Version: 1	gsk
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: 504568	
Manufacturing Site(s): GSK_SAINT-AMAND_FRANCE	
Product Market Trade Name: Infanrix hexa	
Approving Market(s): MARKET GROUP-Gulf and Near East	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (Do NOT include version number): BIO_DRW196	
Material Spec. (Do NOT include version number): N/A	
Material Type: N/A	N/A
Total Colours & Varnishes: 1	
BLACK	
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 6.0pt	
Smallest Text Size: 6.0pt	
Leading: 6.5pt	
Horizontal Scale: 90%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

AIP_Production_V_INDD - 04_2017 - Harmony - Version 2

200 mm Measuring Bar

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

VACCINES

Additional Artwork Information Panel

Production Site: GSK_SAINT-AMAND_FRANCE

Material Weight: N/A

Removable Part(s) No: N/A

2D Pharmacode Value: N/A

Unfolded Dimensions: 615 mm x 297 mm

Folded Dimensions: 210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

FRONT PAGE

Infanrix *hexa*

Vacuna antidiftérica (D), antitetánica (T), antitosferina (acelular, componente) (Pa), antihepatitis B (rADN) (HBV), antipoliomielítica (inactivada) (IPV) y anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (absorbida)
Polvo y suspensión para suspensión inyectable
COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico[1]	no menos de 30 unidades internacionales (UI)
Toxoide tetánico[1]	no menos de 40 unidades internacionales (UI)
Antígenos de *Bordetella pertussis*	
Toxoide de la tosferina (PT)[1]	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa (FHA)[1]	25 microgramos
Pertactina (PRN)[1]	8 microgramos
Antígeno de superficie de hepatitis B (HB)[2,3]	10 microgramos
Virus de la polio inactivados (IPV)	
tipo 1 (cepa Mahoney)[4]	40 unidades antigénicas D
tipo 2 (cepa MEF-1)[4]	8 unidades antigénicas D
tipo 3 (cepa Saukett)[4]	32 unidades antigénicas D
Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosilribitol fosfato, PRP)[3]	10 microgramos
conjugado al toxoide tetánico como proteína portadora	aprox. 25 microgramos
[1] adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado ($Al(OH)_3$)	0,5 miligramos Al^{3+}
[2]producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante	
[3]adsorbido en fosfato de aluminio ($AlPO_4$)	0,32 miligramos Al^{3+}
[4] propagado en células VERO	

El componente DTPa-VHB-IPV se presenta como una suspensión blanca turbia. Tras el almacenamiento, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente, lo cual es normal.
El componente Hib se presenta como un polvo blanco.
Para excipientes, ver *Lista de excipientes*.
INFORMACIÓN CLÍNICA
Indicaciones
Infanrix hexa está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en bebés y niños pequeños contra la difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo b.
El uso de Infanrix hexa debe cumplir con las recomendaciones oficiales.
Posología y administración
Posología
El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales (véase *Farmacodinamia* para conocer los esquemas evaluados en ensayos clínicos). Infanrix hexa puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se puede dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se puede dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, y preferentemente entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.
Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.
Deberán mantenerse medidas inmunoprofilácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.
En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB-IPV+Hib).
Forma de administración
Infanrix hexa se debe inyectar por vía intramuscular profunda.
Contraindicaciones
Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos (ver *Composición cualitativa y cuantitativa*, y *Lista de excipientes*).
Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o contra la *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).
Infanrix hexa está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias, la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y contra la *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).
Advertencias y precauciones
Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.
La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.
Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados (véase la sección *Farmacodinamia*).
Infanrix hexa no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B.
Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:

- temperatura ≥ 40,0 °C en las primeras 48 horas desde 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 tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.
En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.
Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.
Infanrix hexa se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.
La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.
Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexa. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente, pues podría producirse un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.
Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo.
Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa y Prevenar 13 (véase *Reacciones Adversas*).
Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.
Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.
Poblaciones especiales
La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.
Datos clínicos indican que Infanrix hexa puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune inferior para algunos antígenos (véanse *Reacciones adversas* y *Farmacodinamia*).
Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar 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 estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.
Interferencia con los análisis de laboratorio
Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.
Interacciones
Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.
Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.
Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo (véase *Advertencias y precauciones* para obtener orientación sobre las vacunas antineumocócicas conjugadas).
Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.
Como con otras vacunas, cabe esperar que, en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.
Embarazo y lactancia
No se dispone de datos sobre la seguridad de Infanrix hexa cuando se utiliza durante el embarazo o la lactancia, ya que la vacuna no es para uso en adultos.
Reacciones adversas

- **Datos de ensayos clínicos**

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.
Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa con respecto al ciclo primario.
Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:
Muy frecuentes: ≥ 1/10, Frecuentes: ≥ 1/100 y <1/10, Poco frecuentes: ≥ 1/1000 y <1/100, Raras: ≥ 1/10.000 y <1/1000, Muy raras: < 1/10.000

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 50 mm)**, fiebre >39,5 °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**, fatiga

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.
** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.
*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa y Prevnar 13/Prevenar 13 con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa solo.

- **Datos de poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.
** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.
*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa y Prevnar 13/Prevenar 13 con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa solo.

- **Seguridad en lactantes prematuros**

Infanrix hexa se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como en nacidos a término.

- **Seguridad en bebés y niños pequeños nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo**

En estudios clínicos, Infanrix hexa fue administrado a más de 500 individuos nacidos de madres vacunadas con dTpa o un placebo durante el embarazo. El perfil de seguridad de Infanrix hexa fue similar independientemente de la exposición/no exposición al dTpa durante el embarazo.

- **Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:**

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños menores de 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico: vacunas combinadas bacterianas y víricas, código ATC J07CA09.
Inmunogenicidad
La inmunogenicidad de Infanrix hexa se ha evaluado en ensayos clínicos a partir de las 6 semanas de edad. La vacuna fue evaluada en esquemas primarios de 2 y 3 dosis, incluido el esquema para el Programa Extendido de Inmunización, y como una dosis de refuerzo. A continuación, se resumen los resultados de estos ensayos clínicos.
Después de un esquema de vacunación primaria de 3 dosis, al menos el 95,7 % de los lactantes había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna. Después de la vacunación de refuerzo (después de la dosis 4), al menos el 98,4 % de los niños había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna.
Porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos ≥ valor de corte del ensayo un mes después de la vacunación primaria de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexa

Anticuerpo (corte)	Después de 3 dosis				Después de 4 dosis (Vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida después de la vacunación primaria de 3 dosis)
	2-3-4 meses N = 196 (2 estudios)	2-4-6 meses N = 1693 (6 estudios)	3-4-5 meses N = 1055 (6 estudios)	6-10-14 semanas N = 265 (1 estudio)	N = 2009 (12 estudios)
	%	%	%	%	%
Antidifteria (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Antitétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Antipolio tipo 1 (1/8 dilución) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Antipolio tipo 2 (1/8 dilución) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Antipolio tipo 3 (1/8 dilución) †	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 que no habían recibido la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, el 77,7 % de los sujetos exhibió títulos de anti-HB ≥ 10 mUI/ml
† Corte aceptado como indicativo de protección
Después de una vacunación completa según un esquema primario de 2 dosis y refuerzo con Infanrix hexa, al menos el 97,9 % de los sujetos había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna.
Porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos ≥ valor de corte del ensayo un mes después de la vacunación primaria de 2 dosis y refuerzo con Infanrix hexa

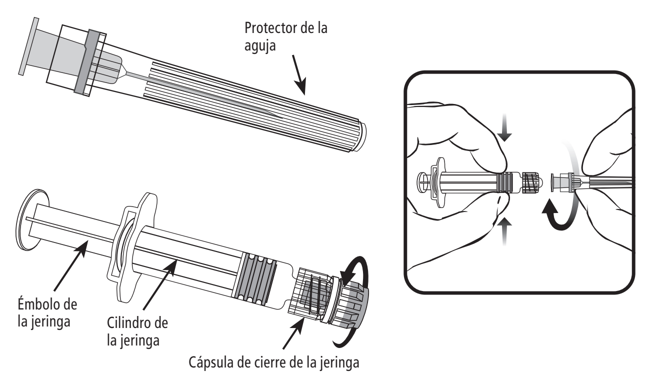
Anticuerpo (corte)	Después de 3 dosis (Vacunación a los 2-4-12 meses de edad) N = 196 (1 estudio)	Después de 3 dosis (Vacunación a los 3-5-11 meses de edad) N = 532 (3 estudios)
	%	%
Antidifteria (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Antitétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	99,2
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,8	98,9
Antipolio tipo 1 (1/8 dilución) †	98,4	99,8
Antipolio tipo 2 (1/8 dilución) †	98,4	99,4
Antipolio tipo 3 (1/8 dilución) †	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	100,0	99,6

N = número de sujetos
† Corte aceptado como indicativo de protección
Los correlatos serológicos de protección se han establecido para difteria, tétanos, polio, hepatitis B e Hib. No hay correlato serológico de protección para tosferina. No obstante, la respuesta inmune a los antígenos de la tosferina después de 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 protectora contra la tosferina
Se demostró la eficacia protectora del componente antitosferina de Infanrix (DTPa) bajo la definición de la tosferina típica dada por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) luego de la vacunación primaria con 3 dosis en los estudios tabulados a continuación:

Estudio	País	Esquema	Eficacia de la vacuna	Consideraciones
Estudio de exposición en el ámbito familiar (ciego prospectivo)	Alemania	3, 4, 5 meses	88,7 %	Según los datos obtenidos para los contactos secundarios en hogares con un caso índice con tosferina típica
Estudio de eficacia (patrocinado por el NIH)	Italia	2, 4, 6 meses	84 %	En un estudio de seguimiento de la misma cohorte, se confirmó la eficacia hasta 60 meses después de completar la vacunación primaria sin administración de una dosis de refuerzo de vacuna antitosferina.

Inmunogenicidad en bebés y niños pequeños nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo
Los datos clínicos de más de 500 bebés y niños pequeños no mostraron una interferencia clinicamente relevante entre la vacunación materna con Boostrix y la respuesta del bebé o niño pequeño a la difteria, tétano, hepatitis B, virus de la polio inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo B o antígenos neumocócicos. Aunque se observaron concentraciones más bajas de anticuerpos contra algunos antígenos de la tos ferina después de la vacunación primaria y de refuerzo, el 92,1-98,1% de los individuos nacidos de madres vacunadas mostraron una respuesta de refuerzo contra todos los antígenos de la tos ferina. Los datos epidemiológicos actuales sobre la tos ferina no sugieren ninguna relevancia clínica de esta interferencia inmune.
Inmunogenicidad en lactantes prematuros
La inmunogenicidad de Infanrix hexa se evaluó en tres estudios en los que participaron, aproximadamente, 300 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) después de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo a los 18 a 24 meses de edad se evaluó en aproximadamente 200 lactantes prematuros.
Un mes después de la vacunación primaria, al menos el 98,7 % de los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria, el tétanos y la polio tipos 1 y 2; al menos el 90,9 % tenía niveles de anticuerpos seroprotectores contra los antígenos de la hepatitis B, PRP y polio tipo 3; y todos los sujetos estaban seroprotegidos para anticuerpos contra FHA y PRN, mientras que el 94,9 % eran seropositivos para anticuerpos anti-PT.
Un mes después de la dosis de refuerzo, al menos el 98,4 % de los sujetos tenían niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos, excepto contra PT (al menos el 96,8 %) y la hepatitis B (al menos el 88,7 %). La respuesta a la dosis de refuerzo en términos de aumento del coeficiente de las concentraciones de anticuerpos (de 15 a 235 veces) indica que los lactantes prematuros recibieron la vacunación primaria adecuada contra todos los antígenos de Infanrix hexa.
En un estudio de seguimiento, aproximadamente 2, 5 a 3 años después de la dosis de refuerzo, el 85,3 % de los niños aún estaban seroprotegidos contra la hepatitis B y al menos el 95,7 % estaban seroprotegidos contra los tres tipos de polio y PRP.
Persistencia de la respuesta inmune
Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune a un esquema primario de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexa en niños de 4 a 8 años de edad. La inmunidad protectora contra los tres tipos de polio y PRP se observó en al menos el 91,0 % de los niños y contra la difteria y el tétanos en al menos el 64,7 % de los niños. Al menos el 25,4 % (anti-PT), 97,5 % (anti-FHA) y 87,0 % (anti-PRN) de los niños eran seropositivos contra los componentes de tosferina.
Con respecto a la hepatitis B, se ha demostrado que las concentraciones de anticuerpos seroprotectores después de un esquema primario de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexa persisten en el ≥ 85 % de los sujetos entre 4 y 5 años de edad, en el ≥ 72 % de los sujetos entre 7 y 8 años de edad, en el ≥ 60 % de los sujetos entre 12 y 13 años y en el 53,7 % de sujetos entre 14 y 15 años de edad. Además, después de un esquema primario de 2 dosis y de refuerzo, las concentraciones de anticuerpos seroprotectores contra la hepatitis B persistieron en el ≥ 48 % de los sujetos entre 11 y 12 años de edad.
Se confirmó la memoria inmunológica de la hepatitis B en niños de 4 a 15 años de edad. Estos niños habían recibido Infanrix hexa como vacunación primaria y de refuerzo en la infancia, y cuando se administró una dosis adicional de vacuna contra HBV monovalente, se observó la inmunidad protectora en al menos el 93 % de los sujetos.
Experiencia posterior a la comercialización
En Suecia, los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo demostraron que las vacunas antitosferina acelular son eficaces en lactantes cuando se administran según el esquema de vacunación primaria a los 3 y 5 meses, con una dosis de refuerzo administrada aproximadamente a los 12 meses. Sin embargo, los datos indican que la protección contra la tosferina podría disminuir a los 7 a 8 años de edad. Esto sugiere que se requiere una segunda dosis de refuerzo de la vacuna antitosferina en niños de 5 a 7 años de edad vacunados previamente de acuerdo con este esquema.
Se ha investigado la efectividad del componente Hib de Infanrix hexa mediante un estudio extenso de vigilancia post-comercialización realizado en Alemania. Durante un período de seguimiento de siete años, la efectividad de los componentes Hib de dos vacunas hexavalentes, siendo una de ellas Infanrix hexa, fue del 89,6 % para una serie primaria completa y del 100 % para una serie primaria completa más una dosis de refuerzo (independientemente de la vacuna Hib usada para la primovacunación).
Infanrix hexa ha sido la principal vacuna con Hib disponible en Italia desde 2006. La vacuna se administra a los 3, 5 y 11 meses de edad, y la cobertura ha superado el 95 %. Se ha seguido teniendo un buen control de la enfermedad por Hib: no se produjeron más de tres casos confirmados de Hib notificados anualmente entre 2006 y 2011 en niños italianos menores de 5 años.
CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS
Lista de excipientes
Lactosa, cloruro sódico (NaCl), Medio 199 (como estabilizante conteniendo aminoácidos, sales minerales y vitaminas), agua para inyectables.
Como residuos del proceso de fabricación están presentes: cloruro potásico, fosfato disódico, fosfato monopotásico, polisorbato 20 y 80, glicina, formaldehído, sulfato de neomicina y sulfato de polimixina B.
Período de validez
La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.
Precauciones especiales de conservación
Conservar en el refrigerador (2 °C-8 °C).
No se debe congelar la suspensión DTPa-VHB-IPV, ni la vacuna reconstituida. Desechar si han sido congelados.
Debe protegerse de la luz.
Durante el transporte, deben respetarse las condiciones de conservación recomendadas.
Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25 °C durante 72 horas. Estos datos se brindan con el fin de orientar a los profesionales sanitarios únicamente en caso de oscilaciones temporales en las temperaturas.
Las condiciones de conservación están detalladas en el embalaje.
Naturaleza y contenido del envase
El componente DTPa-VHB-IPV se presenta en una jeringa prellenada (vidrio tipo I).
El componente Hib se presenta en un vial de vidrio (vidrio tipo I).
No todas las presentaciones existen en todos los países.
Incompatibilidades
Infanrix hexa no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.
Instrucciones de uso/ manipulación
La suspensión de DTPa-VHB-IPV debe agitarse bien, para obtener una suspensión turbia, homogénea y blanca. Se debe examinar visualmente la suspensión de DTPa-VHB-IPV y el Hib en polvo, para observar si existe alguna partícula extraña o variación del aspecto físico. En caso de apreciarse alguna de estas anomalías, no administrar la vacuna.
Infanrix hexa se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa prellenada al vial que contiene el Hib en polvo. Se debe agitar la mezcla hasta que el polvo quede completamente disuelto en la suspensión.
Es buena práctica clínica inyectar una vacuna solamente cuando ha llegado a la temperatura ambiente. Además, un vial a temperatura ambiente asegura que el cierre de goma tenga la suficiente elasticidad para minimizar el desprendimiento de partículas de goma. Para hacerlo, el vial deberá mantenerse a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) durante al menos cinco minutos antes de conectar la jeringa prellenada y reconstituir la vacuna.
La vacuna reconstituida presenta una suspensión ligeramente más turbia que el componente líquido solo, lo cual es normal.
La vacuna reconstituida deberá examinarse visualmente para determinar la ausencia de partículas extrañas y/o un aspecto físico anormal. En caso de que se observe una u otra de estas anomalías, no administrar la vacuna.
Tras la reconstitución, la vacuna se debe inyectar inmediatamente. Sin embargo la vacuna se puede conservar hasta 8 horas a temperatura ambiente (21 °C).
Extraiga todo el contenido del vial.

- ***Instrucciones específicas para la jeringa prellenada, con adaptador luer lock (PRTC - cápsula de cierre rígida de plástico)***



1. Sujetando el **cilindro** de la jeringa con una mano (evite sujetar el émbolo de la jeringa), desenrosque la cápsula de cierre de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj.
2. Para acoplar la aguja a la jeringa, gire la aguja en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa, hasta que la sienta bloqueada (véase la figura).
3. Retire el protector de la aguja, que en ocasiones puede estar un poco apretado.
4. Reconstituir la vacuna como se describió anteriormente..

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de conformidad con los requisitos locales.
Prevnar 13/Prevenar 13 es una marca comercial propiedad de Pfizer. El grupo de empresas GSK posee la propiedad o la licencia del resto de las marcas comerciales.

International Product Information
Version number : GDS20/IPI15 - Date of issue : 16/01/2020

Manufacturer/Fabricant/Fabricante:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00

Diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (acellular, component) (Pa), hepatitis B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inactivated) (IPV) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine (adsorbed)
Powder and suspension for suspension for injection
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
After reconstitution, 1 dose (0.5 ml) contains:

Diphtheria toxoid[1]	not less than 30 International Units (IU)
Tetanus toxoid[1]	not less than 40 International Units (IU)
Bordetella pertussis antigens	
Pertussis toxoid (PT)[1]	25 micrograms
Filamentous Haemagglutinin (FHA)[1]	25 micrograms
Pertactin (PRN)[1]	8 micrograms
Hepatitis B surface antigen (HBs)[2,3]	10 micrograms
Poliovirus (inactivated) (IPV)	
type 1 (Mahoney strain)[4]	40 D-antigen unit
type 2 (MEF-1 strain)[4]	8 D-antigen unit
type 3 (Saukett strain)[4]	32 D-antigen unit
Haemophilus influenzae type b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate, PRP)[3]	10 micrograms
conjugated to tetanus toxoid as carrier protein	approximately 25 micrograms
[1]adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)	0.5 milligrams Al^{3+}
[2]produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology	
[3]adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$)	0.32 milligrams Al^{3+}
[4]propagated in VERO cells	

The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed. This is a normal observation.
The Hib component is presented as a white powder.
For excipients, see *List of Excipients*.
CLINICAL INFORMATION
Indications
Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants and toddlers against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b.
The use of Infanrix hexa should be in accordance with official recommendations.
Dosage and Administration
Posology
The primary vaccination schedule consists of two or three doses (of 0.5 ml) which should be administered according to official recommendations (see *Pharmacodynamics* for schedules evaluated in clinical trials). Infanrix hexa can be considered for the booster if the antigen composition is in accordance with the official recommendations.

Primary vaccination	Booster vaccination	General considerations
Full-term infants		
3-dose	A booster dose may be given.	• There should be an interval of at least 1 month between primary doses. • When giving a booster dose, this should be at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.
2-dose	A booster dose must be given.	• There should be an interval of at least 1 month between primary doses. • When giving a booster dose, this should be at least 6 months after the last priming dose and preferably between 11 and 13 months of age.
Preterm infants born after at least 24 weeks of gestational age		
3-dose	A booster dose must be given.	• There should be an interval of at least 1 month between primary doses. • When giving a booster dose, this should be at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.

The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.
Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.
Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained.
Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa+Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV+Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV+Hib).
Method of administration
Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.
Contraindications
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see *Qualitative and quantitative composition* and *List of Excipients*).
Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.
Infanrix hexa is contraindicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine. In these circumstances, pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.
Warnings and Precautions
As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection is not a contraindication.
Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.
A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see *Pharmacodynamics*).
Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus or *Haemophilus influenzae* type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.
If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered :

- Temperature of ≥ 40.0°C within 48 hours of vaccination, not due to another identifiable cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic hyporesponsive episode) within 48 hours of vaccination.
- Persistent, inconsolable crying lasting ≥ 3 hours, occurring within 48 hours of vaccination.
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.

There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.
In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunisation until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.
Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.
Do not administer the vaccine intravascularly or intradermally.
A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.
Data from clinical studies indicate that, when Infanrix hexa is co-administered with pneumococcal conjugate vaccine, the rate of febrile reactions is higher compared to that occurring following the administration of Infanrix hexa alone.
Increased reporting rates of convulsions (with or without fever) and hypotonic hyporesponsive episode (HHE) were observed with concomitant administration of Infanrix hexa and Prevenar 13 (see *Adverse Reactions*).
Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.
Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.
Special populations
Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contraindication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.
Clinical data indicate that Infanrix hexa can be given to preterm infants, however, as expected in this population, a lower immune response has been observed for some antigens (see *Adverse Reactions* and *Pharmacodynamics*).
The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunisation series to very preterm infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in these infants, vaccination should not be withheld or delayed.
Interference with laboratory testing
Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.
Interactions
Infanrix hexa can be given concomitantly with pneumococcal conjugate, meningococcal (Men) C conjugate, MenACWY conjugate, MenB, rotavirus, measles, mumps, rubella and varicella vaccines. Data have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens.
When Infanrix hexa was co-administered with MenB and pneumococcal conjugate vaccines, inconsistent results were seen across studies for responses to inactivated poliovirus type 2 and pneumococcal conjugate serotype 6B antigen but these data do not suggest clinically significant interference.
Data from clinical studies indicate that, when Infanrix hexa is co-administered with pneumococcal conjugate vaccine, the rate of febrile reactions is higher compared to that occurring following the administration of Infanrix hexa alone (see *Warnings and Precautions* for guidance on pneumococcal conjugate vaccines).
Data from clinical studies indicate a more frequent occurrence of fever, pain at the injection site, appetite lost and irritability when Infanrix hexa is co-administered with MenB vaccine and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.
As with other vaccines it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.
Pregnancy and Lactation
As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during pregnancy or lactation is not available.
Adverse Reactions

- **Clinical Trial Data:**

The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.
As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.
Adverse reactions reported are listed according to the following frequency
Very common: ≥ 1/10, Common:≥ 1/100 to < 1/10, Uncommon:≥ 1/1000 to < 1/100, Rare:≥ 1/10000 to < 1/1000, Very rare:< 1/10000

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Uncommon	Upper respiratory tract infection
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Appetite lost
Psychiatric disorders	Very common	Irritability, crying abnormal, restlessness
	Common	Nervousness
Nervous system disorders	Very common	Somnolence
	Very rare	Convulsions (with or without fever)***
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Cough*
	Rare	Bronchitis
Gastrointestinal disorders	Common	Vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Pruritus*
	Rare	Rash
	Very rare	Dermatitis, urticaria*
General disorders and administration site conditions	Very common	Pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever ≥ 38°C
	Common	Local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration
	Uncommon	Diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint**, fatigue

* observed only with other GSK DTPa-containing vaccines
** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.
*** Analysis of post-marketing reporting rates suggests a potential increased risk of convulsions (with or without fever) and HHE when comparing groups which reported use of Infanrix hexa with Prevnar 13/ Prevenar 13 to those which reported use of Infanrix hexa alone.

- **Post-Marketing Data:**

The following drug-related adverse reactions were reported during post-marketing surveillance.

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Rare	Lymphadenopathy, thrombocytopenia
Immune system disorders	Rare	Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)
Nervous system disorders	Rare	Collapse or shock-like state (hypotonic hyporesponsive episode)***
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rare	Apnoea*[see Warnings and Precautions for apnoea in very preterm infants (≤ 28 weeks of gestation)]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Angioneurotic oedema*
General disorders and administration site conditions	Rare	Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site

* observed only with other GSK DTPa-containing vaccines
** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.

504568

Infanrix *hexa*

MINIATURE PHARMA CODE N° 1775

MINIATURE PHARMA CODE N° 1775

Version: 1	gsk
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: 504568	
Manufacturing Site(s): GSK_SAINT-AMAND_FRANCE	
Product Market Trade Name: Infanrix hexa	
Approving Market(s): MARKET GROUP-Gulf and Near East	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (Do NOT include version number): BIO_DRW196	
Material Spec. (Do NOT include version number): N/A	
Material Type: N/A	N/A
Total Colours & Varnishes: 1	
BLACK	
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 6.0pt	
Smallest Text Size: 6.0pt	
Leading: 6.5pt	
Horizontal Scale: 90%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

200 mm Measuring Bar

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

AIP_Production_V_INDD - 04_2017 - Harmony - Version 2

VACCINES

Additional Artwork Information Panel

Production Site: GSK_SAINT-AMAND_FRANCE

Material Weight: N/A

Removable Part(s) No: N/A

2D Pharmacode Value: N/A

Unfolded Dimensions: 615 mm x 297 mm

Folded Dimensions: 210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

BACK PAGE

*** Analysis of post-marketing reporting rates suggests a potential increased risk of convulsions (with or without fever) and HHE when comparing groups which reported use of Infanrix hexa with Prevnar 13/ Prevenar 13 to those which reported use of Infanrix hexa alone.

- **Safety in preterm infants**

Infanrix hexa has been administered to more than 1000 preterm infants (born after a gestation period of 24 to 36 weeks) in primary vaccination studies and in more than 200 preterm infants as a booster dose in the second year of life. In comparative studies, similar rates of symptoms were observed in preterm and full-term infants.

- **Safety in infants and toddlers born to mothers vaccinated with dTpa during pregnancy**

In clinical studies, Infanrix hexa has been administered to more than 500 subjects born to mothers vaccinated with dTpa or placebo during pregnancy. The safety profile of Infanrix hexa was similar regardless of exposure/non-exposure to dTpa during pregnancy.

- **Experience with hepatitis B vaccine:**

Paralysis, neuropathy, encephalopathy, encephalitis, meningitis, allergic reactions mimicking serum sickness, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis and muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants and toddlers < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Pharmacotherapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09.

Immunogenicity

The immunogenicity of Infanrix hexa has been evaluated in clinical studies from 6 weeks of age. The vaccine was assessed in 2-dose and 3-dose priming schedules, including the schedule for the Expanded Program on Immunisation, and as a booster dose. The results of these clinical studies are summarised in the tables below.

After a 3-dose primary vaccination schedule, at least 95.7% of infants had developed seroprotective or seropositive antibody levels against each of the vaccine antigens. After booster vaccination (post-dose 4), at least 98.4% of children had developed seroprotective or seropositive antibody levels against each of the vaccine antigens.

Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after 3-dose primary and booster vaccination with Infanrix hexa

Antibody (cut-off)	Post-dose 3				Post-dose 4 (Booster vaccination during the second year of life following a 3-dose primary course)
	2-3-4 months N= 196 (2 studies)	2-4-6 months N= 1693 (6 studies)	3-4-5 months N= 1055 (6 studies)	6-10-14 weeks N= 265 (1 study)	N=2009 (12 studies)
	%	%	%	%	%
Anti-diphtheria (0.1 IU/ml) †	100.0	99.8	99.7	99.2	99.9
Anti-tetanus (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0	100.0	99.6	99.9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	99.8	99.6	99.9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	99.7	98.9	99.5
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99.5	98.9	98.0	98.5*	98.4
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	100.0	99.9	99.7	99.6	99.9
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	97.8	99.3	98.9	95.7	99.9
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	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 = number of subjects

* in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had anti-HBs titres ≥ 10 mIU/ml

† cut-off accepted as indicative of protection

After a complete vaccination according to a 2-dose primary and booster schedule with Infanrix hexa, at least 97.9% of the subjects had developed seroprotective or seropositive antibody levels against each of the vaccine antigens.

Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after 2-dose primary and booster vaccination with Infanrix hexa

Antibody (cut-off)	Post-dose 3 (Vaccination at 2-4-12 months of age) N=196 (1 study)	Post-dose 3 (Vaccination at 3-5-11 months of age) N=532 (3 studies)
	%	%
Anti-diphtheria (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0
Anti-tetanus (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99.5	100.0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100.0	100.0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100.0	99.2
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99.8	98.9
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	98.4	99.8
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	98.4	99.4
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	97.9	99.2
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	100.0	99.6

N = number of subjects

† cut-off accepted as indicative of protection

Serological correlates of protection have been established for diphtheria, tetanus, polio, Hepatitis B and Hib. For pertussis there is no serological correlate of protection. However, as the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix (DTPa), the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.

Efficacy in protecting against pertussis

The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix (DTPa) against WHO-defined typical pertussis (≥ 21 days of paroxysmal cough) was demonstrated after 3-dose primary immunisation in the studies tabulated below:

Study	Country	Schedule	Vaccine efficacy	Considerations
Household contact study (prospective blinded)	Germany	3,4,5 months	88.7%	Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis
Efficacy study (NIH sponsored)	Italy	2,4,6 months	84%	In a follow-up of the same cohort, the efficacy was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.

Immunogenicity in infants and toddlers born to mothers vaccinated with dTpa during pregnancy

Clinical data from more than 500 infants and toddlers did not show clinically relevant interference between maternal vaccination with Boostrix and the infant and toddler response to diphtheria, tetanus, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b or pneumococcal antigens. Although lower concentrations of antibodies against some pertussis antigens were observed post primary and post booster vaccination, 92.1-98.1% of subjects born to vaccinated mothers showed a booster response against all pertussis antigens. Current epidemiological data on pertussis disease do not suggest any clinical relevance of this immune interference.

Immunogenicity in preterm infants

The immunogenicity of Infanrix hexa was evaluated across three studies including approximately 300 preterm infants (born after a gestation period of 24 to 36 weeks) following a 3-dose primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. The immunogenicity of a booster dose at 18 to 24 months of age was evaluated in approximately 200 preterm infants.

One month after primary vaccination at least 98.7% of subjects were seroprotected against diphtheria, tetanus and poliovirus types 1 and 2; at least 90.9% had seroprotective antibody levels against the hepatitis B, PRP and poliovirus type 3 antigens; and all subjects were seropositive for antibodies against FHA and PRN while 94.9% were seropositive for anti-PT antibodies.

One month after the booster dose at least 98.4% of subjects had seroprotective or seropositive antibody levels against each of the antigens except against PT (at least 96.8%) and hepatitis B (at least 88.7%). The response to the booster dose in terms of fold increases in antibody concentrations (15- to 235-fold), indicate that preterm infants were adequately primed for all the antigens of Infanrix hexa.

In a follow-up study, approximately 2.5 to 3 years after the booster dose, 85.3% of the children were still seroprotected against hepatitis B and at least 95.7% were seroprotected against the three poliovirus types and PRP.

Persistence of the immune response

The persistence of the immune response to a 3-dose primary and booster schedule with Infanrix hexa was evaluated in children 4-8 years of age. Protective immunity against the three poliovirus types and PRP was observed in at least 91.0% of children and against diphtheria and tetanus in at least 64.7% of children. At least 25.4% (anti-PT), 97.5% (anti-FHA) and 87.0% (anti-PRN) of children were seropositive against the pertussis components.

With regards to hepatitis B, seroprotective antibody concentrations following a 3-dose primary and booster schedule with Infanrix hexa have been shown to persist in ≥ 85% of subjects 4-5 years of age, in ≥72% of subjects 7-8 years of age, in ≥60% of subjects 12-13 years of age and in 53.7% of subjects 14-15 years of age. Additionally, following a 2-dose primary and booster schedule, seroprotective antibody concentrations against hepatitis B persisted in ≥ 48% of subjects 11-12 years of age.

Hepatitis B immunological memory was confirmed in children 4 to 15 years of age. These children had received Infanrix hexa as primary and booster vaccination in infancy, and when an additional dose of monovalent HBV vaccine was administered, protective immunity was observed in at least 93% of subjects.

Post-marketing experience

Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are efficacious in infants when administered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.

The effectiveness of the Hib component of Infanrix hexa was investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a seven year follow-up period, the effectiveness of the Hib components of two hexavalent vaccines, of which one was Infanrix hexa, was 89.6% for a full primary series and 100% for a full primary series plus booster dose (irrespective of the Hib vaccine used for priming).

Infanrix hexa has been the principal Hib-containing vaccine available in Italy since 2006. The vaccine is administered at 3, 5 and 11 months of age and coverage has exceeded 95%. Hib disease has continued to be well controlled, with no more than three confirmed Hib cases reported annually between 2006 and 2011 in Italian children aged less than 5 years.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Lactose, sodium chloride (NaCl), Medium 199 (as stabilizer containing amino acids, mineral salts and vitamins), water for injections.

Potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20 and 80, glycine, formaldehyde, neomycin sulphate, polymyxin B sulphate are present as residues from the manufacturing process.

Shelf Life

The expiry date is indicated on the label and packaging.

Special Precautions for Storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.

Protect from light.

During transport, recommended conditions of storage must be respected.

Stability data indicate that the vaccine components are stable at temperatures up to 25°C for 72 hours. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

The storage conditions are detailed on the packaging.

Nature and Contents of Container

The DTPa-HBV-IPV component is presented in a pre-filled syringe (type I glass).

The Hib component is presented in a glass vial (type I glass).

Not all presentations are available in every country.

Incompatibilities

Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

Instructions for Use/Handling

The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, do not administer the vaccine.

Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the suspension.

It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at room temperature (25 ± 3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.

The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is a normal observation.

The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, do not administer the vaccine.

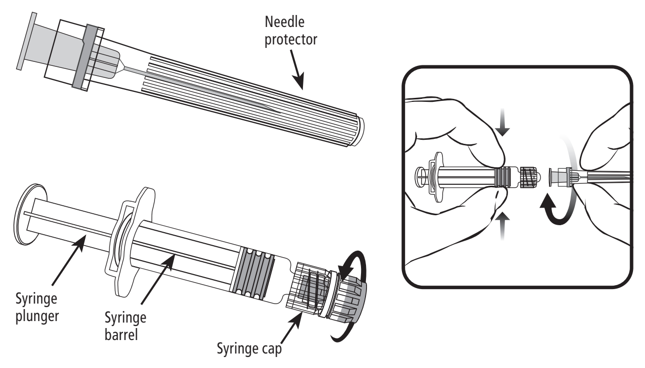
After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).

Withdraw the entire content of the vial.

- **Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)**

Needle

Syringe



1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.
2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).
3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.
4. Reconstitute the vaccine as described above.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Prevnar 13/ Prevenar 13 is a trade mark owned by Pfizer. All other trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Infanrix *hexa*

Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (composant acellulaire) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (adsorbé)

Poudre et suspension pour suspension injectable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 ml) contient :

Anatoxine diphtérique[1]	pas moins de 30 unités internationales (UI)
Anatoxine tétanique[1]	pas moins de 40 unités internationales (UI)
Antigènes de *Bordetella pertussis*	
Anatoxine pertussique (AP)[1]	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse (HAF)[1]	25 microgrammes
Pertactine (PRN)[1]	8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HB)[2,3]	10 microgrammes
Poliovirus inactivés (PVI)	
type 1 (souche Mahoney)[4]	40 unités d'antigène D
type 2 (souche MEF-1)[4]	8 unités d'antigène D
type 3 (souche Saukett)[4]	32 unités d'antigène D
Polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* de type b (polyribosylribitol phosphate, PRP)[3]	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine vectrice	environ 25 microgrammes
[1]adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté ($Al(OH)_3$)	0,5 milligramme d'Al^{3+}
[2]produit sur cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par technologie de l'ADN recombinant	
[3]adsorbé sur phosphate d'aluminium ($AlPO_4$)	0,32 milligramme d'Al^{3+}
[4]cultivé sur cellules VERO	

Le composant DTCa-VHB-VPI se présente sous forme de suspension blanche trouble. Pendant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant limpide peuvent être observés. Cela ne constitue pas une anomalie.

Le composant Hib se présente sous forme de poudre blanche.

Pour les excipients, voir *Liste des excipients*.

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications

Infanrix hexa est indiqué pour la primovaccination et la vaccination de rappel des nourrissons et des enfants en bas âge contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* type b.

L'utilisation d'Infanrix hexa doit se baser sur les recommandations officielles.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de primovaccination comporte deux ou trois doses (de 0,5 ml), à administrer conformément aux recommandations officielles (voir *Pharmacodynamique* pour les schémas évalués lors des études cliniques). Infanrix hexa peut être envisagé pour le rappel si la composition antigénique est conforme aux recommandations officielles.

Primovaccination	Vaccination de rappel	Considérations générales
Enfants nés à terme		
Schéma à 3 doses	Une dose de rappel peut être administrée.	• Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre les doses de primovaccination. • L'administration éventuelle d'une dose de rappel doit se faire au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et de préférence avant l'âge de 18 mois.
Schéma à 2 doses	Une dose de rappel doit être administrée.	• Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre les doses de primovaccination. • L'administration de la dose de rappel doit se faire au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.
Enfants nés avant terme, à partir de 24 semaines d'âge gestationnel		
Schéma à 3 doses	Une dose de rappel doit être administrée.	• Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre les doses de primovaccination. • L'administration de la dose de rappel doit se faire au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et de préférence avant l'âge de 18 mois.

Le schéma PEV (Programme Elargi de Vaccination) (à l'âge de 6, 10, 14 semaines) ne peut être utilisé que si l'enfant a reçu à la naissance une dose de vaccin contre l'hépatite B.

Si l'enfant a reçu une dose de vaccin contre l'hépatite B à la naissance, Infanrix hexa peut être utilisé à la place des autres doses du vaccin anti-hépatite B à partir de l'âge de 6 semaines. Si une deuxième dose du vaccin contre l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, c'est le vaccin contre l'hépatite B monovalent qui doit être utilisé.

Les stratégies immunoprophylactiques contre l'hépatite B utilisées en pratique locale doivent être maintenues.

D'autres associations d'antigènes ont été étudiées dans des essais cliniques après la primovaccination avec Infanrix hexa et elles peuvent être utilisées pour une dose de rappel : vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTCa), diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, *Haemophilus influenzae* type b (DTCa+Hib), diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* type b (DTCa-VPI+Hib) et diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, anti-hépatite B, poliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* type b (DTCa-VHB-VPI+Hib).

Mode d'administration

Infanrix hexa doit être administré par injection intramusculaire profonde.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou résidus (voir *Composition qualitative et quantitative* et *Liste des excipients*).

Hypersensibilité après une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite ou Hib.

Infanrix hexa est contre-indiqué chez les enfants ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, contre l'hépatite B, poliomyélitique inactivé et Hib.

Mises en garde et précautions

Comme pour les autres vaccins, il est conseillé de différer l'administration d'Infanrix hexa chez les enfants souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication.

Avant la vaccination, il est recommandé de procéder à une consultation du dossier médical du sujet pour examen des antécédents médicaux (en particulier, concernant les vaccinations antérieures et les effets indésirables qui ont pu survenir) ainsi qu'à un examen médical.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les enfants vaccinés (voir *Pharmacodynamique*).

Infanrix hexa ne protège pas contre les infections causées par des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou *Haemophilus influenzae* type b. Cependant, on peut s'attendre à ce que la vaccination protège contre l'hépatite D (causée par l'agent delta) car l'hépatite D ne se développe pas en l'absence d'une infection par le virus de l'hépatite B.

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- Fièvre ≥ 40°C, survenue dans les 48 heures après la vaccination, sans autre cause identifiable.
- Collapsus ou état similaire à un état de choc (épisode hypotonique-hyporéactif) survenu dans les 48 heures après la vaccination.
- Cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures, survenus dans les 48 heures après la vaccination.
- Convulsions, avec ou sans fièvre, survenues dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de la coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Chez les enfants présentant des troubles neurologiques évolutifs, notamment des spasmes infantiles, une épilepsie non contrôlée ou une encéphalopathie évolutive, il est préférable de différer la vaccination anti-coquelucheuse (Ca ou Ce) jusqu'à ce que l'état soit corrigé ou stabilisé. Cependant, la décision d'administrer le vaccin contre la coqueluche doit être prise au cas par cas après avoir évalué attentivement les risques et les bénéfices.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié, et d'assurer une surveillance en cas d'une éventuelle réaction anaphylactique rare après l'administration du vaccin.

Infanrix hexa doit être administré avec précaution chez les enfants souffrant de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation dans la mesure où l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements.

Ne pas administrer le vaccin par voie intravasculaire ou intradermique.

Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsions ou de syndrome de mort subite du nourrisson ne constituent pas des contre-indications à l'administration d'Infanrix hexa. Les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillés étroitement car ces événements indésirables peuvent survenir deux à trois jours après la vaccination.

Les données issues des études cliniques indiquent que, lorsqu'Infanrix hexa est co-administré avec un vaccin conjugué contre les pneumocoques, le nombre de réactions fébriles est supérieur à celui survenant après l'administration d'Infanrix hexa seul.

Une augmentation des notifications de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) a été observée lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et de Prevenar 13 (voir *Effets indésirables*).

Un traitement antipyrétique sera instauré conformément aux directives thérapeutiques locales.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant, toute vaccination en réaction psychogène à l'injection. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.

Populations particulières

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les enfants immunodéprimés.

Les données cliniques indiquent qu'Infanrix hexa peut être administré aux enfants nés avant terme, mais, comme on peut s'y attendre dans cette population, une réponse immunitaire plus faible a été observée pour certains antigènes (voir *Effets indésirables* et *Pharmacodynamique*).

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Interférence avec les tests de laboratoire

Comme l'antigène polysaccharidique capsulaire du Hib est excrété dans l'urine, un test urinaire positif peut parfois être observé dans les 2 semaines qui suivent la vaccination. D'autres examens doivent être pratiqués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

Interactions

Infanrix hexa peut être administré concomitamment avec le vaccin conjugué contre les pneumocoques, le vaccin conjugué contre les méningocoques du sérogroupe C, le vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y, le vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B, le vaccin contre les infections à rotavirus, le vaccin contre la rougeole, le vaccin contre les oreillons, le vaccin contre la rubéole et le vaccin contre la varicelle. Les données n'ont pas montré d'interférences cliniquement significatives dans la réponse immunitaire à chacun des antigènes.

Lorsqu'Infanrix hexa a été administré concomitamment avec un vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B et un vaccin conjugué contre les pneumocoques, des résultats incohérents ont été observés dans les diverses études en termes de réponses à l'antigène inactivé du poliovirus de type 2 et à l'antigène pneumococcique conjugué de sérogroupe 6B, mais ces données ne suggèrent pas d'interférence cliniquement significative.

Les données issues des études cliniques indiquent que, lorsqu'Infanrix hexa est co-administré avec un vaccin conjugué contre les pneumocoques, le nombre de réactions fébriles est supérieur à celui survenant après l'administration d'Infanrix hexa seul (voir *Mises en garde spéciales et précautions* pour plus d'information sur les vaccins conjugués contre les pneumocoques).

Les données issues des études cliniques indiquent une survenue plus fréquente de fièvre, de douleur au site d'injection, de perte d'appétit et d'irritabilité lorsqu'Infanrix hexa est co-administré avec un vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B et un vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques.

Comme avec les autres vaccins, l'immunogénicité peut être diminuée chez les enfants traités par des immunosuppresseurs.

Grossesse et allaitement

Infanrix hexa n'étant pas destiné à l'adulte, il n'existe pas de données concernant la sécurité du vaccin lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement.

Effets indésirables

- **Données des essais cliniques**

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est basé sur les données de plus de 16 000 sujets.

Comme il a été observé avec le DTCa et avec les vaccins combinés contenant DTCa, une augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapportée après une vaccination de rappel avec Infanrix hexa comparativement à la primovaccination.

Les effets indésirables rapportés sont présentés selon les catégories de fréquence suivante :Très fréquent : ≥ 1/10, Fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10, Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100, Rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000, Très rare : < 1/10 000

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité, pleurs anormaux, agitation
	Fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
	Très rare	Convulsions (avec ou sans fièvre)***
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux*
	Rare	Bronchite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements, diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit*
	Rare	Éruption
	Très rare	Dermatite, urticaire*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur, érythème, œdème local au site d'injection (≤ 50 mm), fièvre ≥ 38°C
	Fréquent	Œdème local au site d'injection (> 50 mm)**, fièvre > 39,5°C, réactions au site d'injection, notamment une induration
	Peu fréquent	Œdème diffus du membre vacciné, impliquant parfois l'articulation adjacente**, fatigue

* Observés uniquement avec d'autres vaccins de GSK contenant le DTCa

** Le risque de réaction œdémateuse après une injection de rappel est plus élevé chez les enfants ayant reçu en primovaccination des vaccins coquelucheux acellulaires que chez ceux qui ont reçu des vaccins à cellules entières. Ces réactions disparaissent dans un délai moyen de 4 jours.

*** L'analyse des taux rapportés après la mise sur le marché suggère un éventuel risque accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'EHH lorsque l'on compare les groupes rapportant l'utilisation d'Infanrix hexa en association avec Prevnar 13/Prevenar 13 par rapport aux groupes rapportant l'utilisation d'Infanrix hexa seul.

- **Données post commercialisation** :

Les effets indésirables suivants, liés au médicament, ont été notifiés pendant la période de pharmacovigilance.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes)
Affections du système nerveux	Rare	Collapsus ou pseudo-état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité)***
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Apnée* [voir Mises en garde spéciales et précautions pour apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Œdème de Quincke*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Réactions œdémateuses extensives, œdème de tout le membre vacciné*, vésicules au site d'injection

* Observés uniquement avec d'autres vaccins de GSK contenant le DTCa

** Le risque de réaction œdémateuse après une injection de rappel est plus élevé chez les enfants ayant reçu en primovaccination des vaccins coquelucheux acellulaires que chez ceux qui ont reçu des vaccins à cellules entières. Ces réactions disparaissent dans un délai moyen de 4 jours.

*** L'analyse des taux rapportés après la mise sur le marché suggère un éventuel risque accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'EHH lorsque l'on compare les groupes rapportant l'utilisation d'Infanrix hexa en association avec Prevnar 13/Prevenar 13 par rapport aux groupes rapportant l'utilisation d'Infanrix hexa seul.

- **Sécurité chez les enfants nés avant terme**

Infanrix hexa a été administré à plus de 1000 enfants nés avant terme (nés après une période de gestation de 24 à 36 semaines) dans des études de primovaccination et à plus de 200 enfants nés avant terme en dose de rappel durant la deuxième année de vie. Dans les études comparatives, les symptômes étaient observés à des incidences similaires chez les enfants nés avant terme et chez les enfants nés à terme.

- **Sécurité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées par DTCa pendant la grossesse**

Dans les études cliniques, Infanrix hexa a été administré à plus de 500 sujets nés de mères vaccinées par DTCa ou placebo pendant la grossesse. Le profil de sécurité d'Infanrix hexa était similaire quelle que soit l'exposition/la non-exposition au DTCa pendant la grossesse.

- **Expérience avec le vaccin contre l'hépatite B :**

Des cas de paralysie, de neuropathie, d'encéphalopathie, d'encéphalite, de méningite, de réactions allergiques, de pseudo maladie sérique, de névrite, d'hypotension, de vascularite, de lichen plan, d'érythème polymorphe, d'arthrite et de faiblesse musculaire ont été notifiés en pharmacovigilance après l'administration du vaccin contre l'hépatite B de GlaxoSmithKline Biologicals à des nourrissons et enfants en bas âge de moins de 2 ans. La relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamique

Classe pharmacothérapeutique : vaccins combinés viraux et bactériens, code ATC J07CA09.

Immunogénicité

L'immunogénicité d'Infanrix hexa a été évaluée dans des études cliniques à partir de l'âge de 6 semaines. Le vaccin a été étudié dans les schémas de primovaccination à 2 doses et à 3 doses, y compris dans le schéma PEV (Programme Elargi de Vaccination), ainsi qu'en tant que dose de rappel. Les résultats de ces études cliniques sont résumés ci-après.

Après un schéma de primovaccination comportant 3 doses, au moins 95,7 % des enfants avaient développé des taux séroprotecteurs ou séropositifs d'anticorps contre chacun des antigènes du vaccin. Après la vaccination de rappel (soit après 4 doses), au moins 98,4 % des enfants avaient développé des taux séroprotecteurs ou séropositifs d'anticorps contre chacun des antigènes du vaccin.

Pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps ≥ au seuil du dosage un mois après la primovaccination à 3 doses et la vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (valeur seuil)	Après 3 doses				Après 4 doses (vaccination de rappel durant la deuxième année de vie, après un schéma de primovaccination comportant 3 doses)
	2-3-4 mois N= 196 (2 études)	2-4-6 mois N= 1693 (6 études)	3-4-5 mois N= 1055 (6 études)	6-10-14 semaines N= 265 (1 étude)	N=2009 (12 études)
	%	%	%	%	%
Anti-diphtériques (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tétaniques (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-AP (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-HB (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio type 1 (dilution 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio type 2 (dilution 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio type 3 (dilution 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 = nombre de sujets

* Dans un sous-groupe d'enfants n'ayant pas reçu le vaccin contre l'hépatite B à la naissance, 77,7 % des sujets avaient des titres d'anticorps anti-HB ≥ 10 mUI/ml

† seuil accepté comme indicateur d'une protection

Après une vaccination complète selon le schéma comportant 2 doses de primovaccination et 1 dose de vaccination de rappel avec Infanrix hexa, au moins 97,9 % des sujets avaient développé des taux séroprotecteurs ou séropositifs d'anticorps contre chacun des antigènes du vaccin.

Pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps ≥ au seuil du dosage un mois après la primovaccination à 2 doses et la vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (valeur seuil)	Après 3 doses (vaccination à 2-4-12 mois) N=196 (1 étude)	Après 3 doses (vaccination à 3-5-11 mois) N=532 (3 études)
	%	%
Anti-diphtériques (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Anti-tétaniques (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Anti-AP (5 U.EL/ml)	99,5	100,0
Anti-HAF (5 U.EL/ml)	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	100,0	99,2
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,8	98,9
Anti-Polio type 1 (dilution 1/8) †	98,4	99,8
Anti-Polio type 2 (dilution 1/8) †	98,4	99,4
Anti-Polio type 3 (dilution 1/8) †	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	100,0	99,6

N = nombre de sujets

† seuil accepté comme indicateur d'une protection

Des corrélats sérologiques de protection ont été établis pour la diphtérie, le tétanos, la polio, l'hépatite B et le Hib. Il n'y a pas de corrélat sérologique de protection pour la coqueluche. Toutefois, comme la réponse immunitaire aux antigènes coquelucheux après l'administration d'Infanrix hexa est équivalente à celle induite par Infanrix (DTCa), il est attendu que l'efficacité protectrice des deux vaccins soit équivalente.

Efficacité protectrice contre la coqueluche

L'efficacité protectrice du composant coquelucheux d'Infanrix (DTCa) vis-à-vis de la coqueluche typique définie selon les critères de l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique) a été démontrée après une primovaccination en trois doses dans les études présentées dans le tableau ci-dessous :

Etude	Pays	Schéma	Efficacité du vaccin	Commentaires
Etude chez des sujets exposés dans leur entourage (prospective, en aveugle)	Allemagne	3, 4, 5 mois	88,7 %	D'après des données recueillies à partir de sujets contacts dans l'entourage d'un cas index de coqueluche typique.
Etude d'efficacité (sous l'égide du NIH)	Italie	2,4,6 mois	84 %	Lors du suivi de la même cohorte, l'efficacité a été confirmée jusqu'à 60 mois après la fin de la primovaccination, sans administration d'une dose de rappel du vaccin coquelucheux.

Immunogénicité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées par DTCa durant la grossesse

Des données cliniques recueillies auprès de plus de 500 nourrissons et jeunes enfants n'ont pas mis en évidence d'interférence cliniquement pertinente entre la vaccination maternelle par Boostrix et la réponse du nourrisson et du jeune enfant aux antigènes de la diphtérie, du tétanos, de l'hépatite B, du virus de la polio inactivé, d'*Haemophilus influenzae* de type B ou du pneumocoque. Bien que des concentrations plus faibles d'anticorps contre certains antigènes de la coqueluche aient été observées après la primovaccination et la vaccination de rappel, 92,1 à 98,1 % des sujets nés de mères vaccinées ont montré une réponse après la dose de rappel contre tous les antigènes de la coqueluche. Les données épidémiologiques actuelles sur la coqueluche ne suggèrent pas que cette interférence immunitaire ait une quelconque pertinence clinique.

Immunogénicité chez les enfants nés avant terme

L'immunogénicité d'Infanrix hexa a été évaluée dans trois études ayant inclus environ 300 enfants nés avant terme (nés après une période de gestation de 24 à 36 semaines) après un schéma de primovaccination comportant 3 doses, administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité d'une dose de rappel administrée entre l'âge de 18 et de 24 mois a été évaluée chez environ 200 enfants nés avant terme.

Un mois après la primovaccination, au moins 98,7 % des sujets avaient développé des titres séroprotecteurs d'anticorps contre la diphtérie, le tétanos et le poliovirus des types 1 et 2 ; au moins 90,9 % avaient développé des titres séroprotecteurs d'anticorps contre l'hépatite B, le PRP et le poliovirus de type 3 ; et tous les sujets avaient développé des titres séroprotecteurs d'anticorps contre l'HAF et la PRN tandis que 94,9 % étaient séropositifs pour les anticorps anti-AP.

Un mois après la dose de rappel, au moins 98,4 % des sujets avaient développé des titres séroprotecteurs ou séropositifs d'anticorps contre chacun des antigènes, à l'exception des antigènes contre l'AP (au moins 96,8 %) et contre l'hépatite B (au moins 88,7 %). La réponse à la dose de rappel en termes de multiplication des concentrations d'anticorps (multiplication par 15 à 235) indique que les enfants nés avant terme bénéficiaient d'une primovaccination adéquate pour tous les antigènes d'Infanrix hexa.

Dans une étude de suivi, environ 2,5 à 3 ans après la dose de rappel, 85,3 % des enfants étaient toujours séroprotégés contre l'hépatite B et au moins 95,7 % étaient séroprotégés contre les trois types de poliovirus et contre le PRP.

Persistance de la réponse immunitaire

La persistance de la réponse immunitaire à un schéma comportant 3 doses de primovaccination et 1 dose de rappel avec Infanrix hexa a été évaluée chez des enfants âgés de 4 à 8 ans. Une immunité protectrice contre les trois types de poliovirus et contre le PRP a été observée chez au moins 91,0 % des enfants, celle contre la diphtérie et le tétanos étant constatée chez au moins 64,7 % des enfants. Au moins 25,4 % (anti-AP), 97,5 % (anti-HAF) et 87,0 % (anti-PRN) des enfants étaient séropositifs pour les composants coquelucheux.

En ce qui concerne l'hépatite B, des taux d'anticorps séroprotecteurs consécutifs à un schéma comportant 3 doses de primovaccination et 1 dose de rappel avec Infanrix hexa se sont révélés persister chez ≥ 85 % des sujets âgés de 4 à 5 ans, chez ≥ 72 % des sujets âgés de 7 à 8 ans, chez ≥ 60 % des sujets âgés de 12 à 13 ans et chez 53,7 % des sujets âgés de 14 à 15 ans. En outre, après un schéma comportant 2 doses de primovaccination et 1 dose de rappel, des taux d'anticorps séroprotecteurs contre l'hépatite B persistaient chez ≥ 48 % des sujets âgés de 11 à 12 ans.

Une mémoire immunologique pour l'hépatite B a été confirmée chez des enfants âgés de 4 à 15 ans. Ces enfants avaient reçu Infanrix hexa en primovaccination et en vaccination de rappel durant leur petite enfance, et lorsqu'une dose supplémentaire de vaccin monovalent contre l'hépatite B était administrée, une immunité protectrice était observée chez au moins 93 % des sujets.

Données de pharmacovigilance

Les résultats du suivi à long terme en Suède démontrent que les vaccins coquelucheux acellulaires sont efficaces chez l'enfant lorsqu'ils sont administrés selon le schéma de primovaccination 3 et 5 mois, avec une dose de rappel administrée à 12 mois environ. Cependant, les données indiquent que la protection contre la coqueluche peut décliner vers l'âge de 7 à 8 ans. Cela permet de penser qu'une seconde dose de rappel du vaccin coquelucheux est justifiée chez les enfants de 5 à 7 ans qui avaient été vaccinés selon ce schéma.

L'efficacité du composant Hib d'Infanrix hexa a été étudiée dans le cadre d'une étude de pharmacovigilance à grande échelle réalisée en Allemagne. Sur une période de suivi de 7 ans, l'efficacité du composant Hib des deux vaccins hexavalents, dont l'un était Infanrix hexa, a été de 89,6 % pour la primovaccination complète et de 100 % pour la primovaccination complète plus une dose de rappel (quel que soit le vaccin Hib utilisé pour la primovaccination.)

Infanrix hexa est le principal vaccin contenant un composant Hib disponible en Italie depuis 2006. Le vaccin est administré à l'âge de 3, 5 et 11 mois et la couverture a été supérieure à 95 %. L'infection à Hib est restée bien contrôlée, avec au maximum trois cas d'infection rapportés chaque année entre 2006 et 2011 chez les enfants italiens âgés de moins de 5 ans.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Lactose, chlorure de sodium (NaCl), Médium 199 (stabilisateur contenant des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines), eau pour injections.

Chlorure de potassium, phosphate disodique, phosphate monopotassique, polysorbate 20 et 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B, sont présents en tant que résidus du procédé de fabrication.

Durée de conservation

La date de péremption figure sur l'étiquette et l'emballage.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

La suspension DTCa-VHB-VPI et le vaccin reconstitué ne doivent pas être congelés. S'ils ont été congelés, ne pas les utiliser.

Conserver à l'abri de la lumière.

Durant le transport, les conditions de stockage recommandées doivent être respectées.

Les données de stabilité indiquent que les composants du vaccin sont stables pendant 72 heures à une température allant jusqu'à 25°C. Ces données ne sont destinées qu'à guider les professionnels de santé en cas de variation temporaire de la température.

Les conditions de conservation sont spécifiées sur l'emballage.

Nature et contenu de la présentation

Le composant DTCa-VHB-VPI est présenté en seringue préremplie (en verre type I).

Le composant Hib est présenté en flacon de verre (type I).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Incompatibilités

Infanrix hexa ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue.

Mode d'emploi/ de manipulation

La suspension DTCa-VHB-VPI doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène. La suspension DTCa-VHB-VPI et la poudre Hib doivent être inspectées visuellement pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. En cas d'aspect anormal, le vaccin ne doit pas être administré.

Infanrix hexa doit être reconstitué en injectant la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre Hib. Le mélange doit être bien agité jusqu'à dissolution complète de la poudre dans la suspension.

La bonne pratique clinique consiste à n'injecter un vaccin que lorsqu'il est à température ambiante. En outre, avec un flacon à température ambiante, l'élasticité du bouchon en caoutchouc est suffisante pour minimiser la désagrégation de particules de caoutchouc. Pour cela, le flacon doit être maintenu à température ambiante (25 ± 3°C) pendant au moins cinq minutes avant de fixer la seringue préremplie et de reconstituer le vaccin.

Le vaccin reconstitué se présente comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Cela est normal.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules étrangères et/ou une altération de l'aspect physique. Si l'une de ces anomalies est observée, ne pas administrer le vaccin.

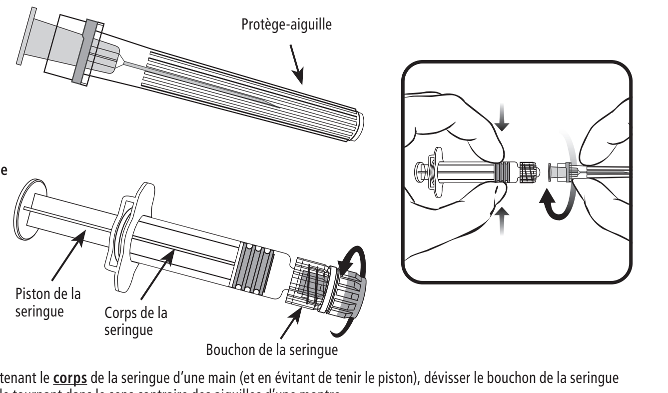
Après reconstitution, le vaccin doit être injecté immédiatement. Cependant, il peut être conservé jusqu'à 8 heures à température ambiante (21 °C).

Prélever la totalité du contenu du flacon.

- **Instructions particulières pour utiliser la seringue préremplie avec adaptateur luer-lock (embout en plastique rigide)**

Aiguille

Seringue



1. En tenant le **corps** de la seringue d'une main (en et évitant de tenir le piston), dévisser le bouchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
2. Pour fixer l'aiguille à la seringue, tourner l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre dans la seringue jusqu'à ce que l'on sente qu'elle se verrouille (voir l'illustration).
3. Retirer le protège-aiguille, qui peut parfois être un peu raide.
4. Reconstituer le vaccin comme décrit ci-dessus.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Prevnar 13/Prevenar 13 est une marque déposée qui est détenue par Pfizer. Toutes les autres marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe de sociétés GSK.

504568