

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hexaxim suspensión inyectable en jeringa prellenada
Hexaxim suspensión inyectable

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.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis¹ (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico	no menos de 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Toxoide tetánico	no menos de 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxoide pertúsico	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa	25 microgramos
Poliovirus (inactivado) ⁵	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unidades de antígeno D ⁶
Tipo 2 (MEF-1)	7 unidades de antígeno D ⁶
Tipo 3 (Saukett)	26 unidades de antígeno D ⁶
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B ⁷	10 microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato) conjugado con proteína tetánica	12 microgramos
	22-36 microgramos

¹ Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado (0,6 mg Al³⁺)

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

³ Como límite de confianza inferior (p= 0,95)

⁴ O actividad equivalente determinada mediante una evaluación de la inmunogenia

⁵ Cultivado en células Vero

⁶ 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.

⁷ Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

Excipiente con efecto conocido

Fenilalanina.....85 microgramos

(Ver sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Hexaxim es una suspensión turbia blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hexaxim está indicada para la primovacunación y la vacunación de refuerzo en lactantes y niños pequeños desde las seis semanas de edad contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

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 la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento;

- Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las 6 semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B.
- Hexaxim se puede utilizar para un esquema mixto de inmunización con vacuna combinada hexavalente/pentavalente/hexavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

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

Después de una vacunación primaria de tres 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, como mínimo, una dosis de la vacuna contra Hib.

Además:

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

Cuando se administra una vacuna contra 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 contra 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.
- Hexaxim puede considerarse para la dosis de refuerzo.

Otra población pediátrica

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

No se dispone de datos en niños mayores (consultar las secciones 4.8 y 5.1).

Forma de administración

La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son 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 6.6.

4.3 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 6.1, o a residuos en cantidades de trazas (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomycin y polimixina B) o a la vacuna contra la 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 el componente pertúsico (vacuna contra la tos ferina de células entera o acelular).

En estas circunstancias la vacunación contra la 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 tratamiento contra la afección, la enfermedad se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hexaxim no prevendrá la enfermedad causada 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 prevenga la hepatitis D por inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre si no hay infección por hepatitis B.

Hexaxim no protegerá contra una infección de hepatitis provocada por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos del hígado.

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

Hexaxim no protege contra las enfermedades infecciosas causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra la meningitis de otro origen.

Antes de la vacunación

La inmunización 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 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:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}$ C, en las 48 horas posteriores a la vacunación, no atribuible a otra causa identificable;
- Síncope o estado que recuerde una situación de “shock” (episodio de hipotonía – hiporreactividad) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente durante ≥ 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 Hexaxim. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los individuos que presenten un antecedente de convulsiones febriles ya que estos eventos 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, como por ejemplo si se ha completado el calendario primario de inmunización. 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 Hexaxim en bebés prematuros. Como era de esperar en los bebés prematuros, se observó una menor respuesta inmunitaria para algunos antígenos, cuando se realizó la comparación en forma indirecta con bebés a término, aunque se alcanzaron niveles de seroprotección (ver sección 5.1). No se recopilaron datos de seguridad en bebés prematuros (nacidos con ≤ 37 semanas de gestación) en los ensayos clínicos.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en bebés muy prematuros (nacidos con ≤ 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 afectada contra la hepatitis B y se debe considerar la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B según el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Los datos de inmunogenicidad en bebés expuestos al VIH (infectados y no infectados) mostraron que Hexaxim 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 5.1). 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 pruebas de laboratorio

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

Hexaxim contiene fenilalanina, potasio y sodio

Hexaxim 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.

Hexaxim 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”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hexaxim se puede administrar simultáneamente con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos, vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola (MMR) y 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.

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 inmunosupresiva (ver sección 4.4).

Interferencia con las pruebas de laboratorio: ver sección 4.4.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 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.

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

b- Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar 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 1: Eventos adversos en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	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	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6$ °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 informado 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, sensibilidad 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 tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras la 4ª dosis.

d- Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido informadas 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 ha informado 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 (≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4)

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Aventis de Colombia S.A. (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com)

Perú: La notificación de eventos adversos debe realizarse por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com o <https://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

4.9 Sobredosis

No se han informado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y víricas, código ATC: J07CA09.

La inmunogenicidad de Hexaxim 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 2: Tasas* de seroprotección/seroconversión un mes después de la vacunación primaria con 2 ó 3 dosis de Hexaxim

Umbral 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 contra la hepatitis B al nacimiento	/	99,0	/	99,7
	Sin vacunación contra 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 (≥ 0,15 µg/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 (conjunto per protocolo)

** 3,5 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

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

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

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Argentina, México, Perú) y con vacunación contra la 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. De lo contrario, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser ≥ al nivel previo a la inmunización

Tabla 3: Tasas* de seroprotección/seroconversión un mes después de la vacunación de refuerzo con Hexaxim

Umbral 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 ($\geq 0,1$ UI/mL)	100,0	100,0	100,0	97,2	
Anti-tétanos ($\geq 0,1$ UI/mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-TP (Seroconversión $\ddagger\ddagger$) (Respuesta vacunal \S)	94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0	
Anti-FHA (Seroconversión $\ddagger\ddagger$) (Respuesta vacunal \S)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0	
Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL)	Con vacunación contra la hepatitis B al nacimiento	/	100,0	/	99,7
	Sin vacunación contra 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 ($\geq 1,0$ μ g/mL)	93,5	98,5	98,9	98,3	

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

N= Número de individuos analizados (conjunto per protocolo)

** 3,5 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

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

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

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (México) y con vacunación contra la 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. De lo contrario, la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de refuerzo debe ser \geq que el nivel pre inmunización (antes de la primera dosis).

Respuestas inmunitarias a Hib y antígenos de pertussis después de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a Hib (PRP) y antígenos de pertussis (TP 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 las observadas un mes después de recibir la primovacuna de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad:

- se observaron títulos anti-PRP $\geq 0,15$ μ 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 inmunitaria

Los estudios sobre la persistencia a largo plazo de los anticuerpos inducidos por la vacuna después de diferentes series de primovacación 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 4).

Tabla 4: Tasas de seroprotección^a a los 4,5 años de edad después de la vacunación con Hexaxim

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 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-difteria (≥ 0,01 UI/ml) (≥ 0,1 UI/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tétanos (≥ 0,01 UI/ml) (≥ 0,1 UI/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-TP ^e (≥ 8 UE/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 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 ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Número de individuos analizados (conjunto per 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 Hexaxim 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 Hexaxim.

Respuestas inmunitarias a Hexaxim en bebés prematuros

Las respuestas inmunitarias a los antígenos Hexaxim 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 (≥ 8 [1/dilución]); el 89,8% de los sujetos estaban seroprotegidos contra la hepatitis B (≥ 10 UI/ml) y el 79,4 % estaban seroprotegidos contra las enfermedades invasivas por Hib ($\geq 0,15$ μ 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 (≥ 8 [1/dilución]); el 94,6 % de los sujetos estaban seroprotegidos contra la hepatitis B (≥ 10 UI/ml) y el 90,6 % estaban seroprotegidos contra las enfermedades invasivas por Hib (≥ 1 μ 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 ≥ 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 ≥ 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 inmunitarias a Hexaxim en bebés nacidos de mujeres vacunadas con Tdap durante el embarazo

Las respuestas inmunitarias a los antígenos Hexaxim 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 (≥ 8 [1/dilución]); el 97,3% de los

sujetos estaban seroprottegidos contra el poliovirus tipo 2 (≥ 8 [1/dilución]); el 94,6% de los sujetos estaban seroprottegidos contra la hepatitis B (≥ 10 UI/ml) y el 88,0% estaban seroprottegidos contra las enfermedades invasivas por Hib ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$).

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

Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 99,4% y el 100% de los sujetos desarrollaron anticuerpos ≥ 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 ≥ 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 Hexaxim en bebés expuestos al VIH

Las respuestas inmunitarias a los antígenos Hexaxim 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 la vacunación primaria, todos los bebés estaban seroprottegidos contra la difteria ($\geq 0,01$ UI/ml), el tétanos ($\geq 0,01$ UI/ml), los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus (≥ 8 [1/dilución]), la hepatitis B (≥ 10 UI/ml) y más del 97,6 % de las enfermedades Hib invasivas ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$).

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

Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 100 % de los sujetos desarrollaron anticuerpos ≥ 8 UE/ml contra los antígenos TP y FHA. Un mes después de la dosis de refuerzo, el 100 % de los sujetos desarrolló anticuerpos ≥ 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 la tos ferina

La eficacia de los antígenos pertúsicos acelulares (aP) contenidos en la vacuna Hexaxim contra la 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 pertúsicos acelulares (aP) que contiene Hexaxim ha demostrado que se reduce la incidencia de la tos ferina y se controla la enfermedad en un estudio nacional de vigilancia de la 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 la tos ferina 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 contra la enfermedad invasiva por Hib de las vacunas combinadas DTaP y Hib (pentavalentes y hexavalentes incluidas las vacunas que contienen antígenos contra 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio

Dihidrogenofosfato de potasio

Trometamol

Sacarosa

Aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina

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

Agua para inyectables.

Para el adsorbente: ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior 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 Hexaxim 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.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hexaxim en jeringa prellenada

Caja de cartón contenido 1 ó 10 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 0,5mL c/u con 2 agujas separadas.

Hexaxim en vial

Caja de cartón contenido 1 ó 10 frascos vial de vidrio tipo I incoloro x 0,5mL c/u.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulacionesHexaxim 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, desechar la jeringa prellenada.

La jeringa está diseñada para un solo uso y no debe reutilizarse.

Para las jeringas sin aguja acoplada, 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.

Hexaxim en vial

El vial está diseñado para un solo uso y no debe reutilizarse.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francia

REFERENCIA

European Union

Agencia Europea de Medicamentos – EMA

23/02/2023

Sanofi Pasteur

HEXACIMA

URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_es.pdf

CCDS V11 + V12 (P1+P2)

REVISIÓN LOCAL

22/08/2024