

## Infanrix hexa, Polvo y suspensión para suspensión inyectable.

**Vacuna antidiftérica (D), antitetánica (T), antipertussis (componente acelular) (Pa), antihepatitis B (ADN recombinante) (VHB) antipoliomielítica (inactivada) (VPI), anti*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugada (adsorbida).**

### 1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Toxide diftérico <sup>1</sup>	no menos de 30 Unidades Internacionales
Toxide tetánico <sup>1</sup>	no menos de 40 Unidades Internacionales Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>
Toxide pertúsico (TP) <sup>1</sup>	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa (HAF) <sup>1</sup>	25 microgramos
Pertactina (PRN) <sup>1</sup>	8 microgramos
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs) <sup>2,3</sup>	10 microgramos
Virus de polio (inactivados) (VPI)	
tipo 1 (cepa Mahoney) <sup>4</sup>	40 Unidades de antígeno D
tipo 2 (cepa MEF-1) <sup>4</sup>	8 Unidades de antígeno D
tipo 3 (cepa Saukett) <sup>4</sup>	32 Unidades de antígeno D
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato, PRP) <sup>3</sup>	10 microgramos
conjugado con toxide tetánico como proteína transportadora	aprox. 25 microgramos
<sup>1</sup> adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)3)	0,5 miligramos Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> producido en células de levadura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ) por tecnología de ADN recombinante	
<sup>3</sup> adsorbido en fosfato de aluminio (AlPO4)	0,32 miligramos Al <sup>3+</sup>
<sup>4</sup> propagado en células VERO	

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

**Excipientes con efecto conocido**

La vacuna contiene 0,057 nanogramos de ácido para-aminobenzoico por dosis y 0,0298 microgramos de fenilalanina por dosis (ver sección 4.4).

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

### 2. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y suspensión para suspensión inyectable.

El componente antidiftérico, antitetánico, antitos ferina acelular, antihepatitis B, antipoliomielítico inactivado (DTPa-VHB-VPI) es una suspensión blanca turbia.

El componente *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) liofilizado es un polvo blanco.

### 3. DATOS CLÍNICOS

#### 3.1 Indicaciones terapéuticas

Infanrix hexa está indicada para la primovacunación y el recuerdo en lactantes y niños en el segundo año de vida frente a difteria, tétano, tos ferina, hepatitis B, poliomielititis y la enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Infanrix Hexa se debe utilizar según las recomendaciones oficiales.

#### 3.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta de primovacunación consiste en dos o tres dosis (0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver la siguiente tabla y la sección 5.1 para los esquemas de vacunación evaluados en los ensayos clínicos).

Las dosis de recuerdo se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales, pero como mínimo se debe administrar una dosis de la vacuna conjugada de Hib. Se puede considerar la administración de Infanrix hexa para la dosis de recuerdo si la composición antigénica está de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de recuerdo	Consideraciones generales
<b>Lactantes nacidos a término</b>		
3 dosis	Se debe administrar una dosis de recuerdo.	<ul style="list-style-type: none"><li>Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias.</li> <li>Se debe administrar la dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y preferiblemente antes de los 18 meses de edad.</li></ul>
2 dosis	Se debe administrar una dosis de recuerdo.	<ul style="list-style-type: none"><li>Se debe respetar un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis primarias.</li> <li>Se debe administrar la dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y preferiblemente entre los 11 y los 13 meses de edad.</li></ul>
<b>Lactantes prematuros nacidos después de al menos 24 semanas de gestación</b>		
3 dosis	Se debe administrar una dosis de recuerdo.	<ul style="list-style-type: none"><li>Se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias.</li> <li>Se debe administrar la dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y preferiblemente antes de los 18 meses de edad.</li></ul>

La pauta del “Expanded Program on Immunization” (a las 6, 10, 14 semanas de edad), sólo se puede utilizar si se administra una dosis de vacuna antihepatitis B en el momento del nacimiento.

Cuando se administre una dosis de hepatitis B en el momento del nacimiento, Infanrix hexa se puede utilizar como sustitución de las dosis adicionales de la vacuna de hepatitis B a partir de las 6 semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna hepatitis B monovalente.

Se deben mantener las recomendaciones inmunoprolácticas frente a la hepatitis B establecidas localmente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Infanrix hexa en niños a partir de 36 meses de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Infanrix hexa se debe inyectar por vía intramuscular profunda, las dosis siguientes se inyectarán preferiblemente en lugares alternativos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### 3.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al formaldehído, a la neomicina y a la polimixina.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacunas antidiftérica, antitetánica, antitos ferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o Hib.

Infanrix hexa está contraindicada en lactantes y niños en el segundo año de vida que han presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitos ferina. En estas circunstancias, la vacunación antitos ferina se debe discontinuar y la serie de vacunación se debe continuar con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica y Hib.

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa en personas que padezcan enfermedades febriles agudas. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

#### 3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia clínica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y la posible aparición de acontecimientos no deseados) y por una exploración física.

Como con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todos los niños vacunados (ver sección 5.1).

Infanrix hexa no previene las enfermedades causadas por otros patógenos que no sean *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar la prevención de la hepatitis D mediante la inmunización, puesto que ésta (causada por el agente delta), no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B.

Si se produce alguno de los siguientes acontecimientos en relación temporal con una vacuna con componente antitos ferina, se deberá considerar cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitos ferina:

- Temperatura ≥ 40,0 °C en las primeras 48 horas tras la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente de > 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.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tos ferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Como ocurre con cualquier vacuna, se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la inmunización con Infanrix hexa o del retraso en la vacunación de niños o lactantes que sufran un nuevo episodio o progresión de un trastorno neurológico grave. Infanrix hexa se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse hemorragia tras la administración intramuscular.

No administrar la vacuna por vía intravascular o intradérmica.

Una historia de convulsiones febriles, una historia familiar de convulsiones o de Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Infanrix hexa. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los niños vacunados con una historia de convulsiones febriles, puesto que estos acontecimientos adversos pueden ocurrir en los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

El médico debe conocer que la tasa de reacciones febriles es mayor cuando se coadministra Infanrix hexa con una vacuna conjugada antineumocócica (VNC7, VNC10, VNC13) o con una vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubéola y antivariçela (SRPV), en comparación con la que sucede después de la administración Infanrix hexa sola. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menor o igual a 39°C) y transitorias (ver secciones 4.5 y 4.8).

Se observó un aumento en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y de episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH) con la administración concomitante de Infanrix hexa y Prevenar 13 (ver sección 4.8).

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles tras la vacunación. Los datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la tasa de fiebre, mientras que el uso profiláctico de ibuprofeno mostró un efecto limitado en la reducción de la tasa de fiebre.

Se recomienda el uso de medicamentos antipiréticos profilácticos en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles.

Se debe iniciar tratamiento antipirético de acuerdo con las directrices de tratamiento locales.

Poblaciones especiales

La infección por VIH no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunodeprimidos podría no obtenerse la respuesta inmune esperada.

Los datos clínicos indican que Infanrix hexa se puede administrar a lactantes prematuros, sin embargo, tal y como es de esperar en esta población, se ha observado una respuesta inmune menor para algunos antígenos (ver sección 4.8 y sección 5.1).

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas.

Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, se puede obtener una prueba positiva en orina

durante las 1-2 semanas posteriores a la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar la infección por Hib durante este periodo.

Excipientes con efecto conocido

Infanrix Hexa contiene ácido para-aminobenzoico. Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente broncoespasmo.

Esta vacuna contiene 0,0298 microgramos de fenilalanina en cada dosis. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Esta vacuna contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Infanrix hexa se puede administrar concomitantemente con las vacunas conjugadas antineumocócicas (VNC7, VNC10 y VNC13), la vacuna conjugada antimeningocócica frente al serogrupo C (conjugada con CRM197 y TT), la vacuna conjugada antimeningocócica frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugada con TT), la vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B (MenB), la vacuna antitrotavirus oral y la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubéola y antivariçela (SRPV).

Los datos no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a cada antígeno individual, aunque se observó una respuesta de anticuerpos inconsistente frente al virus de la polio tipo 2 en coadministración con Synflorix (la seroprotección oscila entre el 78% y el 100%) y las tasas de respuesta inmune frente al antígeno PRP (Hib) de Infanrix hexa después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses fueron mayores en coadministración con una vacuna antineumocócica o con una vacuna antimeningocócica conjugada con toxide tetánico cualquiera de las dos (ver sección 5.1). No se conoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Cuando se administró Infanrix hexa de forma concomitante con MenB y las vacunas conjugadas antineumocócicas, se observaron resultados inconsistentes entre los estudios para las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2, al antígeno conjugado del serotipo neumocócico 6B y al antígeno pertactina de tos ferina. Sin embargo, estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa.

Los datos de los ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna conjugada antineumocócica, la tasa de reacciones febriles es mayor en comparación con la que sucede después de la administración de Infanrix hexa sola. Los datos de un ensayo clínico indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna frente al SRPV, la tasa de reacciones febriles es mayor en comparación con la que sucede después de la administración de Infanrix hexa sola y similar con la que ocurre después de la administración de la vacuna SRPV sola (ver secciones 4.4 y 4.8). Las respuestas inmunes no se vieron afectadas.

Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor en el lugar de inyección, pérdida de apetito e irritabilidad, cuando Infanrix hexa se administra junto con la vacuna MenB y la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente, se debe considerar la vacunación por separado siempre que sea posible.

Como con otras vacunas, cabe esperar que, en pacientes que reciban terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

#### 3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Como Infanrix hexa no está destinada para administración en adultos, no se dispone de datos de su administración en embarazo o lactancia en humanos, ni de estudios de reproducción en animales.

#### 3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante

#### 3.8 Reacciones adversas.

#### Resumen del perfil de seguridad

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones conteniendo DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactivogenicidad local y la fiebre tras la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa con respecto a la serie de vacunación primaria.

#### Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias por dosis se definen como sigue:

Muy frecuentes:	(≥1/10)
Frecuentes:	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes:	(≥1/1.000 a <1/100)
Raras:	(≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras:	(<1/10.000)

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento fueron notificadas en los ensayos clínicos (datos procedentes de más de 16.000 sujetos) y durante la vigilancia postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía <sup>2</sup> , trombocitopenia <sup>2</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas <sup>2</sup> , reacciones anafilactoides (incluyendo urticaria), <sup>2</sup> reacciones alérgicas (incluyendo prurito) <sup>2</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Llanto anormal, irritabilidad, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
	Muy frecuentes	Somnolencia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) <sup>2</sup>
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
	Raras	Bronquitis, apnea <sup>2</sup> [ver sección 4.4 para información relativa a apnea en niños prematuros (de ≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción, angioedema <sup>2</sup>
	Muy raras	Dermatitis
	Muy frecuentes	Fiebre ≥ 38°C, dolor, enrojecimiento, tumefacción local en el lugar de inyección (≤ 50 <span> </span> mm)
	Frecuentes	Fiebre >39,5°C, reacciones en el lugar de inyección, incluyendo induración, tumefacción local en el lugar de inyección (> 50 <span> </span> mm) <sup>1</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Inflamación difusa en la extremidad donde se administra la vacuna, afectando, algunas veces, a la articulación adyacente <sup>1</sup> , cansancio
	Raras	Inflamación en toda la extremidad donde se administra la vacuna <sup>1,2</sup> , reacciones de inflamación extensa <sup>2</sup> , nódulo en el lugar de inyección <sup>2</sup> , vesículas en el lugar de inyección <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas con pertussis acelular experimenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de recuerdo en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de célula entera. Estas reacciones se resuelven en un tiempo medio de 4 días.

<sup>2</sup>Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas.

- Experiencia en la coadministración:

El análisis de las tasas de notificación post-comercialización sugiere un posible aumento del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y de EHH cuando se comparan los grupos que declararon el uso de Infanrix hexa con Prevenar 13 con los grupos que declararon el uso de Infanrix hexa sola.

En los ensayos clínicos en los que algunos de los niños vacunados recibieron Infanrix hexa de forma concomitante con Prevenar (VNC7) como dosis de recuerdo (4<sup>a</sup>) de ambas vacunas, se notificó fiebre ≥ 38,0 °C en el 43,4% de los lactantes que recibieron Prevenar e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 30,5% de los lactantes que recibieron la vacuna hexavalente sola. Se observó fiebre ≥ 39,5°C en el 2,6% y en el 1,5% de los lactantes que recibieron Infanrix hexa con y sin Prevenar, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5). La incidencia y la severidad de fiebre después de la administración conjunta de las dos vacunas en las series de vacunación primaria fue más baja que la observada después de la dosis de recuerdo.

Los datos de los ensayos clínicos muestran incidencias de fiebre similares cuando Infanrix hexa se coadministra con otra vacuna sacarídica conjugada antineumocócica.

En un ensayo clínico en el que algunos de los niños vacunados recibieron una dosis de recuerdo de Infanrix hexa de forma concomitante con la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubéola y antivariçela (SRPV), se notificó fiebre ≥ 38,0 °C en el 76,6% de los niños que recibieron la vacuna SRPV e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 48% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola y el 74,7% de los niños que recibieron la vacuna SRPV sola. Se notificó fiebre mayor de 39,5°C en el 18% de los niños que recibieron Infanrix hexa con la vacuna SRPV, en comparación con el 3,3% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola y el 19,3% de los niños que recibieron SRPV sola (ver secciones 4.4 y 4.5).

- Seguridad en lactantes prematuros:

Se ha administrado Infanrix hexa a más de 1.000 lactantes prematuros (nacidos después de un periodo de gestación entre 24 a 36 semanas) en estudios de primovacunación y a más de 200 lactantes prematuros como dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En ensayos clínicos comparativos, se observaron tasas de síntomas similares en los lactantes prematuros y en los lactantes nacidos a término (ver sección 4.4 para la información sobre apnea).

- Seguridad en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo

En dos ensayos clínicos, se ha administrado Infanrix hexa a más de 500 sujetos nacidos de madres vacunadas con dTpa (n=341) o que recibieron placebo (n=346) durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de Infanrix Hexa fue similar independientemente de la exposición/no exposición a dTpa durante el embarazo.

- Experiencia con la vacuna de hepatitis B:

En casos extremadamente raros se han comunicado reacciones alérgicas que imitan la enfermedad del suero, parálisis, neuropatía, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis, debilidad muscular, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía, encefalitis y meningitis. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

**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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### 3.9 Sobre dosis

No se ha notificado ningún caso de sobre dosis.

### 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 4.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Infanrix hexa ha sido evaluada en ensayos clínicos a partir de las 6 semanas de edad. La vacuna fue evaluada con pautas de primovacunación de 2 dosis y 3 dosis, incluyendo la pauta del “Expanded Program on Immunization”, y como dosis de recuerdo. En las tablas que se muestran a continuación se resumen los resultados de estos ensayos clínicos.

Tras la pauta de primovacunación de 3 dosis, al menos el 95,7% de los lactantes desarrolló niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna. Tras la vacunación de recuerdo (posterior a la cuarta dosis), al menos el 98,4% de los niños había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a

cada uno de los antígenos de la vacuna.

**Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos indicativos de seroprotección/ seropositividad un mes después de la primovacunación con 3 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa**

Anticuerpo (punto de corte)	Post-dosis 3				Post-dosis 4 (Vacunación de recuerdo durante el segundo año de vida después de la primovacunación con 3 dosis)
	2-3-4 meses N= 196 (2 ensayos)	2-4-6 meses N= 1.693 (6 ensayos)	3-4-5 meses N= 1.055 (6 ensayos)	6-10-14 semanas N= 265 (1 ensayo)	N=2.009 (12 ensayos)
	%	%	%	%	%
Anti-difteria (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-TP (5 U.EL/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio tipo 1 (dilución 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio tipo 2 (dilución 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio tipo 3 (dilución 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = número de sujetos

\*en un subgrupo de lactantes a los que no se les administró la vacuna de la hepatitis B al nacimiento, el 77,7% de los sujetos tuvieron títulos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml

\*\*Post-booster, el 98,4% de los sujetos tuvieron una concentración anti-PRP ≥ 1 □g/ml indicativo de protección a largo plazo

† punto de corte aceptado como indicativo de protección

Tras la pauta de primovacunación de 2 dosis, al menos el 84,3% de los lactantes desarrolló niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna. Después de una vacunación completa de acuerdo a una pauta de primovacunación de 2 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa, al menos el 97,9% de los sujetos desarrolló niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos de la vacuna.

De acuerdo con diferentes estudios, la respuesta inmune al antígeno PRP de Infanrix hexa después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad variará si se coadministra con una vacuna conjugada con toxoide tetánico. Infanrix hexa inducirá una respuesta inmune anti-PRP (punto de corte ≥ 0,15 µg/ml) en al menos el 84% de los lactantes. Esto aumenta hasta el 88% en caso de uso concomitante de la vacuna antineumocócica que contiene toxoide tetánico como proteína transportadora y hasta el 98% cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antimeningocócica conjugada con TT (ver sección 4.5).

**Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos indicativos de seroprotección/ seropositividad un mes después de la primovacunación con 2 dosis y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa**

Anticuerpo (punto de corte)	Post-dosis 2		Post-dosis 3	
	2-4-12 meses de edad N=223 (1 ensayo)	3-5-11 meses de edad N=530 (4 ensayos)	2-4-12 meses de edad N=196 (1 ensayo)	3-5-11 meses de edad N=532 (3 ensayos)
	%	%	%	%
Anti-difteria (0,1 UI/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tétanos (0,1 UI/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-TP (5 U.EL/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tipo 1 (dilución 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tipo 2 (dilución 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio tipo 3 (dilución 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = número de sujetos

† punto de corte aceptado como indicativo de protección

\*Post-booster, el 94,4% de los sujetos en el esquema 2-4-12 meses y el 97,0% de los sujetos en el esquema 3-5-11 meses tuvieron una concentración anti-PRP ≥ 1 µg/ml indicativo de protección a largo plazo

Se han establecido correlatos de protección serológicos para difteria, tétanos, polio, hepatitis B y Hib. Para tos ferina no hay correlatos de protección serológicos. Sin embargo, puesto que la respuesta inmune a los antígenos de pertusis tras la administración de Infanrix hexa es equivalente a la de Infanrix (DTPa), se espera que la eficacia protectora de las dos vacunas sea equivalente.

**Eficacia en la protección frente a la tos ferina**

En los estudios que se indican a continuación, se demostró la protección clínica del componente pertusis de Infanrix (DTPa) frente a la tos ferina típica según la definición de la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) después de una primovacunación con 3 dosis:

Estudio	País	Pauta	Eficacia vacunal	Consideraciones
Estudio de exposición en el ámbito familiar (prospectivo ciego)	Alemania	3,4,5 meses	88,7%	En base a los datos recogidos en los contactos secundarios, en familias donde hubo un caso índice de tos ferina típica.
Estudio de eficacia (patrocinado por el NIH)	Italia	2,4,6 meses	84%	El seguimiento de la misma cohorte confirmó la eficacia hasta 60 meses después de completar la serie primaria de vacunación sin la administración de dosis de recuerdo frente a tos ferina.

**Persistencia de la respuesta inmune**

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune en niños de 4-8 años de edad con una pauta de primovacunación de 3 dosis (2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad) y de recuerdo (en el segundo año de vida) con Infanrix hexa. Se observó inmunidad protectora frente a los tres tipos de virus de la polio y PRP en al menos el 91,0% de los niños y frente a difteria y tétanos en al menos el 64,7% de los niños. Al menos el 25,4% (anti-TP), el 97,5% (anti-HAF) y el 87,0% (anti-PRN) de los niños fueron seropositivos frente a los componentes de pertusis.

**Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos indicativos de seroprotección/ seropositividad después de la primovacunación y de la vacunación de recuerdo con Infanrix hexa**

Anticuerpo (punto de corte)	Niños a los 4-5 años de edad		Niños a los 7-8 años de edad	
	N	%	N	%
Anti-difteria (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tétanos (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-TP (5 U.EL/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio tipo 1 (dilución 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tipo 2 (dilución 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tipo 3 (dilución 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = número de sujetos

§Las muestras analizadas por ELISA con concentraciones de anticuerpos anti-difteria < 0,1 UI/ml, fueron reanalizadas utilizando el ensayo de neutralización de células Vero (punto de corte de seroprotección ≥ 0,016 UI/ml): el 96,5% de los sujetos estaba seroprotegido

§ Número de sujetos de 2 ensayos clínicos

Con relación a la hepatitis B, se ha visto que las concentraciones de anticuerpos seroprotectores (≥ 10 mUI/ml) persiste tras una pauta de primovacunación de tres dosis y de recuerdo con Infanrix hexa en el ≥ 85% de los sujetos de 4-5 años de edad, en el ≥ 72% de los sujetos de 7-8 años de edad, en el ≥ 60% de los sujetos de 12-13 años de edad y en el 53,7% de los sujetos de 14-15 años de edad.

Adicionalmente, tras la pauta de primovacunación de 2 dosis y de recuerdo, las concentraciones de anticuerpos seroprotectores frente a la hepatitis B persiste en el ≥ 48% de los sujetos de 11-12 años de edad.

Se confirmó memoria inmunológica frente a la hepatitis B en niños de 4 a 15 años de edad. Estos niños habían recibido Infanrix hexa como primovacunación y recuerdo en la infancia y, cuando se les administró una dosis adicional de la vacuna monovalente VHB, se observó inmunidad protectora en al menos el 93% de los sujetos.

**Inmunogenicidad en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTPa durante el embarazo**

Se evaluó la inmunogenicidad de Infanrix Hexa en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres sanas vacunadas con dTPa a las 27-36 semanas de embarazo en dos ensayos clínicos.

Infanrix Hexa se coadministró con la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente en lactantes a los 2, 4 y 6 meses o a los 2, 3 y 4 meses con una pauta de vacunación primaria de tres dosis (n=241), o a los 3 y 5 meses o a los 2 y 4 meses con una pauta de vacunación priaria de dos dosis (n=27); y a los mismos lactantes y niños hasta los dos años desde los 11 a los 18 meses de edad como dosis de recuerdo (n=229).

Tras la vacunación primaria y la vacunación de recuerdo, los datos inmunológicos no mostraron interferencia clínica relevante de inmunización materna con dTPa en las respuestas a los antígenos de difteria, tétanos, hepatitis B, virus de la polio inactivados, *Haemophilus influenzae* tipo b o neumococo en lactantes y niños hasta los dos años.

Se observaron concentraciones más bajas de anticuerpos frente a tos ferina tras la vacunación primaria (TP, HAF y PRN) y

vacunación de recuerdo (TP, HAF) en lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTPa durante el embarazo. El aumento de las concentraciones de anticuerpos anti-tos ferina desde antes del recuerdo hasta 1 mes tras el recuerdo estuvo en el mismo rango para lactantes y niños hasta los dos años nacidos de madres vacunadas con dTPa o con placebo, demostrando una estimulación eficaz del sistema inmunológico.

En ausencia de parámetros subrogados de protección para tos ferina, la relevancia clínica de estas observaciones aún no se comprende completamente. Sin embargo, los datos epidemiológicos actuales sobre la enfermedad de tos ferina tras la implementación de la inmunización materna con dTPa no sugieren ninguna relevancia clínica de esta interferencia inmune.

**Inmunogenicidad en lactantes prematuros**

La inmunogenicidad de Infanrix hexa se evaluó a través de 3 estudios incluyendo, aproximadamente, 300 lactantes prematuros (nacidos después de un periodo de gestación entre 24 a 36 semanas) tras una pauta de primovacunación de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La inmunogenicidad de la dosis de recuerdo de los 18 a los 24 meses de edad se evaluó en, aproximadamente, 200 lactantes prematuros.

Un mes después de la primovacunación al menos el 98,7% de los sujetos estaban seroprotegidos frente a difteria, tétanos y virus de la polio tipo 1 y 2; al menos el 90,9% tenía niveles de anticuerpos seroprotectores frente a los antígenos de la hepatitis B, PRP y virus de la polio tipo 3; y todos los sujetos fueron seropositivos para anticuerpos frente a HAF y PRN, mientras el 94,9% fueron seropositivos para anticuerpos anti-TP.

Un mes después de la dosis de recuerdo al menos el 98,4% de los sujetos tenían niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos frente a cada uno de los antígenos excepto frente al TP (al menos el 96,8%) y la hepatitis B (al menos el 88,7%). La respuesta a la dosis de recuerdo en términos de número de veces que se incrementan las concentraciones de anticuerpos (de 15 a 235 veces), indica que los lactantes prematuros estaban adecuadamente primovacunados para todos los antígenos de Infanrix hexa.

En un estudio de seguimiento realizado en 74 niños, aproximadamente 2,5 a 3 años tras la dosis de recuerdo, el 85,3% de los niños estaba aún seroprotegido frente a la hepatitis B y al menos el 95,7% estaba seroprotegido frente a los tres virus de la polio y el PRP.

**Experiencia post-comercialización**

Los resultados de un seguimiento a largo plazo llevado a cabo en Suecia demuestran que las vacunas que contienen pertussis acelular son eficaces en niños cuando se les administra según la pauta de primovacunación a los 3 y 5 meses, junto con una dosis de recuerdo a los 12 meses aproximadamente. Sin embargo, los datos indican que la protección frente a la tos ferina puede disminuir a los 7-8 años con esta pauta de 3-5-12 meses. Esto sugiere que está justificada una segunda dosis de recuerdo de la vacuna de tos ferina en niños de 5-7 años que hayan sido vacunados previamente siguiendo esta pauta.

La efectividad del componente Hib de Infanrix hexa fue investigada en un amplio estudio de vigilancia postcomercialización llevado a cabo en Alemania. Durante un periodo de seguimiento de siete años, la efectividad del componente Hib de dos vacunas hexavalentes, siendo una de ellas Infanrix hexa, fue del 89,6 % para una serie de completa de primovacunación y del 100% para una serie completa de primovacunación más la dosis de recuerdo (independientemente de la vacuna de Hib utilizada para la vacunación primaria).

Los resultados de la vigilancia nacional de rutina en curso en Italia, demuestran que Infanrix hexa es efectiva en el control de la enfermedad por Hib en niños cuando la vacuna se administra según la pauta de primovacunación a los 3 y 5 meses, junto con una dosis de recuerdo a los 11 meses aproximadamente. Durante un periodo de seis años que comenzó en 2006, en el que Infanrix hexa fue la principal vacuna utilizada que contenía Hib con una cobertura vacunal superior al 95%, la enfermedad invasiva por Hib continuó siendo bien controlada, con cuatro casos de Hib confirmados en niños italianos menores de 5 años de edad, notificados a través de un sistema de vigilancia pasivo.

**4.2 Propiedades farmacocinéticas**

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

**4.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, toxicidad específica, toxicidad de dosis repetidas y compatibilidad de componentes.

**5. DATOS FARMACÉUTICOS**

**5.1 Lista de excipientes**

**Polvo liofilizado de Hib:**

Lactosa anhidra

**Suspensión de DTPa-VHB-VPI:**

Cloruro de sodio (NaCl)

Medio 199 (como estabilizador, conteniendo aminoácidos (incluyendo fenilalanina), sales minerales (incluyendo sodio y potasio), vitaminas (incluyendo ácido para-aminobenzoico) y otras sustancias) Agua para preparaciones inyectables Para adyuvantes, ver sección 2.

**5.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con otros medicamentos.

**5.3 Periodo de validez**

3 años.

Tras la reconstitución se recomienda usarla inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad durante 8 horas a 21 °C tras la reconstitución.

**5.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Conservar en el embalaje original para protegerla 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 Infanrix hexa 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. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

**5.5 Naturaleza y contenido del envase**

Polvo liofilizado en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (butilo).

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (butilo).

Tamaños de envase de 1 y 10 con o sin agujas y un envase múltiple de 5 envases, conteniendo cada uno 10 viales y 10 jeringas precargadas, sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Tras el almacenamiento, puede observarse un líquido transparente y un depósito blanco en la jeringa precargada que contiene la suspensión DTPa-VHB-VPI. Esto se trata de una observación normal.

Se debe agitar bien la jeringa precargada para obtener una suspensión blanca, turbia y homogénea.

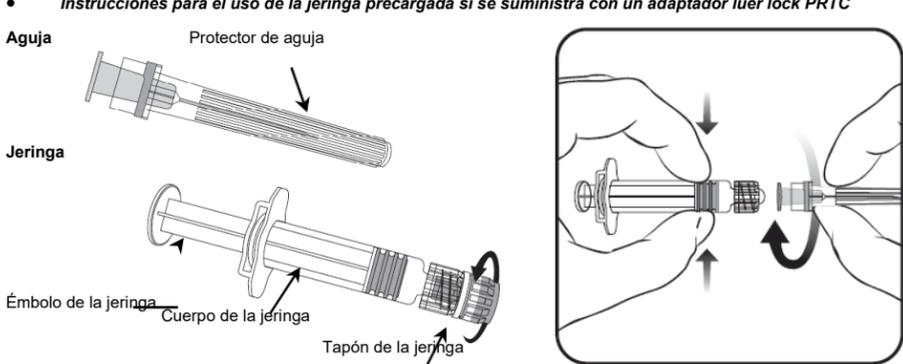
La vacuna se reconstituye añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo liofilizado. Se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo liofilizado se disuelva completamente antes de su administración.

La vacuna reconstituida aparece como una suspensión ligeramente más turbia que el componente líquido solo. Esto se trata de una observación normal.

Se debe examinar visualmente la suspensión de la vacuna antes y después de la reconstitución para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna.

La jeringa precargada se puede suministrar con un cono luer tratado con un revestimiento cerámico (CCT, por sus siglas en inglés) o con un adaptador luer-lock con un tapón de plástico rígido (PRTC, por sus siglas en inglés).

**• Instrucciones para el uso de la jeringa precargada si se suministra con un adaptador luer lock PRTC**



1. Desenrosque el tapón de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj, sujetando el **cuerno** de la jeringa con una mano (evite coger el émbolo de la jeringa).

2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo).

3. Retire el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.

4. Reconstituya la vacuna tal y como se indica arriba.

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. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Última actualización: 02/05/2023

<p><b>Versión exclusiva para Panamá aprobada en el EMA 02/05/2023</b>  <b>© 2023 GSK group of companies or its licensor</b>  <b>Titular:</b>  <b>GlaxoSmithKline Biologicals S.A.</b>  <b>89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart, Bélgica.</b>  <b>Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00</b>  <b>Fabricante:</b>  <b>GlaxoSmithKline Biologicals, Francia.</b>  <b>637 Rue des Aulnois Saint-Amant-Les-Eaux, 59230 Saint-Amand-les-Eaux</b>  <b>+33 3 27 28 64 00</b></p>
---