



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-000013-24-4

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000013-24-4 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HEXARIUM / VACUNA CONTRA LA DIFTERIA, EL TÉTANOS, LA TOS FERINA (ACELULAR, COMPUESTA), LA HEPATITIS B (ADN RECOMBINANTE), LA POLIOMIELITIS (INACTIVADA), Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TIPO B (CONJUGADA), ADSORBIDA, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 59.770.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. los nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HEXARIUM / VACUNA CONTRA LA DIFTERIA, EL TÉTANOS, LA TOS FERINA (ACELULAR, COMPUESTA), LA HEPATITIS B (ADN RECOMBINANTE), LA POLIOMIELITIS (INACTIVADA), Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TIPO B (CONJUGADA), ADSORBIDA, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 59.770, que constan como IF-2024-28360398-APN-DECBR#ANMAT, IF-2024-28360344-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-28360298-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2° . - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.770, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3° . - Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000013-24-4

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.04.17 23:47:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.17 23:47:24 -03:00

**HEXARIUM**

**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 2 agujas separadas - (1 dosis) - 0,5 ml

Industria de origen: Francia

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Una dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) contiene:

Toxoides diftérico..... no menos de 20 UI<sup>2,4</sup> (30Lf)

Toxoides tetánico..... no menos de 40 UI<sup>2,3</sup>

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoides pertúsico..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentosa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)<sup>5</sup>

Tipo 1 (Mahoney)..... 29 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 2 (MEF-1)..... 7 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 3 (Saukett) ..... 26 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B<sup>7</sup>... 10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b ..... 12 microgramos

(polirribosil-ribitol-fosfato)

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

<sup>1</sup> Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (0,6 mg Al<sup>3+</sup>).

<sup>2</sup> Como límite de confianza inferior (p=0,95) y no menos de 30 UI como valor medio

<sup>3</sup> Como límite inferior de confianza (p= 0,95).

<sup>4</sup> O actividad equivalente determinada por una evaluación de la inmunogenia.

<sup>5</sup> Producido en células Vero.

<sup>6</sup> Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden por otro método inmunoquímico adecuado

<sup>7</sup> 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.

Hidróxido de sodio, ácido acético o ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Fenilalanina.....85 microgramos (Ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** ver prospecto

Sólo 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 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° 59.770

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 por:

**Sinergium Biotech S.A.**

Ruta 9 Km 38,7. Garín, Pcia.de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Sebastián Enrique Comellas - Farmacéutico

ARG 12/2023

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°

Nota, este texto se repetirá en los envases conteniendo

- Envases con 1 jeringa prellenada monodosis de 0,5 ml, acompañada con 1 separada.

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

**HEXARIUM**

**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

1vial (1 dosis) - 0,5 ml

Industria de origen: Francia

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Una dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico..... no menos de 20 UI<sup>2</sup> (30 Lf)

Toxoide tetánico..... no menos de 40 UI<sup>2</sup> <sup>3</sup>

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide pertúsico..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentosa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)<sup>5</sup>

Tipo 1 (Mahoney)..... 40 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 2 (MEF-1)..... 8 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 3 (Saukett) ..... 32 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B<sup>7</sup>... 10 microgramos

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

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

<sup>1</sup> Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (0,6 mg Al<sup>3+</sup>).

<sup>2</sup> Como límite de confianza inferior (p=0,95) y no menos de 30 UI como valor medio

<sup>3</sup> Como límite inferior de confianza (p= 0,95).

<sup>4</sup> O actividad equivalente determinada por una evaluación de la inmunogenia.

<sup>5</sup> Producido en células Vero.

<sup>6</sup> Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden por otro método inmunoquímico adecuado.

<sup>7</sup> 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.

Hidróxido de sodio, ácido acético o ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Fenilalanina.....85 microgramos (Ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** ver prospecto

Sólo 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 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° 59770

Elaborado por:

**SANOFI PASTEUR S.A.**

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

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

Importado por:

**Sinergium Biotech S.A.**

Ruta 9 Km 38,7. Garín, Pcia.de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Sebastián Enrique Comellas - Farmacéutico

ARG 12/2023

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** ROTULO 1-47-2002-000013-24-4

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.18 14:00:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.18 14:00:15 -03:00

**HEXARIUM**  
**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

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Una dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) contiene:

Toxide diftérico..... no menos de 20 UI<sup>24</sup> (30 Lf)

Toxide tetánico..... no menos de 40 UI<sup>3</sup>

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxide pertúsico..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentososa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)<sup>5</sup>

Tipo 1 (Mahoney)..... 29 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 2 (MEF-1)..... 7 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 3 (Saukett) ..... 26 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B<sup>7</sup>... 10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b ..... 12 microgramos

(polirribosil-ribitol-fosfato)

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

<sup>1</sup> Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (0,6 mg Al<sup>3+</sup>).

<sup>2</sup> Como límite inferior de confianza (p= 0,95) y no menos de 30 UI como valor medio.

<sup>23</sup> Como límite inferior de confianza (p= 0,95).

<sup>4</sup> O actividad equivalente determinada por una evaluación de la inmunogenia.

<sup>5</sup> Cultivado en células Vero.

<sup>6</sup> Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden por otro método inmunoquímico apropiado.

<sup>7</sup> 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.

Hidróxido de sodio, ácido acético o ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Fenilalanina.....85 microgramos (Ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**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.

HEXARIUM es una suspensión turbia blanquecina.

**INDICACIONES**

HEXARIUM está indicada para la vacunación primaria y la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos, la pertussis o tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en lactantes y niños a partir de las seis semanas 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

La inmunogenicidad de HEXARIUM en niños mayores de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

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

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

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 ( $\geq 10$ 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 ( $\geq 8$ (1/dilución))		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-polio tipo 2 ( $\geq 8$ (1/dilución))		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-polio tipo 3 ( $\geq 8$ (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  $\geq 8$  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 HEXARIUM.

Valor límite 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= 178††	N= 177 a 396‡
		%	%	%	%
Anti-difteria (≥ 0,1 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tétanos (≥ 0,1 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-TP (Seroconversión‡‡)		94,3	94,4	86,0	96,2
(Respuesta vacunal§)		98,0	100,0	98,8	100,0
Anti-FHA (Seroconversión‡‡)		97,6	99,4	94,3	98,4
(Respuesta vacunal§)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-HBs (≥10 mUI/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	98,9	99,4
Anti-polio tipo 1 (≥8 (1/dilución))		100,0	100,0	98,9	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 (≥1,0 mcg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3

\*General mente

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 (Finlandia).

‡ 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 ≥ que el nivel pre inmunización (antes de la primera dosis).

### **Respuestas inmunes a Hib y antígenos de pertussis después de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad**

Se evaluaron las respuestas inmunes a Hib (PRP) y antígenos de pertussis (TP y FHA) en un subconjunto de sujetos que recibieron 2 dosis de HEXARIUM (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 primovacuna de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad:

- se observaron títulos anti-PRP ≥0,15 g/mL en el 73,0% de los individuos,
- respuesta vacunal anti-TP en el 97,9% de los individuos y
- respuesta vacunal anti-FHA en el 98,6% de los individuos.

### **Persistencia de la respuesta inmune**

Los estudios sobre la persistencia a largo plazo de los anticuerpos inducidos por la vacuna después de diferentes series de primovacunación en lactantes, con y sin una vacuna contra la Hepatitis B al nacimiento, han mostrado el mantenimiento de niveles superiores a los niveles reconocidos como protectores o umbrales de anticuerpos para los antígenos vacunales (ver Tabla 3).

**Tabla 3:** Tasas de seroprotección<sup>a</sup> a los 4,5 años de edad después de la vacunación con HEXARIUM

Umbral de anticuerpos	Vacunación primaria a las 6-10-14 semanas y vacunación de refuerzo a los 15-18 meses		Vacunación primaria a los 2-4-6 meses y vacunación de refuerzo a los 12-24 meses
	Sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento	Con vacunación contra la hepatitis B al nacimiento	Con vacunación contra la hepatitis B al nacimiento
	N=173 <sup>b</sup>	N=103 <sup>b</sup>	N=220 <sup>c</sup>
	%	%	%
Anti-difteria (≥ 0,01 UI/ml)	98,2	97	100
(≥ 0,1 UI/ml)	75,3	64,4	57,2
Anti-tétanos (≥ 0,01 UI/ml)	100	100	100
(≥ 0,1 UI/ml)	89,5	82,8	80,8
Anti-TP <sup>e</sup> (≥ 8 UE/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA <sup>e</sup> (≥ 8 UE/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	99,5
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Número de individuos analizados (conjunto por protocolo)

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

b: 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (República de Sudáfrica)

c: 2, 4, 6 meses con vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Colombia)

d: Debido a las Jornadas Nacionales de Vacunación de la OPV en el país, no se han analizado los resultados de la Polio

e: 8 UE/ml corresponden a 4 LLOQ (Límite Inferior de Cuantificación en ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, ELISA)

El valor LLOQ para anti-TP y anti-FHA es 2 UE/ml

La persistencia de las respuestas inmunitarias contra el componente de hepatitis B de HEXARIUM se evaluó en bebés sensibilizados de dos calendarios diferentes.

De una serie primaria de dos dosis a bebés sin hepatitis B al nacer que las recibieron a los 3 y 5 meses de edad, seguidas por un refuerzo en la etapa deambuladora a los 11-12 meses de edad, el 53,8 % de los niños estaba seroprotegido (anti-HBsAg ≥ 10 mUI/ml) a los 6 años de edad, y el 96,7 % presentó una respuesta anamnésica después de una dosis de exposición con una vacuna única contra la hepatitis B.

De una serie primaria que consistió en una dosis de vacuna contra la hepatitis B administrada al nacer seguida por una serie de 3 dosis a bebés que las recibieron a los 2, 4 y 6 meses de edad sin refuerzo en etapa deambuladora, el 49,3 % de los niños estaba seroprotegido (anti-HBsAg ≥ 10 mUI/ml) a los 9 años de edad, y el 92,8 % presentó una respuesta anamnésica después de una dosis de exposición con una vacuna única contra la hepatitis B.

Estos datos respaldan la memoria inmunitaria persistente inducida en bebés sensibilizados con HEXARIUM.

### **Respuestas inmunes a HEXARIUM en bebés prematuros**

Las respuestas inmunes a los antígenos HEXARIUM en bebés prematuros (105) (nacidos después de un período de gestación de 28 a 36 semanas), incluidos 90 bebés nacidos de mujeres vacunadas con la vacuna Tdap durante el embarazo y 15 bebés nacidos de mujeres no vacunadas durante el embarazo, se evaluaron tras un ciclo de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 13 meses de edad.

Un mes después de la vacunación primaria, todos los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria ( $\geq 0,01$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,01$  UI/ml) y los poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  [1/dilución]); el 89,8% de los sujetos estaban seroprotegidos contra la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 79,4 % estaban seroprotegidos contra las enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml).

Un mes después de la dosis de refuerzo, todos los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria ( $\geq 0,1$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml) y los poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  [1/dilución]); el 94,6 % de los sujetos estaban seroprotegidos contra la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 90,6 % estaban seroprotegidos contra las enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g/ml).

Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 98,7 % y el 100 % de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml contra los antígenos TP y FHA, respectivamente. Un mes después de la dosis de refuerzo, el 98,8 % de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  EU/ml contra los antígenos TP y FHA. Las concentraciones de anticuerpos contra la tos ferina aumentaron 13 veces después de la vacunación primaria y de 6 a 14 veces después de la dosis de refuerzo.

### **Respuestas inmunes a HEXARIUM en bebés nacidos de mujeres vacunadas con Tdap durante el embarazo**

Las respuestas inmunes a los antígenos HEXARIUM en bebés nacidos a término (109) y prematuros (90) de mujeres vacunadas con la vacuna Tdap durante el embarazo (entre las 24 y 36 semanas de gestación) se evaluaron tras un ciclo de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 13 (bebés prematuros) o 15 (bebés a término) meses de edad.

Un mes después de la vacunación primaria, todos los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria ( $\geq 0,01$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,01$  UI/ml) y los poliovirus tipos 1 y 3 ( $\geq 8$  [1/dilución]); el 97,3% de los sujetos estaban seroprotegidos contra el poliovirus tipo 2 ( $\geq 8$  [1/dilución]); el 94,6% de los sujetos estaban seroprotegidos contra la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 88,0% estaban seroprotegidos contra las enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml).

Un mes después de la dosis de refuerzo, todos los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria ( $\geq 0,1$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml) y los poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  [1/dilución]); el 93,9% de los sujetos estaban seroprotegidos contra la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 94,0% estaban seroprotegidos contra las enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g/ml).

Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 99,4% y el 100% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml contra los antígenos TP y FHA, respectivamente. Un mes después de la dosis de refuerzo, el 99,4% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml contra los antígenos TP y FHA. Las concentraciones de anticuerpos contra la tos ferina aumentaron de 5 a 9 veces después de la vacunación primaria y de 8 a 19 veces después de la dosis de refuerzo.

### **Respuestas inmunitarias a HEXARIUM en bebés expuestos al VIH**

Las respuestas inmunitarias a los antígenos HEXARIUM en 51 bebés expuestos al VIH (9 infectados y 42 no infectados) se evaluaron tras un ciclo de vacunación primaria de 3 dosis a las 6, 10 y 14 semanas de edad y una dosis de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.

Un mes después de de la vacunación primaria, todos los bebés estaban seroprotegidos contra la difteria ( $\geq 0,01$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,01$  UI/ml), los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus ( $\geq 8$  [1/dilución]), la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y más del 97,6 % de las enfermedades Hib invasivas ( $\geq 0,15$   $\mu$ g /ml).

Un mes después de la dosis de refuerzo, todos los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria ( $\geq 0,1$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml), los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus ( $\geq 8$  [1/dilución]), la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y más del 96,6 % de las enfermedades Hib invasivas ( $\geq 1$   $\mu$ g /ml).

Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 100 % de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml contra los antígenos TP y FHA. Un mes después de la dosis de refuerzo, el 100 % de los sujetos desarrolló anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml contra los antígenos TP y FHA. Las tasas de seroconversión, definidas como un aumento mínimo de 4 veces en comparación con el nivel previo a la vacunación (previo a la dosis 1), fueron del 100 % con respecto a anticuerpos contra TP y FHA en los grupos expuestos al VIH e infectados, y del 96,6 % con respecto a anticuerpos anti-TP y del 89,7 % a anticuerpos anti-FHA en el grupo expuesto al VIH y no infectado.

### **Eficacia y efectividad en la protección contra pertussis o tos ferina**

La eficacia de los antígenos de pertussis acelular (aP) contenidos en la vacuna HEXARIUM frente a pertussis o tos ferina típica definida por la OMS como más grave ( $\geq 21$  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 HEXARIUM para reducir la incidencia de pertussis o tos ferina y controlar la enfermedad 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 demostraron una reducción drástica de la incidencia de pertussis después de la segunda dosis, independientemente de la vacuna utilizada.

#### **Efectividad en la protección contra la enfermedad invasiva por Hib**

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 HEXARIUM) mediante un extenso estudio de vigilancia de la enfermedad posterior a la comercialización (período 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:**

HEXARIUM 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 contra a la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento:

- HEXARIUM 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 contra a la hepatitis B.
- HEXARIUM se puede utilizar para un esquema mixto de inmunización con vacuna combinada hexavalente de base acelular/pentavalente de base acelular/hexavalente de base acelular de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

#### ***- Vacunación de refuerzo:***

Después de una vacunación primaria de tres dosis con HEXARIUM, debe administrarse una dosis de refuerzo. Después de una vacunación primaria de dos dosis con HEXARIUM, 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, como mínimo, una dosis de la vacuna frente a Hib.

Además:

En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna contra a la hepatitis B. HEXARIUM puede utilizarse como dosis de refuerzo.

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

HEXARIUM 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.

Esquema del PAI de la OMS (6, 10, 14 semanas):

Después de un esquema del PAI de la OMS, se debe administrar una dosis de refuerzo.

- Como mínimo, se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la poliomielitis.
- En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, se debe administrar un refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B.
- HEXARIUM puede considerarse para la dosis de refuerzo.

- **Otra población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HEXARIUM en niños menores de 6 semanas de edad. No se dispone de datos.

No se dispone de datos en niños mayores (consultar las Secciones “REACCIONES ADVERSAS” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES”).

**Forma de administración:**

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

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:**

**HEXARIUM en jeringa prellenada:**

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

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.

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

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.

**HEXARIUM en vial:**

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

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

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 HEXARIUM.

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, estreptomina y polimixina B) o a la vacuna contra la pertussis o tos ferina o tras la administración previa de HEXARIUM o a una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con HEXARIUM 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 el componente pertúsico (vacuna contra la 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 contra la tos ferina 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**

**Trazabilidad**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

HEXARIUM no prevendrá 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.

HEXARIUM no protegerá contra 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.

HEXARIUM no protege contra las enfermedades infecciosas 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 HEXARIUM 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 medicamento 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 eventos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna que contenga el componente pertúsico, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacunas que contengan dicho componente:

- Temperatura  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , en las 48 horas posteriores a la vacunación, no atribuible a otra causa identificable;
- Síncope o estado similar al shock (episodio hipotónico - hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente durante  $\geq 3$  horas de duración, 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 HEXARIUM. 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:**

Hay datos de inmunogenicidad disponibles de 105 bebés prematuros. Estos datos respaldan el uso de HEXARIUM en bebés prematuros. Como era de esperar en los bebés prematuros, se observó una menor respuesta inmune para algunos antígenos, cuando se realizó la comparación en forma indirecta con bebés a término, aunque se alcanzaron niveles de seroprotección (ver sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). No se recopilaron datos de seguridad en bebés prematuros (nacidos con  $\leq 37$  semanas de gestación) en los ensayos clínicos.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en bebés muy prematuros (nacidos con  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe tener en cuenta tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de bebés, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

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

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta reducida contra la 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).

Los datos de inmunogenicidad en bebés expuestos al VIH (infectados y no infectados) mostraron que HEXARIUM es inmunogénico en la población potencialmente inmunodeficiente de bebés expuestos al VIH, independientemente de cuál sea su estado con respecto al VIH al nacer (ver sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES)). No se observaron inquietudes de seguridad específicas en esta población.

### **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.

Después o, incluso, antes de la aplicación de cualquier vacuna puede ocurrir un síncope como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Se deben implementar procedimientos para prevenir caídas y lesiones, y para manejar el síncope.

**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.

**HEXARIUM contiene fenilalanina, potasio y sodio**

HEXARIUM contiene 85 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético raro en el que la fenilalanina se acumula porque el organismo no puede eliminarla correctamente.

HEXARIUM contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “exenta de potasio” y “exenta de sodio”.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

HEXARIUM se puede administrar simultáneamente con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos, vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola (MMR), la varicela, vacunas contra el rotavirus, vacuna conjugada contra el meningococo C o vacuna conjugada contra el meningococo del grupo A, C, W-135 e Y, ya que no se ha demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

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

HEXARIUM 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”).

**Interferencia con pruebas de laboratorio:**

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.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No aplica.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad:**

En estudios clínicos en individuos que recibieron HEXARIUM, 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 reatogenicidad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

La seguridad de HEXARIUM en niños mayores de 24 meses de edad no ha sido estudiada en ensayos clínicos.

**Lista Tabulada 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)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 3: Eventos adversos en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Eventos 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	Fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) Irritabilidad Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ ) Nódulo en el lugar de inyección
	Raras	Inflamación extensa de un miembro†

\* Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

† Ver sección 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, 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 tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras la 4<sup>ta</sup> dosis.

**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 HEXARIUM, pero no directamente con HEXARIUM).

#### Trastornos del sistema nervioso:

- Se han notificado neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico.
- 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 ( $\leq 28$  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.

#### **PRESENTACIONES**

- 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.

Puede ser que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **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.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25°C durante 72 horas. Al final de este periodo HEXARIUM se debe administrar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios sólo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

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° 59.770

Elaborado por: **SANOFI PASTEUR**  
1541, avenue Marcel Merieux, 69280, Marcy l'Etoile, Francia  
Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val-de-Reuil, Francia

**Sinergium Biotech S.A.**  
Ruta 9 Km 38,7. Garín, Pcia.de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Sebastián Enrique Comellas – Farmacéutico

*“HEXARIUM 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)”.*

#### **REVISIÓN LOCAL**

ARG 12/2023

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°

#### **REFERENCIA**

Hexacima

EMA/H/C/002702

Sanofi Pasteur

Fecha de revisión: 24/03/2022

URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_en.pdf)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO 1-47-2002-000013-24-4

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.18 14:00:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.18 14:00:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HEXARIUM

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

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

**1. ¿QUÉ ES HEXARIUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

HEXARIUM (DTaP-IPV-HB-Hib) es una vacuna utilizada para proteger contra enfermedades infecciosas.

HEXARIUM ayuda a proteger contra la difteria, el tétanos, la pertussis o tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades graves causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. HEXARIUM se administra a niños a partir de las seis semanas.

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

- HEXARIUM 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.
- HEXARIUM no protegerá contra hepatitis infecciosas causadas por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.
- 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.
- Al igual que con cualquier otra vacuna, es posible que HEXARIUM no proteja al 100% de los niños vacunados.

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

Con el fin de garantizar que HEXARIUM 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 HEXARIUM si su hijo:

- ha tenido un trastorno respiratorio o hinchazón de la cara (reacción anafiláctica) tras la administración de HEXARIUM.
- 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, estreptomycin y polimixina B, ya que estas sustancias se utilizan durante el proceso de fabricación,
  - tras la administración previa de HEXARIUM 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:

- tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado o gripe). Es posible que la vacunación con HEXARIUM deba retrasarse hasta que su hijo se sienta mejor.
- ha padecido alguno de los siguientes eventos adversos después de recibir una vacuna frente a la tos ferina, se deberá evaluar cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertúsico:
  - fiebre de 40°C o superior en las 48 horas posteriores que no fue debida a otra causa identificable.
  - síncope o estado similar al shock con episodio hipotónico-hiporreactivo (debilidad) en las 48 horas siguientes a la vacunación.
  - llanto inconsolable, persistente durante 3 horas o más, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación.
  - convulsiones con o sin fiebre, en los 3 días siguientes a la vacunación.
- ha padecido anteriormente síndrome de Guillain-Barré (inflamación temporal de los nervios que provocan dolor, parálisis y trastornos en la sensibilidad) o neuritis braquial (dolor grave y disminución de la movilidad en brazo y hombro) después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico (una forma inactiva del toxoide tetánico). En este caso su médico evaluará la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico.
- está recibiendo un tratamiento que suprime su sistema inmunológico (las defensas naturales del organismo) o presenta cualquier enfermedad que provoca una inmunodeficiencia. En estos casos, la respuesta inmunológica a la vacuna puede verse disminuida. Por lo tanto, se recomienda retrasar la vacunación hasta el final del tratamiento o de la enfermedad. Sin embargo, a los niños con problemas con su sistema inmunológico durante un largo período de tiempo como la infección por VIH (SIDA) se les puede administrar HEXARIUM pero la protección podría no ser tan buena como en niños cuyo sistema inmunológico esté sano.

- padece una enfermedad aguda o crónica incluyendo insuficiencia renal crónica o fallo (incapacidad de los riñones para funcionar correctamente).
- padece cualquier enfermedad cerebral no diagnosticada o epilepsia no controlada. Su médico evaluará el beneficio potencial que ofrece la vacunación.
- tiene algún problema de la sangre que provoque fácilmente amoratamiento o sangrado por largo tiempo tras pequeños cortes. El médico le aconsejará si su hijo debe recibir o no HEXARIUM.

Pueden ocurrir desmayos después o, incluso, antes de cualquier inyección con aguja. Por ello, si su hijo anteriormente se desmayó con una inyección, infórmele al médico o enfermero.

#### **Uso de HEXARIUM con otras vacunas o medicamentos:**

Informe a su médico o enfermero si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento o vacuna.

HEXARIUM se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas, tales como las vacunas antineumocócicas conjugadas, vacunas frente al sarampión-parotiditis-rubéola, vacunas contra la varicela, vacunas contra el rotavirus o vacunas antimeningocócicas.

Cuando se administre al mismo tiempo que otras vacunas, HEXARIUM se le administrará en lugares de inyección diferentes.

#### **HEXARIUM contiene fenilalanina, potasio y sodio**

HEXARIUM contiene 85 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial si usted tiene fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético raro en el que la fenilalanina se acumula porque el organismo no puede eliminarla correctamente.

HEXARIUM contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “exenta de potasio” y “exenta de sodio”.

### **3. ¿CÓMO USAR HEXARIUM?**

HEXARIUM se le administrará a su hijo por un médico o enfermero debidamente capacitados en el uso de vacunas y que estén equipados para reaccionar ante cualquier reacción alérgica grave poco frecuente que ocurra tras la inyección (ver sección 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS).

HEXARIUM se administra mediante inyección en un músculo (vía intramuscular, IM) en la parte superior de la pierna o del brazo de su hijo. La vacuna nunca debe administrarse en un vaso sanguíneo o dentro o debajo de la piel.

HEXARIUM debe administrarse según las recomendaciones oficiales en vigor.

La dosis recomendada es la siguiente:

#### Primer ciclo de vacunación (vacunación primaria):

Su hijo recibirá tres inyecciones administradas en un intervalo de uno a dos meses (al menos cuatro semanas de intervalo) o dos inyecciones administradas en un intervalo de dos meses.

Esta vacuna debe utilizarse de acuerdo con el calendario de vacunación local.

#### 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 HEXARIUM**

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 contra 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
  - fiebre (temperatura de 38°C o superior)
  - irritabilidad
  - dolor, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección
  -
- 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
  - fiebre alta (temperatura de 39,6°C o superior)
  - bulto (nódulo) en el lugar de inyección
- 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 con enrojecimiento, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección y remiten en 3 a 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 se pone pálido 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 HEXARIUM:

- Se ha notificado después de la administración de vacunas que contienen 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 HEXARIUM

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)<sup>1</sup> son:

Toxoide diftérico..... no menos de 20 UI<sup>2,4</sup> (30 Lf)

Toxoide tetánico..... no menos de 40 UI<sup>2,3</sup>

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide pertúsico..... 25 microgramos

Hemaglutinina filamentosa..... 25 microgramos

Poliovirus (Inactivado)<sup>5</sup>

Tipo 1 (Mahoney)..... 29 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 2 (MEF-1)..... 7 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Tipo 3 (Saukett) ..... 26 unidades de antígeno D<sup>6</sup>

Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B<sup>7</sup>..... 10 microgramos

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b ..... 12 microgramos

(polirribosil-ribitol-fosfato)

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

<sup>1</sup> Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado (0,6 mg Al<sup>3+</sup>).

<sup>2</sup> Como límite de confianza inferior (p=0,95) y no menos de 30 UI como valor medio

<sup>3</sup> Como límite de confianza inferior (p=0,95)

<sup>4</sup> O actividad equivalente determinada por una evaluación de la inmunogenia.

<sup>5</sup> Producido en células Vero.

<sup>6</sup> Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden por otro método inmunológico adecuado

<sup>7</sup> Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante.

Los demás componentes son:

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

Hidróxido de sodio, ácido acético o ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

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

#### Aspecto del producto y contenido del envase

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

HEXARIUM está disponible en envases con:

– 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.

*“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”*

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 59.770

Elaborado por: **SANOPI PASTEUR**

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

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

Importado y distribuido por:

**Sinergium Biotech S.A.**

Ruta 9 Km 38,7. Garín, Pcia.de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Sebastián Enrique Comellas – Farmacéutico

*“HEXARIUM 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)”.*

### **REVISIÓN LOCAL**

ARG 12/2023

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.
- HEXARIUM no se debe mezclar con otros medicamentos.
- HEXARIUM se debe administrar por vía intramuscular. Los lugares de inyección recomendados son preferentemente el área antero-lateral superior del muslo y el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad). No se deben utilizar las vías intradérmica o intravenosa. No administrar por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no haya penetrado en un vaso sanguíneo.

#### **REFERENCIA:**

EMA

Hexacima

EMA/H/C/002702

Sanofi Pasteur

Fecha de revisión: 24/03/2022

URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_en.pdf)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INF. PACIENTE 1-47-2002-000013-24-4

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.18 14:00:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.18 14:00:09 -03:00