

HEXAXIM®

**(vacina adsorvida difteria,
tétano, pertussis (acelular),
Haemophilus influenzae
b(conjugada), hepatite B
(recombinante) e
poliomielite 1, 2 e 3
(inativada)**

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

HEXAXIM®

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), *Haemophilus influenzae b* (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho com 1 seringa pré-enzasada com 0,5mL de suspensão e 2 agulhas;

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), *Haemophilus influenzae b* (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - vacina DTPa-Hib-HB-IPV - HEXAXIM deve ser administrada por VIA INTRAMUSCULAR.

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 SEMANAS DE IDADE.

Composição:

- As substâncias ativas por dose de 0,5mL* são:

- Toxoide diftérico ≥ 20UI¹
- Toxoide tetânico ≥ 40UI^{1,2}
- Antígenos de *Bordetella pertussis*
 - Toxoide pertussis 25 microgramas
 - Hemaglutinina filamentosa 25 microgramas
- Poliovírus (inativados)³
 - Tipo 1 (Mahoney) 40 Unidades de antígeno D⁴
 - Tipo 2 (MEF-1) 8 Unidades de antígeno D⁴
 - Tipo 3 (Saukett) 32 Unidades de antígenos D⁴
- Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato) 12 microgramas conjugado com proteína tetânica 22-36 microgramas
- Antígeno de superfície da hepatite B 10 microgramas⁵

* Adsorvidas em hidróxido de alumínio hidratado (0,6 mg Al³⁺)

¹ Intervalo de confiança inferior (p=0,95) de atividade determinada de acordo com os ensaios descritos na Farmacopeia Europeia.

² Ou atividade equivalente determinada pela avaliação de imunogenicidade

³ Produzidos em células Vero.

⁴ Ou quantidade de equivalente antigênico determinado por um método adequado.

⁵ Produzido em cultura de células de *Hansenula polymorpha* por tecnologia de DNA recombinante.

Outros componentes:

Fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, trometamol, sacarose, aminoácidos essenciais incluindo L-fenilalanina e água para injeção.

Esta vacina pode conter traços residuais de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B.

1. INDICAÇÕES

HEXAXIM é indicada para vacinação primária e de reforço em lactentes e crianças a partir de 6 semanas de idade contra difteria, tétano, pertussis (coqueluche), hepatite B, poliomielite e infecções invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (tais como meningite, septicemia, celulite, artrite, epiglote, pneumopatia, osteomielite).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados obtidos em estudos clínicos para cada um dos componentes estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 1: Porcentagem de pacientes com títulos de anticorpo \geq taxas de soroproteção/soroconversão* um mês após a vacinação primária com 3 doses de **HEXAXIM**.

| Títulos de anticorpos \geq taxas soroproteção/soroconversão | Três doses | | |
|---|---|-------------|------|
| | 6-10-14 semanas | 2-4-6 meses | |
| | % | % | |
| Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/mL) | 97,6 | 97,1 | |
| Anti-tétano ($\geq 0,01$ UI/mL) | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-PT (Soroconversão**) | 93,6 | 96 | |
| Anti-FHA (Soroconversão**) | 93,1 | 97,0 | |
| Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) | Com vacinação contra hepatite B ao nascer | 99,0 | 99,7 |
| | Sem vacinação contra hepatite B ao nascer | 95,7 | 98,8 |
| Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição)) | 100,0 | 99,9 | |
| Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição)) | 98,5 | 100,0 | |
| Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição)) | 100,0 | 99,9 | |
| Anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/mL) | 95,4 | 98,0 | |

* Geralmente aceito substituto (PT, FHA) ou correlato de proteção (outros componentes).

**Soroconversão: aumento mínimo de 4 vezes comparado ao nível antes da vacinação (antes da dose 1).

Tabela 2: Porcentagem de pacientes com títulos de anticorpos \geq taxas de soroproteção/soroconversão* um mês após a vacinação de reforço com **HEXAXIM**.

| Títulos de anticorpos \geq taxas soroproteção/soroconversão | Vacinação de reforço durante o segundo ano de vida após vacinação primária de três doses | | |
|---|--|-------------|------|
| | 6-10-14 semanas | 2-4-6 Meses | |
| | % | % | |
| Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/mL) | 100,0 | 97,2 | |
| Anti-tetano ($\geq 0,01$ UI/mL) | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-PT (Soroconversão**) | 94,4 | 96,2 | |
| Anti-FHA (Soroconversão**) | 99,4 | 98,4 | |
| Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) | Com vacinação contra hepatite B ao nascer | 100,0 | 99,7 |
| | Sem vacinação contra hepatite B ao nascer | 98,5 | 99,4 |
| Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição)) | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição)) | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição)) | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-PRP ($\geq 1,0$ μ g/mL) | 98,5 | 98,3 | |

* Geralmente aceito substituto (PT, FHA) ou correlato de proteção (outros componentes).

**Soroconversão: aumento mínimo de 4 vezes comparado ao nível antes da vacinação (antes da dose 1).

Persistência da resposta imune

Estudos sobre a persistência em longo prazo de anticorpos induzidos pela vacina após diferentes séries primárias para bebês/crianças e após a administração ou não da vacina hepatite B ao nascer demonstraram manutenção de anticorpos em níveis acima dos limites reconhecidamente protetores ou reconhecidos para todos os antígenos vacinais (ver Tabela 3).

Tabela 3: Taxas de soroproteção^a aos 4,5 anos de idade após a vacinação com **HEXAXIM**.

| Títulos de anticorpos | Primária em 6-10-14 semanas e reforço aos 15-18 meses | | Primária aos 2-4-6 meses e reforço aos 12-24 meses |
|--------------------------------------|---|--------------------------|--|
| | Sem hepatite B ao nascer | Com hepatite B ao nascer | Com hepatite B ao nascer |
| | N=173 ^b | N=103 ^b | N=220 ^c |
| | % | % | % |
| Anti-difteria (≥ 0,01 UI/ml) | 98,2 | 97 | 100 |
| (≥ 0,1 IUI/ml) | 75,3 | 64,4 | 57,2 |
| Anti-tétano (≥ 0,01 UI/ml) | 100 | 100 | 100 |
| (≥ 0,1 UI/ml) | 89,5 | 82,8 | 80,8 |
| Anti-PT ^f (≥ 8 UE/ml) | 42,5 | 23,7 | 22,2 |
| Anti-FHA ^f (≥ 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/diluição)) | NA ^d | NA ^d | 99,5 |
| Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição)) | NA ^d | NA ^d | 100 |
| Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição)) | NA ^d | NA ^d | 100 |
| Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml) | 98,8 | 100 | 100 |

N = Número de indivíduos analisados (conjunto conforme protocolo)

a: Geralmente aceito substituto (PT, FHA) ou correlato de proteção (outros componentes).

b: 6, 10, 14 semanas com e sem vacinação contra hepatite B ao nascer (República da África do Sul)

c: 2, 4, 6 meses com vacinação contra hepatite B ao nascer (Colômbia)

d: Devido a um “Dias Nacionais de Vacinação com VOP (vacina oral poliomielite)” no país, os resultados da polio não foram analisados

f: 8 UE/ml corresponde a 4 LIQ (Limite Inferior de Quantificação em ensaio de imunoabsorção enzimática ELISA). O valor de LIQ para anti-PT e anti-FHA é de 2 UE/ml

A persistência das respostas imunológicas contra hepatite B, componente de Hexaxim foi avaliada em bebês vacinados a partir de dois esquemas diferentes.

Para uma série primária de 2 doses em bebês aos 3 e 5 meses de idade sem hepatite B ao nascimento, seguida por um reforço infantil aos 11-12 meses de idade, 53,8% das crianças foram soroprotegidas (anti-HBsAg ≥ 10 mIU / mL) aos 6 anos de idade e 96,7% apresentaram resposta anamnésica após dose de desafio com vacina autônoma contra hepatite B.

Para uma série primária que consiste em uma dose de vacina contra hepatite B administrada ao nascimento seguida por uma série de 3 doses em bebês aos 2, 4 e 6 meses de idade sem reforço para bebês, 49,3% das crianças foram soroprotegidas (anti-HBsAg ≥ 10 mIU / mL) aos 9 anos de idade, e 92,8% apresentaram resposta anamnésica após uma dose de desafio com uma vacina independente contra hepatite B.

Esses dados apoiam a persistência da memória imunológica induzida em bebês vacinados com **HEXAXIM**.

Respostas imunológicas ao HEXAXIM em bebês prematuros

As respostas imunes aos antígenos de HEXAXIM em bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 28 a 36 semanas), incluindo 90 bebês nascidos de mulheres vacinadas com a vacina Tdap (tétano, difteria e pertussis acelular) durante a gravidez e 15 para mulheres não vacinadas durante a gravidez, foram avaliadas após um tratamento primário de 3 doses em um esquema de vacinação aos 2, 3 e 4 meses de idade e dose de reforço aos 13 meses de idade.

Um mês após a vacinação primária, todos os indivíduos foram soroprotegidos contra difteria (≥ 0,01 UI / mL), tétano (≥ 0,01 UI / mL) e poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 89,8% dos indivíduos foram soroprotegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 79,4% foram soroprotegidos contra doenças invasivas por Hib (≥ 0,15 µg / mL).

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram soroprottegidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI / mL), tétano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovírus tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 94,6% dos indivíduos foram soroprottegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 90,6% foram soroprottegidos contra doenças invasivas por Hib (≥ 1 μ g / mL).

Em relação à coqueluche, um mês após a vacinação primária 98,7% e 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra antígenos PT e FHA, respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 98,8% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. As concentrações de anticorpos contra coqueluche aumentaram 13 vezes após a vacinação primária e 6 a 14 vezes após a dose de reforço.

Respostas imunes ao HEXAXIM em bebês nascidos de mulheres vacinadas com Tdap (difteria, tétano e coqueluche) durante a gravidez

As respostas imunes aos antígenos de **HEXAXIM** em bebês nascidos a termo (109) e prematuros (90) nascidos de mulheres vacinadas com a vacina Tdap durante a gravidez (entre 24 e 36 semanas de gestação) foram avaliadas após um curso de vacinação primária de 3 doses em 2, 3 e 4 meses de idade e uma dose de reforço aos 13 (bebês prematuros) ou 15 (bebês a termo) meses de idade.

Um mês após a vacinação primária, todos os indivíduos foram soroprottegidos contra difteria ($\geq 0,01$ UI / mL), tétano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovírus tipos 1 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 97,3% dos indivíduos foram soroprottegidos contra o poliovírus tipo 2 (≥ 8 (1 / diluição)); 94,6% dos indivíduos foram soroprottegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 88,0% foram soroprottegidos contra doenças invasivas por Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram soroprottegidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI / mL), tétano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovírus tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição)); 93,9% dos indivíduos foram soroprottegidos contra hepatite B (≥ 10 UI / mL) e 94,0% foram soroprottegidos contra doenças invasivas por Hib (≥ 1 μ g / mL).

Em relação à coqueluche, um mês após a vacinação primária 99,4% e 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra antígenos PT e FHA, respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 99,4% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. As concentrações de anticorpos contra coqueluche aumentaram 5 a 9 vezes após a vacinação primária e 8 a 19 vezes após a dose de reforço.

Respostas imunológicas de HEXAXIM em bebês expostos ao HIV

As respostas imunes aos antígenos de **HEXAXIM** em 51 bebês expostos ao HIV (9 infectados e 42 não infectados) foram avaliadas após um esquema de vacinação primária de 3 doses às 6, 10 e 14 semanas de idade e uma dose de reforço aos 15 aos 18 meses de idade.

Um mês após a vacinação primária, todos os bebês foram soroprottegidos contra difteria ($\geq 0,01$ IU / mL), tétano ($\geq 0,01$ IU / mL), poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição), hepatite B (≥ 10 IU / mL) e mais de 97,6% para doenças invasivas por Hib ($\geq 0,15$ μ g / mL).

Um mês após a dose de reforço, todos os indivíduos foram soroprottegidos contra difteria ($\geq 0,1$ UI / mL), tétano ($\geq 0,1$ UI / mL), poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluição), hepatite B (≥ 10 UI / mL) e mais de 96,6% para doenças invasivas por Hib (≥ 1 μ g / mL).

Em relação à coqueluche, um mês após a vacinação primária, 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. Um mês após a dose de reforço, 100% dos indivíduos desenvolveram anticorpos ≥ 8 EU / mL contra os antígenos PT e FHA. As taxas de seroconversão definidas como aumento mínimo de 4 vezes em comparação com o nível de pré-vacinação (pré-dose 1) foram de 100% no grupo infectado e exposto ao HIV para anti-PT e anti-FHA, e 96,6% para anti-PT e 89,7 % para anti-FHA no grupo exposto ao HIV e não infectado.

Eficácia e efetividade na proteção contra coqueluche

A eficácia dos antígenos pertussis acelulares contidos em **HEXAXIM** contra o tipo mais severo de coqueluche de acordo com a definição da OMS (≥ 21 dias de tosse paroxística) está documentada em um estudo duplo cego randomizado com crianças que receberam uma série primária de 3 doses em um país altamente endêmico (Senegal). A capacidade dos antígenos pertussis acelulares contidos em **HEXAXIM** em reduzir a incidência e controlar a coqueluche por um longo período foi acompanhada e demonstrada pela vigilância por 10 anos da coqueluche na Suécia com utilização da vacina pentavalente.

Efetividade na proteção contra doenças invasivas causadas pelo Hib

A efetividade da vacina contra doenças invasivas causadas pelo Hib quando em vacinas combinadas DTPa e Hib (pentavalente e hexavalente) foi demonstrada na Alemanha em um extenso estudo de vigilância pós-comercialização (mais de 5 anos de acompanhamento). A efetividade da vacina foi de 96,7% para o esquema primário de vacinação completo e de 98,5% para a dose de reforço (independentemente da vacinação primária).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

HEXAXIM é uma combinação bacteriana e viral que induz a produção de anticorpos contra as respectivas bactérias e vírus, e, portanto, ajuda a proteger contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e doenças causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Histórico de reação anafilática após administração anterior desta vacina.
- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina ou a qualquer outra vacina pertussis, ou após a administração desta vacina ou de uma vacina contendo os mesmos componentes ou constituintes.
- Encefalopatia em até 7 dias após uma dose de qualquer vacina contendo antígenos pertussis (vacinas de células inteiras ou acelulares).
- Doença neurológica progressiva, epilepsia não controlada, encefalopatia progressiva. A vacina pertussis não deve ser administrada em indivíduos com estas condições até que o tratamento seja estabelecido, as condições estejam estáveis e o benefício claramente supere o risco.
- No caso de encefalopatia, a vacinação contra pertussis deve ser descontinuada e o esquema de vacinação deve continuar com vacinas difteria, tétano, hepatite B, poliomielite e Hib.

Este medicamento é contraindicado em crianças menores de 6 semanas de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Uma vez que cada dose pode conter traços indetectáveis de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, deve haver cautela ao administrar a vacina em pacientes com qualquer hipersensibilidade a estas substâncias.
- Esta vacina não protege contra hepatites causadas por outros agentes como a hepatite A, hepatite C e hepatite E, ou por outros patógenos que afetam o fígado. Também não protege contra doenças infecciosas causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* ou contra meningite de outras origens.
- Uma vez que o período de incubação da hepatite B é muito longo, é possível que já esteja ocorrendo uma infecção não reconhecida por hepatite B no momento da vacinação. Neste caso, a vacina pode não prevenir uma infecção por hepatite B.
- A imunogenicidade da vacina pode ser reduzida por tratamentos imunossupressores ou imunodeficiência. É recomendável postergar a vacinação até o final do tratamento ou doença. Entretanto, a vacinação é recomendada em caso de pacientes com imunodeficiência crônica, como infecção por HIV, mesmo que a resposta de anticorpos seja limitada.
- Os dados de imunogenicidade disponíveis em bebês expostos ao HIV (infectados e não infectados), mostraram que **HEXAXIM** é imunogênico na população potencialmente imunodeficiente de bebês expostos ao HIV, independentemente de seu status referente ao HIV no nascimento (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). Nenhuma preocupação específica de segurança foi observada nesta população.
- As respostas imunológicas à vacina não foram estudadas no contexto do polimorfismo.
- Em pacientes com insuficiência renal crônica, é observada uma resposta deficiente à hepatite B e a administração de doses adicionais de vacina hepatite B (recombinante) deve ser considerada de acordo com o nível de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBsAg).
- Se após o recebimento de uma vacina contendo toxoide tetânico ocorreu Síndrome de Guillain-Barré ou neurite braquial, a decisão de aplicar outra vacina contendo toxoide tetânico deve ser baseada em uma cuidadosa consideração entre os potenciais benefícios e possíveis riscos, como por exemplo, se a vacinação primária foi ou não concluída. A vacinação é normalmente justificável para crianças cujo esquema de vacinação está incompleto (isto é, apenas algumas das três doses foram administradas).
- Alguns casos de esclerose múltipla foram reportados após a administração de vacina hepatite B.
- Geralmente, a vacinação deve ser postergada em caso de febre moderada ou severa e/ou doença aguda e/ou infecção. Febres baixas não constituem uma contraindicação.
- Histórico de convulsões febris, convulsões e Síndrome de Morte Súbita Infantil na família não constituem contraindicação ao uso desta vacina. Crianças com histórico de convulsões febris devem ser acompanhadas de perto, uma vez que eventos adversos podem ocorrer entre 2 e 3 dias após a vacinação.
- Antes da aplicação de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para prevenir uma reação alérgica ou qualquer outra reação. Como para todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados devem estar prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático após a administração da vacina.
- Como qualquer vacina injetável, esta vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer coagulopatia, pois pode ocorrer sangramento após uma aplicação intramuscular nestes pacientes.
- A síncope pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção da agulha. Procedimentos devem ser implementados para prevenir quedas e lesões e para controlar a síncope.

Se for de conhecimento que qualquer dos eventos a seguir ocorreu em relação temporal ao recebimento de uma vacina contendo antígenos pertussis, a decisão de administrar outras doses de vacina contendo antígenos pertussis deve ser cuidadosamente considerada:

- Temperatura de $\geq 40^{\circ}\text{C}$ em até 48 horas sem outra causa identificável;
- Colapso ou estado tipo choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) em até 48 horas da vacinação;

- Choro persistente e inconsolável com duração ≥ 3 horas, ocorrido em até 48 horas da vacinação;
- Convulsão com ou sem febre, ocorrendo em até 3 dias da vacinação.

Poderá haver algumas circunstâncias, como alta incidência de pertussis, em que os potenciais benefícios superam possíveis riscos.

A segurança e eficácia da vacina em crianças com idade superior a 24 meses não foram estabelecidas.

Uso em bebês prematuros:

Dados de imunogenicidade estão disponíveis para 105 bebês prematuros. Estes dados suportam uso de **HEXAXIM** em bebês prematuros.

Conforme esperado, uma resposta imunológica mais baixa foi observada em bebês prematuros para alguns antígenos quando indiretamente comparados com bebês nascidos a termo, embora os níveis soroprotetores tenham sido alcançados (ver Seção 2. Resultados de eficácia).

Não foram coletados dados de segurança em bebês prematuros (nascidos ≤ 37 semanas de gestação) em ensaios clínicos.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48 a 72 horas devem ser considerados ao administrar a série de imunização primária para bebês muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é alto neste grupo de bebês, a vacinação não deve ser descartada ou adiada.

Uso na gravidez e lactação:

Esta vacina não é indicada para a administração em mulheres em idade fértil.

Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de administração concomitante de **HEXAXIM** com vacinas pneumocócicas polissacarídicas conjugadas CRM demonstram não haver interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos contra cada um dos antígenos individuais.

Dados de administração concomitante de **HEXAXIM** com vacinas sarampo-caxumba-rubéola (SCR e varicela) demonstraram não haver interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos contra cada um dos antígenos individuais quando administrada em vacinação de reforço.

Dados históricos da administração concomitante com vacinas rotavírus demonstraram não haver interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos contra cada um dos antígenos individuais quando administrada na vacinação primária de 3 doses.

Dados sobre a administração concomitante de **HEXAXIM** com uma vacina meningocócica C conjugada -TT ou uma vacina meningocócica conjugada A/C/W-135/Y-TT não demonstraram interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos a cada um dos antígenos.

HEXAXIM não deve ser misturada com outras vacinas ou qualquer outro medicamento de uso parenteral. Locais distintos de injeção devem ser utilizados para o caso de administração concomitante.

Exceto em caso de imunoterapia supressiva, nenhuma interação clínica significativa com outros tratamentos ou produtos biológicos foram relatados.

Interferência em testes laboratoriais:

Uma vez que o antígeno polissacarídico capsular da Hib é excretado na urina, um teste de urina positivo pode ser observado em 1-2 semanas após a vacinação. Outros testes devem ser realizados para a confirmação de infecção por Hib durante este período.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HEXAXIM deve ser armazenada em refrigerador entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade de **HEXAXIM** é de 48 meses. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicada no cartucho.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A seringa só deve ser retirada do cartucho no momento do uso, de modo a protegê-la da luz.

A aparência normal após agitação de **HEXAXIM** é de uma suspensão turva esbranquiçada uniforme.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os procedimentos locais acordados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Vacinação primária:

O esquema de vacinação primária consiste em três doses de 0,5mL (normalmente aos 2, 4 e 6 meses de idade) a serem administradas em intervalos de ao menos 4 semanas, de acordo com as recomendações oficiais.

Todos os esquemas de vacinação, incluindo o do Programa Nacional de Vacinação, podem ser aplicados com ou sem uma dose de vacina hepatite B aplicada ao nascer.

Quando uma dose de vacina hepatite B é aplicada ao nascer, **HEXAXIM** pode ser utilizada para complementar as doses de vacina de hepatite B a partir de 6 semanas de idade. Se uma segunda dose de vacina hepatite B for necessária antes dessa idade, deve ser utilizada uma vacina monovalente de hepatite B.

Vacinação de reforço:

Após a vacinação com 3 doses de 0,5mL de **HEXAXIM**, uma dose de reforço deve ser administrada.

Após o esquema de vacinação primária de três doses com **HEXAXIM** e na ausência de vacinação contra a hepatite B no nascimento, é necessário dar uma dose de reforço da vacina hepatite B. **HEXAXIM** pode ser considerada para o reforço.

A dose de reforço deve ser administrada de acordo com as recomendações oficiais, mas, ao menos uma dose de Hib deve ser administrada.

HEXAXIM pode ser usada como dose de reforço para indivíduos que tenham recebido anteriormente outra vacina hexavalente ou uma vacina pentavalente associada a hepatite B.

Modo de usar

HEXAXIM deve ser administrada por via intramuscular. Os locais de injeção usualmente recomendados são o lado anterolateral da coxa em crianças pequenas e lactentes, e o músculo deltóide em crianças de mais idade.

As vias intradérmica e intravenosa não devem ser utilizadas. Não administrar por injeção intravascular: certificar-se de que a agulha não penetrou em um vaso sanguíneo.

Preferencialmente, membros distintos devem ser utilizados para as administrações concomitantes.

Antes da aplicação, agitar bem a seringa até o conteúdo se tornar uma suspensão turva e uniforme.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Se for observada alguma partícula estranha ou alteração do aspecto, descartar a seringa.

Para as seringas sem a agulha acoplada, a agulha deve ser firmemente colocada na seringa, por rotação de ¼ de volta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo o medicamento, **HEXAXIM** pode provocar algumas reações adversas.

Foi observada uma reatogenicidade um pouco maior após a primeira dose, quando comparada às doses subsequentes.

A seguinte convenção tem sido utilizada para a classificação dos eventos adversos:

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| Muito comum: | ≥1/10 (≥10%) |
| Comum: | ≥1/100 a <1/10 (≥1% e <10%) |
| Incomum: | ≥1/1.000 a < 1/100 (≥0,1% e <1%) |
| Raro: | ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% e <0,1%) |

Muito raro: <1/10.000 (<0,01%)
 Não conhecido: Não pode ser estimado com os dados disponíveis

Dados de estudos clínicos:

Em estudos com sujeitos que receberam **HEXAXIM**, as reações mais frequentemente relatadas (expressas por dose) incluem dor no local da aplicação, irritabilidade, choro e eritema no local da aplicação.

| Classe de Sistema de Órgãos | Frequência | Eventos Adversos |
|---|-------------|--|
| Distúrbios do Sistema Imunológico | Incomum | Reação de hipersensibilidade |
| Distúrbios do Metabolismo e Nutricional | Muito comum | Anorexia |
| Distúrbios do Sistema Nervoso | Muito comum | Choro, sonolência |
| | Comum | Choro anormal (choro prolongado) |
| | Muito raro | Reações hipotônicas ou episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH) |
| Distúrbios Gastrointestinais | Muito comum | Vômito |
| | Comum | Diarreia |
| Distúrbios de Pele e Tecido Subcutâneo | Raro | Rash |
| Distúrbios Gerais e Condições do Local de Aplicação | Muito comum | Dor no local de injeção, eritema no local de injeção, edema no local de injeção, irritabilidade, piroxia (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) |
| | Comum | Endurecimento no local de injeção |
| | Incomum | Nódulo no local de injeção, piroxia (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) |
| | Raro | Edema extenso do membro* |

* Edema extenso do membro. Reações no local de injeção (> 50mm), incluindo edema extenso do membro de aplicação além de uma ou duas articulações, foram relatados em crianças. Estas reações começam entre 24-72 horas após a vacinação, podem estar associadas a eritema, calor, sensibilidade ou dor no local de injeção e se resolvem espontaneamente entre 3-5 dias. O risco parece ser dependente do número de doses anteriores de vacinas contendo pertussis acelular, com um risco maior após a 4ª e 5ª doses.

Dados pós-comercialização:

- **Distúrbios do Sistema Imune**

Muito raro: reações anafiláticas

- **Distúrbios do Sistema Nervoso**

Muito raro: convulsões, com ou sem febre

Por se tratar de um medicamento novo, dados de segurança são atualizados frequentemente.

Potenciais eventos adversos:

Estes eventos foram relatados com outras vacinas contendo um ou mais dos componentes ou constituintes de **HEXAXIM** e não diretamente a esta vacina.

Distúrbios do Sistema Imunológico

- Reação anafilática.

Distúrbios do Sistema Nervoso

- Neurite braquial e Síndrome de Guillain-Barré foram relatadas após administração de vacinas contendo toxoide tetânico.
- Neuropatia periférica (polirradiculoneurite, paralisia facial), neurite ótica, desmielinização do sistema nervoso central (esclerose múltipla) foram relatados após a administração de uma vacina contendo antígeno de hepatite B.
- Encefalopatia/encefalite.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

- Apneia em crianças muito prematuras (≤ 28 semanas de gestação).

Distúrbios Gerais e Condições do Local de Aplicação

- Reação edematosa afetando um ou dois membros inferiores pode ocorrer após a vacinação com vacinas contendo *Haemophilus influenzae* tipo b. Quando esta reação ocorre, é principalmente após as primeiras injeções e é observada em até poucas horas após a vacinação. Os sintomas associados podem incluir cianose, rubor, púrpura transiente e choro persistente. Todos os eventos se resolvem espontaneamente sem sequelas em até 24 horas.

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com esta vacina, entrando em contato através do Atendimento ao Consumidor (SAC).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi reportado.

Em caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Atendimento ao Consumidor (SAC) para que o devido acompanhamento possa ser dado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registro MS nº 1.8326.0395

Farmacêutico Responsável: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ - 10.588.595/0010-92
@Marca Registrada

Fabricado, Envasado e Embalado por:

Sanofi Pasteur
Val de Reuil, França

IB250923

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada em 25/09/2023.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens da bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| - | - | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 05/07/2022 | 4381486/22-7 | 11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético | 25/09/2023 | <p align="center">VP</p> <p>4. O que devo saber antes de usar esse medicamento ?</p> <p align="center">VPS</p> <p>6. Interações Medicamentosas</p> | VP/VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 20/04/2022 | 2480498/22-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/12/2020 | 4639898/20-8 | 10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado | 18/04/2022 | <p align="center">VP</p> <p>Dizeres Legais</p> <p align="center">VPS</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p align="center">Dizeres Legais</p> | VP/ VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 10/06/2021 | 2247795/21-8 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | <p align="center">VP:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p align="center">VPS</p> <p>2. Resultados de eficácia</p> <p>5. Advertências e precauções</p> | VP/ VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 18/05/2021 | 1921332/21-8 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/11/2020 | 4239888/20-6 | 1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso | 10/05/2021 | <p align="center">VP:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p align="center">VPS:</p> <p>2. Resultados de Eficácia</p> <p>5. Advertências e Precauções</p> | VP/ VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 08/07/2020 | 2194653/20-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/07/2020 | 2194653/20-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/07/2020 | Dizeres Legais | VP/ VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 15/05/2020 | 1527069/20-6 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de | 04/07/2019 | 0593293/19-9 | 11343 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionado a | 16/04/2020 | <p align="center">VP:</p> <p>Composição</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> | VP/ VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|--|---------|---|
| | | Bula – RDC 60/12 | | | dados clínicos | | VPS: Composição 2. Resultados de Eficácia | | |
| 03/01/2020 | 0021760/20-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/01/2020 | 0021760/20-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/01/2020 | VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções | VP/ VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 17/12/2019 | 3487419/19-4 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/07/2019 | 0630656/19-0 | 10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa) | 16/09/2019 | Dizeres Legais | VP/VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 1 AGU SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 19/09/2019 | 2210549/19-2 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/05/2019 | 0400558/19-9 | 1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso | 16/09/2019 | VP Identificação do medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? VPS Identificação do medicamento 1. Indicações | VP/VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + 2 AGU |
| 21/06/2018 | 0498550/18-8 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/06/2018 | 0498550/18-8 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/06/2018 | VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 2. Resultados de eficácia 4.contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas | VP/VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 1 AGU SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
| 09/10/2017 | 2095281/17-3 | 10463 – MEDICAMENTO BIOLÓGICO – | 21/03/2013 | 0218634/13-9 | PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto - | 29/08/2016 | VERSÃO INICIAL | VP/VPS | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML |

| | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---------------|--|--|--|--|
| | | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | 1529 - ANVISA | | | | SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 1 AGU SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU |
|--|--|---|--|--|---------------|--|--|--|--|