1685

BUENOS AIRES, 16 FEB. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-14653-16-7 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR S.A. solicita la autorización de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: HEXAXIM/ VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B(RADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA) Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, ADSORBIDA, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 57.240

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N°6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92.

Que a fojas 262-263 de las actuaciones referenciadas en el Visto de

9
1



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

DISPOSICIÓN N° 1685

la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada HEXAXIM/ VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B(RADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA) Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, ADSORBIDA, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizado por Certificado N° 57.240.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.240 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado,

J 1



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

DISPOSICIÓN N°

1685

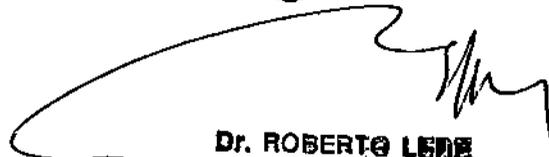
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-14653-16-7

DISPOSICIÓN N°

mjrl

1685


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

9



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1685** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.240 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI PASTEUR S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: HEXAXIM/ VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B(RADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA) Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, ADSORBIDA

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5303/13

Tramitado por expediente N° 1-47-22767-11-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
ROTULOS	Anexo Disposición N° 6053/14	Fojas 207 a 215, desglosándose las fs. 207 a 209.
PROSPECTOS	Anexo Disposición N° 6053/14	Fojas 216 a 239, desglosándose las fs. 216 a 223.
INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo Disposición N° 6053/14	Fojas 240 a 260, desglosándose las fs. 240 a 246.

9 1



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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI PASTEUR S.A., titular del Certificado de Autorización N° 57.240 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de...**16 FEB.**...2017.

Expediente N° 1-47-14653-16-7

DISPOSICION N°

1 6 8 5

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

J

ORIGINAL

168



16 FEB. 2017 Proyecto de Establecimiento

HEXAXIM

VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (r-ADN), 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:

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

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

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide 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 del virus de la Hepatitis B⁵.....10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b12 microgramos

(polirribosil-ribitol-fosfato)

conjugado con proteína tetánica..... 22-36 microgramos

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (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 mediante un método inmunoquímico apropiado

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

Excipientes:

Hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, sacarosa, aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina, agua para inyectables.

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Ver prospecto adjunto.

Solo para inyección intramuscular.

Agitar antes de usar

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la vacuna en el estuche para protegerla de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.240

Elaborado por:

SANOPI 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:

SANOPI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640), Martínez, 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 10/2016

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

69

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S. A.

ORIGINAL

11008



Proyecto 146

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:

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

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

Antígenos de *Bordetella pertussis*

 Toxoide pertussico..... 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 del virus de la Hepatitis B⁵.....10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b12 microgramos

(polirribosil-ribitol-fosfato)

conjugado con proteína tetánica..... 22-36 microgramos

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (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 mediante un método inmunoquímico apropiado

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

Excipientes:

Hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, sacarosa, aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina, agua para inyectables.

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Ver prospecto adjunto.

Solo para inyección intramuscular.

Agitar antes de usar

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la vacuna en el estuche para protegerla de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.240

Elaborado por:

SANOPI 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:

SANOPI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640), Martínez, 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 10/2016

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
APODERADA
SANOPI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

1 68 5



Proyecto de rotulo

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 UI ²	
Toxoide tetánico.....	no menos de 40 UI ²	
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>		
Toxoide pertússico.....	25 microgramos	
Hemaglutinina filamentosa.....	25 microgramos	
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 del virus de la Hepatitis B ⁵	10 microgramos	
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	12 microgramos (polirribosil-ribitol-fosfato) conjugado con proteína tetánica.....	22-36 microgramos

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (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 mediante un método inmunoquímico apropiado

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

Excipientes:

Hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, sacarosa, aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina, agua para inyectables.

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Ver prospecto adjunto.

Solo para inyección intramuscular.

Agitar antes de usar

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la vacuna en el estuche para protegerla de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.240

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 S.P.A

Localidad de Valcanello, 03012 Anagni, Italia

Importado y distribuido por:

SANOPI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640), Martínez, 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 10/2016

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

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S.A.



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 UI²

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

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide 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 del virus de la Hepatitis B⁵.....10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b12 microgramos

(polirribosil-ribitol-fosfato)

conjugado con proteína tetánica..... 22-36 microgramos

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (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 mediante un método inmunoquímico apropiado

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

Excipientes:

Hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, sacarosa, aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina, agua para inyectables.

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación (Ver Sección "CONTRAINDICACIONES").

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

DESCRIPCIÓN

Suspensión inyectable en jeringa prellenada o vial monodosis.

HEXAXIM es una suspensión turbia blanquecina.

INDICACIONES

HEXAXIM está indicada para la vacunación primaria y la vacunación de refuerzo frente a difteria, tétanos, pertussis o tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en lactantes y niños a partir de las seis semanas hasta los 24 meses de edad.

El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y víricas.

Código ATC: J07CA09

Los resultados obtenidos para cada uno de los componentes se resumen en las siguientes tablas:

CG

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANGRE PASTEUR S. A.

Tabla 1: Tasas* de seroprotección/seroconversión un mes después de la vacunación primaria con 2 ó 3 dosis de HEXAXIM

Valor límite de anticuerpos	Dos dosis	Tres dosis			
	3-5 meses	6-10-14 semanas	2-3-4 meses	2-4-6 meses	
	N= 249**	N= 123 a 220†	N= 322††	N= 934 a 1270‡	
	%	%	%	%	
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/ml)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Anti-tétanos ($\geq 0,01$ UI/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-TP (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	---	99,0	---	99,7
	Sin vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-polio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	90,8	100,0	99,4	99,9	
Anti-polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	95,0	98,5	100,0	100,0	
Anti-polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	96,7	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP ($\geq 0,15$ mcg/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0	

*Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes)

N = Número de individuos analizados (en función de cada protocolo)

** 3,5 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

† 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (República de Sudáfrica)

†† 2, 3, 4 meses sin vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Argentina, México, Perú) y con vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Costa Rica y Colombia)

‡‡ Seroconversión: incremento de al menos 4 veces en comparación con el nivel previo a la vacunación (antes de la primera dosis)

§ Respuesta vacunal: Si la concentración de anticuerpos antes de la vacunación es < 8 UE/mL, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser ≥ 8 UE/mL. Dicho de otra manera, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser \geq al nivel previo a la inmunización.

Tabla 2: Tasas* de seroprotección/seroconversión un mes después de la vacunación de refuerzo con HEXAXIM.



Valor limite de anticuerpos	Vacunación de refuerzo a los 11-12 meses de edad después de un ciclo de vacunación primaria de dos dosis	Vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida después de un ciclo de vacunación primaria de tres dosis			
		3-5 meses	6-10-14 semanas	2-3-4 meses	2-4-6 meses
		N= 249**	N= 204†	N= 114††	N= 177 a 396‡
		%	%	%	%
Anti-difteria ($\geq 0,1$ UI/ml)	100,0	100,0	99,1	97,2	
Anti-tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-TP (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	94,3 98,0	94,4 100,0	96,3 100,0	96,2 100,0	
Anti-FHA (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,4 98,1	98,4 100,0	
Anti-HBs (≥ 10 mUL/ml)	Con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	---	100,0	---	99,7
	Sin vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	96,4	98,5	97,3	99,4
Anti-polio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	99,6	100,0	100,0	100,0	
Anti-PRP ($\geq 1,0$ mcg/ml)	93,5	98,5	98,2	98,3	

*Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes)
N = Número de individuos analizados (en función de cada protocolo)

** 3,5 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

† 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (República de Sudáfrica)

†† 2, 3, 4 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Turquía)

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (México) y con vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Costa Rica y Colombia)

‡‡ Seroconversión: incremento de al menos 4 veces en comparación con el nivel previo a la vacunación (antes de la primera dosis)

§ Respuesta vacunal: Si la concentración de anticuerpos antes de la vacunación (antes de la primera dosis) es < 8 UE/mL, entonces la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de refuerzo debe ser ≥ 8 UE/mL. Dicho de otra manera, la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de refuerzo debe ser \geq que el nivel pre inmunización (antes de la primera dosis).

Se evaluaron las respuestas inmunes a Hib (PRP) y antígenos de pertussis (PT y FHA) en un subconjunto de sujetos que recibieron 2 dosis de HEXAXIM (N = 148) a los 2, 4, 6 meses de edad.

Las respuestas inmunes a los antígenos PRP, TP y FHA un mes después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad fueron similares a los observados un mes después de recibir la primovacunación de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad: se observaron títulos anti-PRP $\geq 0,15$ g/mL en el 73,0% de los individuos, respuesta vacunal anti-TP en el 97,9% de los individuos y anti-FHA en el 98,6% de los individuos.

La eficacia de los antígenos de pertussis acelular (aP) contenidos en la vacuna HEXAXIM frente a pertussis o tos ferina típica definida por la OMS como más grave (≥ 21 días de tos paroxística) se ha documentado en un estudio aleatorizado, doble ciego en niños con una serie primaria de tres dosis utilizando una vacuna DTaP en un país altamente endémico (Senegal).

En este estudio se observó la necesidad de administrar una dosis de refuerzo en niños pequeños. La capacidad a largo plazo de los antígenos de pertussis acelular (aP) que contiene HEXAXIM para reducir la incidencia de pertussis o tos ferina y controlar la enfermedad de la tos ferina se demostró en un estudio nacional de vigilancia de la enfermedad de pertussis o tos ferina en Suecia de 10 años de duración con la vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib utilizando un esquema de vacunación de 3, 5, 12 meses. Los resultados del seguimiento a largo plazo

69

demonstraron una reducción drástica de la incidencia de pertussis después de la segunda dosis independientemente de la vacuna utilizada.

Se ha demostrado la efectividad frente a la enfermedad invasiva por Hib de las vacunas combinadas DTaP y Hib (pentavalentes y hexavalentes incluidas las vacunas que contienen antígenos frente a Hib provenientes de HEXAXIM) mediante un extenso estudio de vigilancia de la enfermedad posterior a la comercialización (periodo de seguimiento de más de 5 años) en Alemania. La efectividad de la vacuna fue de 96,7 % para las primovacunaciones completas y de 98,5% para las dosis de refuerzo (independientemente de la primovacunación).

Propiedades Farmacocinéticas:

No se han realizado estudios farmacocinéticos.

Datos preclínicos sobre seguridad:

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

En los lugares de la inyección, se observaron cambios inflamatorios histológicos crónicos, que se espera que presenten una recuperación lenta.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

HEXAXIM se debe administrar según las recomendaciones oficiales en vigor.

- Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en tres dosis de 0,5 ml para administrarse con un intervalo de al menos cuatro semanas (según esquema de 2, 4, 6 meses; 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; o 3, 4, 5 meses) o dos dosis de 0,5 ml para administrarse con un intervalo de al menos ocho semanas (según esquema de 3,5 meses).

Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento, HEXAXIM se puede utilizar como dosis adicional de vacuna frente a la hepatitis B a partir de las seis semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna frente a la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente frente a la hepatitis B.

- Vacunación de refuerzo:

Después de una vacunación primaria de tres dosis con HEXAXIM, debe administrarse una dosis de refuerzo. Después de una vacunación primaria de dos dosis con HEXAXIM, debe administrarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo se deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y según las recomendaciones oficiales. Debe administrarse al menos, una dosis de la vacuna frente a Hib.

Además:

Después de la vacunación primaria con HEXAXIM y en ausencia de la vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna frente a la hepatitis B. HEXAXIM puede utilizarse como dosis de refuerzo.

Después de las tres dosis del esquema de vacunación del PAI de la OMS con HEXAXIM (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de la vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento, debe administrarse una dosis de refuerzo de la vacuna frente a la hepatitis B.

Debería administrarse al menos, una dosis de refuerzo de la vacuna frente a la poliomielitis. HEXAXIM puede utilizarse como dosis de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna frente a la hepatitis B en el nacimiento, HEXAXIM o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de refuerzo después de tres dosis de vacunación primaria.

HEXAXIM puede utilizarse como dosis de refuerzo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente frente a la hepatitis B.

- Otra población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HEXAXIM en niños mayores de 24 meses de edad.

Forma de administración:

La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son preferentemente el área anterolateral superior del muslo y el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

Antes de la administración, la jeringa prellenada o el vial deberá agitarse para obtener una suspensión turbia blanquecina homogénea.

19



Debe inspeccionarse visualmente la suspensión antes de su administración. En caso de detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico, desechar la jeringa prellenada o vial.

Para las jeringas sin aguja acoplada (fija), la aguja debe ajustarse firmemente a la jeringa, girándola un cuarto de vuelta.

Para viales se extrae una dosis de 0,5 ml utilizando una jeringa.

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

Antecedente de reacción anafiláctica después de la administración previa de HEXAXIM.

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "COMPOSICIÓN", o a residuos en cantidades de trazas (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomycin y polimixina B) o a la vacuna frente a la pertussis o tos ferina o tras la administración previa de HEXAXIM o a una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con HEXAXIM está contraindicada si el individuo ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, en los 7 días posteriores a una vacunación previa con una vacuna que contenga pertussis (vacuna frente a tos ferina de célula entera o acelular).

En estas circunstancias la vacunación contra pertussis o tos ferina debe suspenderse y la serie de vacunación debe continuarse con vacunas contra difteria, tétanos, hepatitis B, poliomielitis y Hib.

No deberían administrarse vacunas que contengan pertussis a individuos con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el régimen de tratamiento, la enfermedad se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

HEXAXIM no previene enfermedades causadas por patógenos distintos a *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar que mediante la inmunización se prevenga la hepatitis D, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se presenta en ausencia de infección de hepatitis B.

HEXAXIM no protege frente a infecciones de hepatitis causadas por otros agentes como el virus de hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos que infectan al hígado.

Debido al largo período de incubación de la hepatitis B, es posible que en el momento de la vacunación exista una infección de hepatitis B no manifiesta. En estos casos, la vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B.

HEXAXIM no protege frente a las infecciones causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra la meningitis de otro origen.

Antes de la vacunación:

La vacunación debe posponerse en individuos que padezcan enfermedad o infección febril aguda moderada a severa. La presencia de una infección leve y/o fiebre de bajo grado no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia clínica del individuo (en particular las vacunaciones previas y posibles reacciones adversas). Se debe evaluar cuidadosamente la administración de la vacuna HEXAXIM en individuos que tengan antecedentes de reacciones serias o graves en las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenga componentes similares.

Antes de la inyección 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.

Como todas las vacunas inyectables, deberá estar fácilmente disponible el tratamiento y la supervisión médica adecuados para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se conoce que alguno de los siguientes acontecimientos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna que contenga pertussis, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacunas que contengan pertussis:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$, en las siguientes 48 horas, no atribuible a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico – hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente durante ≥ 3 horas, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Puede haber algunas circunstancias, tales como una alta incidencia de la tos ferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.



Un antecedente de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituye una contraindicación para el uso de HEXAXIM. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los individuos que presenten un antecedente de convulsiones febriles ya que estos acontecimientos adversos pueden ocurrir en los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial después de recibir una vacuna previa que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios potenciales y los posibles riesgos, tanto si la serie de vacunación primaria se ha completado como si no. Normalmente, la vacunación está justificada en individuos que no hayan completado la serie de vacunación primaria (es decir, que han recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o una inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con una inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, incluso aunque la respuesta de anticuerpos pueda ser limitada.

Poblaciones Especiales:

No hay datos disponibles para niños prematuros. Sin embargo, podría observarse una respuesta inmunitaria menor y se desconoce el nivel de protección clínica.

Las respuestas inmunitarias a la vacuna no se han estudiado en el contexto del polimorfismo genético.

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa un deterioro de la respuesta frente a hepatitis B y debe considerarse la administración de dosis adicionales de vacuna contra la hepatitis B en función del nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de empleo:

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como con todas las vacunas inyectables, la vacuna debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños muy prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con un antecedente de inmadurez respiratoria, debe evaluarse tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un test positivo de orina en 1 a 2 semanas posteriores a la vacunación. Deben realizarse otros tests para confirmar una infección por Hib durante este período.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los datos relativos a la administración concomitante de HEXAXIM con la vacuna antineumocócica de polisacáridos conjugada no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos relativos a la administración concomitante de una dosis de refuerzo de HEXAXIM con la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis y rubéola no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos de HEXAXIM y una vacuna frente a la varicela, por lo tanto estas vacunas no se deben administrar al mismo tiempo.

Los datos relativos a la administración concomitante de vacunas frente al rotavirus no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos relativos a la administración concomitante de HEXAXIM con una vacuna conjugada frente al meningococo C no han mostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

En caso de administración concomitante con otras vacunas, se deben administrar en lugares de inyección separados.

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

No se han notificado interacciones clínicamente significativas con otros tratamientos o productos biológicos excepto en el caso de terapia inmunosupresora (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Incompatibilidades:

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No aplica. Esta vacuna no está destinada para la administración a mujeres en edad fértil.

HUCIANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No aplica

REACCIONES ADVERSAS

a- Resumen del perfil de seguridad:

En estudios clínicos en individuos que recibieron HEXAXIM, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.

Se ha observado una reactogenicidad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

b- Tabla de reacciones adversas:

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Acontecimientos adversos en los ensayos clínicos y notificados durante la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Pirexia (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Pirexia (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Hinchazón extensa de un miembro†

* Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

† Ver sección c

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hinchazón extensa de un miembro: Se han notificado en niños reacciones extensas en el lugar de inyección (> 50 mm), incluyendo hinchazón extensa de la extremidad que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las 24-72 horas posteriores a la vacunación y pueden estar asociadas con eritema, calor, dolor a la palpación y dolor en el lugar de inyección y remiten espontáneamente en el plazo de 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas que contengan toxoide ferina acelular, con un mayor riesgo tras las dosis 4ª y 5ª.

d- Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido notificadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de HEXAXIM pero no directamente con HEXAXIM).

Trastornos del sistema nervioso:

- Se han producido notificaciones de neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico.

9

ORIGINAL

1685



- Se ha notificado después de la vacunación con vacunas que contengan el antígeno de la hepatitis B neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple).
- Encefalopatía/encefalitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (ver sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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 se produce, 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 severo. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

Comunicación de efectos adversos:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de eventos adversos.

SOBREDOSIS

No han sido reportados casos de sobredosis.

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.

Por consultas, comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur al (011) 4732-5900 o 4732-5081.

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 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la vacuna en el estuche para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

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° 57.240

Elaborado por:

SANOFI PASTEUR S.A.

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

SANOFI S.P.A

Localidad de Valcanello, 03012 Anagni, Italia

Importado y distribuido por:

SANOFI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640), Martínez, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

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

"HEXAXIM se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)".

ARG 10/2016

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo sea vacunado porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4. Posibles efectos adversos.

Contenido de la Información para el paciente:

1. ¿QUÉ ES HEXAXIM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE SE LE ADMINISTRE HEXAXIM A SU HIJO?
3. ¿CÓMO USAR HEXAXIM?
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE HEXAXIM
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES HEXAXIM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

HEXAXIM (DTaP-IPV-HB-Hib) es una vacuna utilizada para proteger frente a enfermedades infecciosas.

HEXAXIM ayuda a proteger frente a la difteria, el tétanos, la pertussis o tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades graves causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. HEXAXIM se administra a niños a partir de las seis semanas hasta los 24 meses de edad.

La vacuna actúa haciendo que el cuerpo genere su propia protección (anticuerpos) frente a las bacterias y los virus que ocasionan estas diferentes infecciones:

- La difteria es una enfermedad infecciosa que suele afectar primero a la garganta. En la garganta la infección provoca dolor e hinchazón que puede llegar a provocar asfixia. La bacteria causante de esta enfermedad también produce una toxina (veneno) que puede dañar el corazón, los riñones y los nervios.
- El tétanos suele producirse por la penetración de la bacteria del tétanos en una herida profunda. La bacteria produce una toxina (veneno) que provoca espasmos de los músculos, dando lugar a una incapacidad para respirar y la posibilidad de asfixia.
- La tos ferina (llamada frecuentemente pertussis) es una enfermedad altamente contagiosa que afecta a las vías respiratorias. Esto provoca ataques de tos graves que pueden ocasionar problemas respiratorios. Los ataques de tos presentan frecuentemente un "ruido inspiratorio". La tos puede durar de uno a dos meses o más. La tos ferina también puede causar infecciones de oído, infecciones de pecho (bronquitis), que pueden durar un largo tiempo, infecciones pulmonares (neumonía), convulsiones, daño cerebral e incluso la muerte.
- La hepatitis B es causada por el virus de la hepatitis B. Esto provoca que el hígado se hinche (inflamación). En algunas personas el virus puede permanecer en el organismo

durante un largo tiempo, y finalmente puede provocar problemas graves en el hígado, incluyendo cáncer de hígado.

- La poliomielitis (llamada frecuentemente polio) es provocada por virus que afectan los nervios. Puede dar lugar a una parálisis o debilidad muscular más frecuentemente de las piernas. La parálisis de los músculos que controlan la respiración y la deglución puede ser mortal.
- Las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b (a menudo denominada simplemente Hib) son infecciones bacterianas graves y pueden provocar meningitis (inflamación de las membranas que envuelven el cerebro), que puede producir daño cerebral, sordera, epilepsia o ceguera parcial. La infección también puede provocar inflamación e hinchazón de la garganta, provocando dificultad para tragar y respirar y la infección puede afectar otras partes del cuerpo tales como la sangre, los pulmones, la piel, los huesos y las articulaciones.

Información importante sobre la protección proporcionada

- HEXAXIM solo ayudará a prevenir estas enfermedades si están causadas por las bacterias o los virus para los cuales la vacuna está destinada. Su hijo podría contraer enfermedades con síntomas similares provocadas por otras bacterias o virus.
- La vacuna no contiene ninguna bacteria o virus vivo y no puede provocar ninguna de las enfermedades infecciosas contra las que protege.
- Esta vacuna no protege contra infecciones causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* o contra la meningitis provocada por otros microorganismos.
- HEXAXIM no protegerá contra hepatitis infecciosas causadas por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.
- Debido a que los síntomas de la hepatitis B tardan un tiempo largo en desarrollarse, 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.

Tenga presente que ninguna vacuna puede proporcionar una protección completa, y permanente a todas las personas a las que se les administra.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE SE LE ADMINISTRE HEXAXIM A SU HIJO?

Con el fin de garantizar que HEXAXIM es adecuado para su hijo, es importante que informe a su médico o enfermero si su hijo presenta alguna de las características detalladas a continuación. Si hay algo que no entiende, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

No use HEXAXIM si su hijo:

- ha tenido un trastorno respiratorio o hinchazón de la cara (reacción anafiláctica) tras la administración de HEXAXIM.
- ha tenido una reacción alérgica
 - a los principios activos,
 - a cualquiera de los demás componentes incluidos en la sección 6 CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL COMPOSICIÓN,
 - al glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B, ya que estas sustancias se utilizan durante el proceso de fabricación,
 - tras la administración previa de HEXAXIM o cualquier otra vacuna que contenga difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B o Hib.
- ha padecido una reacción grave que afecta al cerebro (encefalopatía) en los 7 días posteriores a la administración de una dosis previa de una vacuna frente a la tos ferina (acelular o de célula entera).
- tiene una enfermedad no controlada o enfermedad grave que afecte al cerebro y al sistema nervioso (trastorno neurológico no controlado) o una epilepsia no controlada.

Advertencias y precauciones:

Antes de la vacunación consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si su hijo:

6

Inyecciones adicionales (vacunación de refuerzo)

Tras el primer ciclo de vacunación, su hijo recibirá una dosis de refuerzo, de acuerdo con las recomendaciones locales, al menos 6 meses después de la última dosis del primer ciclo de vacunación. Su médico le asesorará sobre cuándo debe administrarse dicha dosis.

Si olvidó una dosis de HEXAXIM

Si por olvido, su hijo no recibe una inyección prevista en el calendario, es importante que informe a su médico o enfermero, ellos decidirán cuándo administrar la dosis olvidada.

Es importante seguir las instrucciones del médico para que su hijo complete el ciclo de vacunación. De lo contrario, su hijo podría no estar totalmente protegido frente a las enfermedades.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves (reacción anafiláctica)

Si cualquiera de estos síntomas ocurre después de abandonar el lugar donde su hijo recibió la inyección, debe consultar a un médico INMEDIATAMENTE:

- dificultad para respirar
- coloración azulada de la lengua o los labios
- erupción
- hinchazón de la cara o la garganta
- malestar repentino y grave con una disminución de la presión arterial que causa mareos y pérdida de conocimiento, frecuencia cardíaca acelerada asociada con trastornos respiratorios.

Cuando estos signos y síntomas (signos y síntomas de reacción anafiláctica) se presentan, suelen desarrollarse rápidamente tras la administración de la inyección y mientras el niño todavía está en la clínica o en la consulta médica.

La posibilidad de que ocurran reacciones alérgicas graves tras recibir esta vacuna es rara (podrían afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

Otros efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.

- Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:
 - pérdida del apetito (anorexia)
 - llanto
 - adormecimiento (somnolencia)
 - vómitos
 - dolor, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección
 - irritabilidad
 - fiebre (temperatura de 38°C o superior)
- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:
 - llanto anormal (llanto prolongado)
 - diarrea
 - endurecimiento en el lugar de inyección (induración)
- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:
 - reacción alérgica
 - bulto (nódulo) en el lugar de inyección
 - fiebre alta (temperatura de 39,6 °C o superior)
- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:
 - erupción
 - reacciones extensas en el lugar de inyección (mayores de 5 cm), incluyendo extensa hinchazón de un miembro que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las

24-72 horas posteriores a la vacunación, pueden estar asociadas enrojecimiento, calor, dolor a la palpación o dolor en el lugar de la inyección y remiten en el plazo de 3-5 días sin necesidad de tratamiento.

- ataques (convulsiones) con o sin fiebre.

- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) son:
 - episodios en los que su hijo entra en un estado similar al shock o está pálido, debilitado y no responde durante un periodo de tiempo (reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta EHH).

Efectos adversos potenciales

Se han comunicado ocasionalmente otros efectos adversos no mencionados anteriormente con otras vacunas que contienen difteria, tétanos, pertussis o tos ferina, poliomielitis, hepatitis B o Hib y no directamente con HEXAXIM:

- Se ha notificado después de la administración de una vacuna que contiene tétanos, inflamación temporal de los nervios que provocan dolor, parálisis y trastornos en la sensibilidad (Síndrome de Guillain-Barré) dolor severo y disminución de la movilidad en el brazo y hombro (neuritis braquial).
- Se han notificado después de la administración de vacunas que contengan el antígeno de hepatitis B, inflamación de los nervios que provocan trastornos sensoriales o debilidad de los brazos y/o piernas (polirradiculoneuritis), parálisis facial, trastornos visuales, oscurecimiento o pérdida repentina de la visión (neuritis óptica), enfermedad inflamatoria del cerebro y la médula espinal (desmielinización del sistema nervioso central, esclerosis múltiple).
- Hinchazón o inflamación del cerebro (encefalopatía/encefalitis).
- En los niños nacidos muy prematuramente (a las 28 semanas de gestación o antes) se pueden producir intervalos entre respiraciones más largos de lo normal durante 2-3 días posteriores a la vacunación.
- Hinchazón de uno o ambos pies y extremidades inferiores. Esto puede producirse junto con una coloración azulada de la piel (cianosis), enrojecimiento, pequeñas áreas de sangrado bajo la piel (púrpura transitoria) y llanto grave, tras la administración de vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b. Si se produce esta reacción, ocurrirá principalmente después de las primeras inyecciones y se observará en las primeras horas posteriores a la vacunación. Todos los síntomas remitirán completamente en las 24 horas siguientes sin necesidad de tratamiento.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo/a experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE HEXAXIM

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y etiqueta.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la vacuna dentro del estuche para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al profesional cómo debe deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

COMPOSICIÓN:

Los principios activos por dosis (0,5 ml)¹ son:

Toxoide diftérico.....	no menos de 20 UI ²
Toxoide tetánico.....	no menos de 40 UI ²
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxoide pertússico.....	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa.....	25 microgramos
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 del virus de la Hepatitis B ⁵	10 microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.....	12 microgramos
(polirribosil-ribitol-fosfato)	
conjugado con proteína tetánica.....	22-36 microgramos

¹ Adsorbidos en hidróxido de aluminio, hidratado (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

Los demás componentes son:

Hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, sacarosa, aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina, agua para inyectables.

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

Aspecto del producto y contenido del envase

HEXAXIM se suministra como suspensión inyectable en jeringa prellenada (0,5 ml) o en viales monodosis (0,5 ml).

HEXAXIM está disponible en envases con:

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Después de agitarla, la apariencia normal de la vacuna es una suspensión turbia y blanquecina.

Sobredosis

No se cuenta con antecedentes.

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.

Para consultas, puede comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur - Servicio de Información sobre Vacunaciones (SIV) - (011) 4732-5900 o 4732-5081.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

ORIGINAL



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.240

1685

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 S.P.A.

Localidad de Valcanello, 03012 Anagni, Italia

Importado y distribuido por:

SANOPI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532 (1640), Martínez, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

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

“HEXAXIM se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)”.

ARG 10/2016

Fecha de última revisión

Aprobado por Disposición N°

Esta información está destinada únicamente a médicos o a profesionales del sector sanitario:

- Para las jeringas sin aguja fija, la aguja debe ajustarse firmemente a la jeringa, girándola mediante un cuarto de vuelta.
- Agitar la jeringa prellenada ó el vial para que el contenido sea homogéneo.
- Para viales se extrae una dosis de 0,5 ml utilizando una jeringa.
- HEXAXIM no debe mezclarse con otros medicamentos.
- HEXAXIM debe administrarse por vía intramuscular. Los lugares de inyección recomendados son preferiblemente el área antero-lateral superior del muslo y el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad). No deben utilizarse las vías intradérmica o intravenosa. No administrar por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no haya penetrado en un vaso sanguíneo.

9

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S.A.