

## 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 dosis<sup>1</sup> (0,5 mL) contiene:

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

<sup>3</sup> Producido en células Vero

<sup>4</sup> O cantidad equivalente de antígeno determinada mediante un método inmunoquímico adecuado

<sup>5</sup> 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).

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 seis 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.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, el esquema secuencial hexavalente/pentavalente/hexavalente con Hexaxim y una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib puede utilizarse para la vacunación primaria de lactantes 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 al menos, 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.

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

### **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 preferentemente el área anterolateral superior del muslo y 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**

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 producto biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo. Como todas las vacunas inyectables, deberá estar fácilmente disponible el tratamiento y la supervisión médica adecuados para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se conoce que alguno de los siguientes 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  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , en las siguientes 48 horas, 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  $\geq 3$  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 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

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

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

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa 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).

#### Precauciones de empleo

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

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

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en lactantes muy prematuros (nacidos con  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente en aquéllos con un antecedente de inmadurez respiratoria,

debe evaluarse tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

#### 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.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Los datos relativos a la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexaxim con la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos. Es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela por lo tanto estas vacunas no se deben administrar al mismo tiempo.

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

Los datos relativos a la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada contra el meningococo C o con una vacuna conjugada contra el meningococo de grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

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

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

No se han notificado interacciones clínicamente significativas con otros tratamientos o productos biológicos excepto en el caso de terapia 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 estudios clínicos y notificados durante el uso comercial**

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 <sup>†</sup>

\* Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

<sup>†</sup> 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 las dosis 4ª y 5ª.

**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 ( $\leq 28$  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 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.

## **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 1: 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 (≥ 0,01 UI/mL)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tétanos (≥ 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 2: 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 (≥ 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††) (Respuesta vacunal§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Seroconversión††) (Respuesta vacunal§)		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 (≥ 1,0 µg/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  $\geq 8$  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 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 (PT y FHA) en un subconjunto de sujetos que recibieron 2 dosis de Hexaxim (N = 148) a los 2, 4, 6 meses de edad. Las respuestas inmunes a los antígenos PRP, TP y FHA un mes después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad fueron similares a los observados un mes después de recibir la primovacuna de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad: se observaron títulos anti-PRP  $\geq 0,15$  g/mL en el 73,0% de los individuos, respuesta vacunal anti-TP en el 97,9% de los individuos y anti-FHA en el 98,6% de los individuos.

#### 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 primovacuna 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).

Además, se ha demostrado que la inmunidad frente al componente hepatitis B de la vacuna persiste hasta los 9 años de edad en los niños que han recibido una serie primaria consistente en una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento seguida de una serie de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad sin una dosis de refuerzo. Un 49,3% de los vacunados tenían títulos de anticuerpos  $\geq 10$  mUI/ml, con medias geométricas de las concentraciones de 13,3 (95% CI: 8,82 - 20,0) mUI/ml. La memoria inmune contra la hepatitis B se ha demostrado por la presencia de una respuesta anamnésica tras la vacunación contra la hepatitis B a los 9 años de edad en el 93% de los vacunados con el desarrollo de medias geométricas de las concentraciones de 3692 (95% CI: 1886 - 7225) mUI/ml después de la vacunación.

**Tabla 3: Tasas de seroprotección<sup>a</sup> 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 contrala 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) (≥ 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 <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 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

### 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 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidrogenofosfato de disodio  
Dihidrogenofosfato de potasio  
Trometamol  
Sacarosa  
Aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina  
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**

3 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

0,5 mL de suspensión inyectable en jeringa prellenada (vidrio de tipo I) con tapón del émbolo (halobutilo) y tapón en el extremo (halobutilo), sin aguja.

0,5 mL de suspensión inyectable en jeringa prellenada (vidrio de tipo I) con tapón del émbolo (halobutilo) y tapón en el extremo (halobutilo), con 1 aguja separada.

0,5 mL de suspensión inyectable en jeringa prellenada (vidrio de tipo I) con tapón émbolo (halobutilo) y tapón en el extremo (halobutilo), con 2 agujas separadas.

Tamaño de envase de 1 ó 10.

### Hexaxim en vial

0,5 ml de suspensión inyectable en vial (vidrio de tipo I) con tapón (halobutilo).

Tamaño de envase de 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Hexaxim 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, 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

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 SA, 2 avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon, Francia

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 abril 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2017