

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Infanrix hexa, pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă
Vaccin adsorbit difteric (D), tetanic (T), pertussis (acellular, compоненте) (Pa), hepatitis B (VHB) (ADNr), poliomielitic (inactivat) (VPI) și *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) conjugat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, 1 doză (0,5ml) conține:

Anatoxină difterică ¹	minimum 30 Unități Internaționale (U.I.)
Anatoxină tetanică ¹	minimum 40 Unități Internaționale (U.I.)
Antigene <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxină pertussis (AP) ¹	25 micrograme
Hemaglutinină filamentoasă (HAF) ¹	25 micrograme
Pertactină (PRN) ¹	8 micrograme
Antigen de suprafață al virusului hepatitis (HBs) ^{2,3}	10 micrograme
Virusuri poliomielitice (inactivate) (VPI)	
tip 1 (tulpina Mahoney) ⁴	40 U. antigen-D
tip 2 (tulpina MEF-1) ⁴	8 U. antigen-D
tip 3 (tulpina Saukett) ⁴	32 U. antigen-D
Polizaharid al <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (fosfat de poliribozilribitol, PRP) ³	10 micrograme
conjugat cu anatoxină tetanică cu rol de transportor	aproximativ 25 micrograme
¹ adsorbit pe hidroxid de aluminiu (Al(OH) ₃)	0,5 miligrame Al ³⁺
² produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule de drojdie (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	
³ adsorbit pe fosfat de aluminiu (AlPO ₄)	0,32 miligrame Al ³⁺
⁴ cultivat pe celule VERO	

Vaccinul poate conține urme de formaldehidă, neomicină și polimixină care sunt utilizate în cadrul procesului de fabricație (vezi punctul 4.3).

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă

Componența difteric, tetanic, pertussis, hepatitis B, poliomielitic inactivat (DTPa-HBV-VPI) se prezintă sub formă de suspensie albă, tulbure.

Componența liofilizată *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) este o pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infanrix hexa este indicat pentru vaccinare primară și de rapel a sugarilor și copiilor mici, împotriva difteriei, tetanosului, tusei convulsive, hepatitei B, poliomielitei și a bolii determinate de *Haemophilus influenzae* tip b.

Administrarea Infanrix Hexa trebuie făcută conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare primară constă din administrarea a două sau trei doze (câte 0,5 ml) care vor fi administrate conform recomandărilor oficiale (vezi tabelul de mai jos și punctul 5.1 pentru schemele de vaccinare evaluate în cadrul studiilor clinice).

Administrarea unor doze de rapel se va face în conformitate cu recomandările oficiale, dar, ca un minim, trebuie administrată o doză de vaccin Hib conjugat. Infanrix hexa poate fi luat în considerare pentru administrare ca doză de rapel în cazul în care compoziția antigenului este conformă cu recomandările oficiale în vigoare.

Vaccinare primară	Vaccinare de rapel	Considerații generale
Sugari născuți la termen		
3-doze	Trebuie administrată o doză de rapel.	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie respectat un interval de cel puțin 1 lună între dozele administrate în cadrul vaccinării primare. • Trebuie administrată o doză de rapel la cel puțin 6 luni de la administrarea ultimei doze a schemei de vaccinare primară, preferabil înainte de vârstă de 18 luni.
2-doze	Trebuie administrată o doză de rapel.	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie respectat un interval de cel puțin 2 luni între dozele administrate în cadrul vaccinării primare. • Trebuie administrată o doză de rapel la cel puțin 6 luni de la administrarea ultimei doze a schemei de vaccinare primară, preferabil între lunile 11 și 13 de viață.
Sugari prematuri născuți după cel puțin 24 săptămâni de sarcină		
3-doze	Trebuie administrată o doză de rapel.	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie respectat un interval de cel puțin o lună între dozele administrate în cadrul vaccinării primare. • Trebuie administrată o doză de rapel la cel puțin 6 luni de la administrarea ultimei doze a schemei de vaccinare primară, preferabil înainte de vârstă de 18 luni.

Schema din Programul Extins de Imunizare (la vîrstă de 6, 10, 14 săptămâni) poate fi utilizată numai dacă a fost administrată o doză de vaccin hepatitis B la naștere.

Dacă se administrează nou-născutului o doză de vaccin hepatitis B la naștere, Infanrix hexa poate fi utilizat ca înlocuitor pentru dozele suplimentare de vaccin hepatitis B după vîrstă de 6 săptămâni. Dacă administrarea celei de-a doua doze de vaccin hepatitis B este necesară înaintea acestei vîrste, atunci trebuie utilizat un vaccin hepatitis B monovalent.

Trebuie respectate măsurile imunoprofilactice contra hepatitei B stabilite local.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Infanrix hexa la copiii cu vârstă peste 36 luni. Nu sunt disponibile informații.

Mod de administrare

Infanrix hexa se administrează intramuscular profund, de preferat în locuri alternative la administrări consecutive.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi punctul 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la formaldehidă, neomicină și polimixină.

Hipersensibilitate după o administrare precedentă de vaccinuri difteric, tetanic, pertussis, hepatic B, poliomielitic sau Hib.

Infanrix hexa este contraindicat sugarilor sau copiilor mici cu antecedente de encefalopatie de etiologie necunoscută, apărută în primele 7 zile de la administrarea unui vaccin care conține componente pertussis. În aceste situații, se va întrerupe vaccinarea pertussis, putându-se însă continua administrarea vaccinurilor diftero-tetanic, hepatic B, poliomielitic și Hib.

Similar altor vaccinuri, administrarea de Infanrix hexa trebuie amânată la subiecții suferind de boli acute febrile severe. Prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vaccinarea trebuie precedată de o anamneză atentă (în special privind posibilele reacții adverse în urma unor vaccinări anterioare) și de un examen clinic.

Ca la orice vaccin, un răspuns imun poate să nu fie obținut la toate persoanele vaccinate (vezi pct. 5.1).

Infanrix hexa nu va preveni bolile determinate de alte microorganisme patogene, în afară de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virusul hepatic B, virusul poliomielitic sau *Haemophilus influenzae* tip b. Este de așteptat ca hepatita D să fie prevenită prin imunizare, deoarece hepatita D (determinată de virusul delta) nu apare în absența infecției cu virusul hepatic B.

Dacă oricare din următoarele evenimente poate fi legat temporal de administrarea unui vaccin cu componentă pertussis, decizia asupra administrării **ANULARE** a unui Vaccin cu componentă pertussis trebuie luată numai după o evaluare atentă.



- Temperatură $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ în primele 48 ore de la vaccinare, fără alte cauze decelabile;
- Colaps sau stare asemănătoare şocului (episod de hipotonie-hiporeactivitate) în primele 48 ore de la vaccinare;
- Plâns persistent, neconsolabil ≥ 3 ore, apărut în primele 48 ore de la vaccinare;
- Convulsii însoțite sau nu de febră, apărute în primele 3 zile de la vaccinare.

Pot fi unele circumstanțe, ca de exemplu incidența mare a tusei convulsive, în care beneficiul potențial depășește riscul posibil.

Ca și în cazul celorlalte vaccinuri injectabile, trebuie să existe întotdeauna mijloacele medicale adecvate și o supraveghere corespunzătoare pentru a se interveni în situațiile rare de reacții anafilactice la vaccin.

Ca în cazul oricărei alte vaccinări, raportul beneficiu-risc al imunizării cu Infanrix hexa sau amânarea acestei vaccinări trebuie evaluată cu atenție la sugarii sau copiii care suferă de o afecțiune neurolitică severă nou apărută sau progresivă.

Infanrix hexa trebuie administrat cu prudență subiecților cu trombocitopenie sau tulburări de coagulare, deoarece pot apărea hemoragii în urma administrării intramusculare.

Vaccinul nu trebuie administrat intravenos sau intradermic.

Antecedentele personale de convulsii febrile, antecedentele familiale de convulsii sau de sindrom de moarte subită a sugarului (SMSS) nu constituie o contraindicație pentru utilizarea Infanrix hexa. Cei vaccinați care au antecedente de convulsii febrile trebuie urmăriți îndeaproape, deoarece aceste evenimente adverse pot apărea în 2-3 zile după vaccinare.

Medicul trebuie să aibă în vedere că frecvența reacțiilor febrile este mai mare atunci când Infanrix Hexa este administrat concomitent cu un vaccin pneumococic conjugat (PCV7, PCV10, PCV13), sau cu un vaccin rujeolic-rubeolic-urlian-varicelic (ROR-V), comparativ cu frecvența reacțiilor produse după administrarea singulară de Infanrix Hexa. Aceste reacții au fost în cea mai mare parte moderate (mai puțin sau egal cu 39°C) și tranzitorii (vezi pct 4.5 și 4.8).

În cazul administrării concomitente de Infanrix Hexa și Prevenar 13 s-au observat creșterea frecvenței convulsiilor (însoțite sau nu de febră) și episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) (vezi pct. 4.8).

Administrarea profilactică de medicamente antipiretice înainte sau imediat după administrarea vaccinului poate reduce incidența și intensitatea reacțiilor febrile post-vaccinare. Datele clinice obținute pentru paracetamol și ibuprofen sugerează faptul că utilizarea profilactică a paracetamolului poate reduce frecvența de apariție a febrei în timp ce utilizarea profilactică a ibuprofenului a avut un efect limitat de reducere a frecvenței de apariție a febrei.

Utilizarea profilactică a medicamentelor antipiretice este recomandată pentru copiii cu tulburări convulsive sau cu antecedente de convulsii febrile.

Trebuie administrat tratament antipiretic conform recomandărilor locale de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Infecția HIV nu este considerată o contraindicație. La pacienții imunodeprimăți este posibil să nu se obțină răspunsul imun așteptat.

Datele clinice indică faptul că Infanrix hexa poate fi administrat sugarilor născuți prematur, cu toate acestea, aşa cum este de așteptat la această populație, a fost observat un răspuns imun mai scăzut pentru anumite antigene (vezi pct. 4.8 și pct.5.1).

În cazul administrării schemelor de vaccinare primară la sugarii născuți prematur (născuți la ≤ 28 săptămâni de sarcină) și în special în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie, trebuie luate în considerare riscul potențial de apariție a apneei și necesitatea monitorizării funcției respiratorii timp de 48-72 ore.

Deoarece beneficiul vaccinării este mare la acești nou-născuți, vaccinarea nu trebuie evitată sau amânată.

Interacțiuni cu testele de laborator

- Deoarece excreția antigenului polizaharidic capsular Hib se face prin urină, un test pozitiv de urină poate fi observat în decurs de 1- 2 săptămâni de la vaccinare. Trebuie efectuate alte teste pentru a putea confirma infecția cu Hib în această perioadă.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Infanrix Hexa poate fi administrat concomitent cu vaccinuri pneumococice zaharidice conjugate (PCV7, PCV10 și PCV13), vaccinul meningococic conjugat pentru serogrup C (CRM₁₉₇ și TT conjugat), vaccinul mèningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y (TT conjugat), vaccinul meningococic conjugat pentru serogrup B (MenB), vaccinul rotavirus oral și vaccinul rujeolic-rubeolic-urlian-varicelic (ROR-V).

Datele nu au evidențiat interacțiuni relevante clinic în ceea ce privește producerea de anticorpi față de fiecare din antigenele individuale, deși a fost observat răspunsul imun inconsistent pentru poliovirus de tip 2 la administrarea concomitentă cu Synflorix (seroprotecția variind de la 78% la 100%) și o creștere a ratelor răspunsului imun la antigenul PRP (Hib) din compoziția Infanrix hexa după administrarea a 2 doze la 2 și 4 luni, în cazul administrării concomitente cu vaccin pneumococic conjugat cu toxoid tetanic sau cu vaccin meningococic (vezi pct. 5.1). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Atunci când Infanrix Hexa a fost administrat concomitent cu MenB și vaccinuri pneumococice conjugate au fost înregistrate rezultatele eterogene în ceea ce privește răspunsurile la poliovirusul inactivat de tip 2, antigenul pneumococic conjugat serotip 6B și antigenul pertactina pertussis, însă aceste date nu sugerează interacțiuni clinice semnificative.

Datele din studiile clinice indică faptul că, atunci când Infanrix Hexa este administrat concomitent cu vaccinuri pneumococice conjugate, frecvența reacțiilor febrile este mai mare comparativ cu cea constată după administrarea singulară de Infanrix Hexa. Datele din cadrul unui studiu clinic indică faptul că atunci când Infanrix Hexa este administrat concomitent cu vaccinul ROR-V, frecvența reacțiilor febrile este mai mare comparativ cu cea constată după administrarea singulară de Infanrix Hexa și similară cu cea observată după administrarea singulară a vaccinului ROR-V (vezi pct.4.4 și 4.8). Răspunsul imun nu este afectat.

Din cauza riscului crescut de apariție a febrei, durerii la locul injectării, pierderii apetitului alimentar și iritabilității la administrarea Infanrix Hexa concomitant cu vaccinul MenB și vaccinul pneumococic conjugat septavalent, se pot lua în considerare vaccinări separate atunci când acest lucru este posibil.

Ca în cazul altor vaccinuri, este de așteptat ca la pacienți la care se administrează terapie imunosupresoare să nu se obțină un răspuns imun adecvat.

4.6 Fertilitatea; sarcina și alăptarea

Deoarece Infanrix hexa nu este recomandat adulților, nu există date adecvate privind administrarea la om în cursul sarcinii sau alăptării și nici studii adecvate privind afectarea funcției de reproducere la animale.

4.7 Efecte asupra capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Așa după cum s-a observat în cazul DTPa și a vaccinurilor combinate care conțin DTPa, s-a raportat o creștere a reactogenității locale și febră după rapelul cu Infanrix hexa în comparație cu primovaccinarea.

Rezumatul în format tabelar al reacțiilor adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvențele pe doze sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente:	(≥1/10)
Frecvente:	(≥1/100 și <1/10)
Mai puțin frecvente:	(≥1/1000 și <1/100)
Rare:	(≥1/10000 și <1/1000)
Foarte rare:	(<1/10000)

În cadrul studiilor clinice (date obținute de la mai mult de 16000 subiecți) și pe parcursul supravegherii post punere pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse legate de administrarea medicamentului.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului respirator superior
Tulburări hematologice și limfatiche	Rare	Limfadenopatie ² , trombocitopenie ²
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice ² , reacții anafilactoide (inclusiv urticarie) ² Reacții alergice (inclusiv prurit) ²
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Pierdere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Plâns neobișnuit, iritabilitate, neliniște
	Frecvente	Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență
	Rare	Colaps sau stare asemănătoare șocului (episod de hipotonie-hiporeactivitate) ²
	Foarte rare	Convulsii (cu sau fără febră)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Tuse
	Rare	Bronșită, apnee ² [vezi pct. 4.4 pentru apnee la nou-născuții prematur cu vîrstă foarte mică (≤ 28 săptămâni de sarcină)]
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, vărsături
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Erupții cutanate, angioedem ²
	Foarte rare	Dermatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$, durere, eritem, edem la locul de injectare (≤ 50 mm)
	Frecvente	Febră $>39,5^{\circ}\text{C}$, reacții la locul de injectare, incluzând indurare, edem la locul de injectare (>50 mm) ¹
	Mai puțin frecvente	Edem difuz la nivelul membrului în care s-a administrat vaccinul, uneori extins la articulația adiacentă ¹ , fatigabilitate
	Rare	Edem extins la nivelul întregului membru în care s-a administrat vaccinul ^{1,2} , edem extins ² , nodul postinjecțional ² , apariția de vezicule la locul injectării ²

¹Copiii primovaccinați cu vaccinuri pertussis de tip acelular au o probabilitate mai mare de a prezenta reacții de tip edem după administrarea rapeleului în comparație cu copiii primovaccinați cu vaccinuri pertussis de tip celular. Aceste reacții se remit în medie în 4 zile.

² Reacții adverse provenite din raportări spontane.

- Experiența în administrarea concomitentă:

Analiza frecvențelor de raportare după punerea pe piață sugerează un potențial risc crescut de convulsi (însoțite sau nu de febră) și EHH la compararea grupurilor pentru care s-a raportat administrarea concomitentă de Infanrix hexa cu Prevenar 13 față de cele pentru care s-a raportat doar administrarea Infanrix hexa.

În studiile clinice în care la unii dintre subiecții vaccinați s-a administrat Infanrix hexa concomitent cu Prevenar (PCV7), ca doză de rapel (a 4-a) din ambele vaccinuri, a fost raportată febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ la 43,4% din doze la sugarii la care s-au utilizat concomitent dozele de Prevenar și Infanrix hexa, comparativ cu 30,5% din sugarii la care s-a administrat vaccinul hexavalent în monoterapie. A fost observată febră $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ la 2,6% și 1,5% din sugarii cărora li s-a administrat Infanrix hexa cu sau fără Prevenar (vezi pct. 4.4 și 4.5). Incidența și severitatea febrei după administrarea concomitentă a celor două vaccinuri în cadrul schemei de imunizare primară a fost mai mică decât cea observată după rapel.

Datele din cadrul studiilor clinice arată o incidență similară a febrei când Infanrix Hexa este administrat concomitent cu alt vaccin pneumococic zaharidic conjugat.

În cadrul unui studiu clinic unde unora dintre subiecții vaccinați li s-a administrat o doză de rapel de Infanrix Hexa concomitent cu vaccin rujeolic-rubeolic-urilian-varicelic (ROR-V), a fost raportată febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ la 76,6% din copii la care s-a administrat vaccin ROR-V și Infanrix Hexa în același timp, comparativ cu 48% la copii la care s-a administrat doar Infanrix Hexa și 74,7% la copii la care s-a administrat doar vaccin ROR-V. Febră mai mare de $39,5^{\circ}\text{C}$ a fost observată la 18% din copii la care s-a administrat concomitent Infanrix Hexa și vaccin ROR-V, comparativ cu 3,3% la copii la care s-a administrat numai Infanrix Hexa și 19,3% la copii la care s-a administrat numai ROR-V (vezi pct. 4.4 și 4.5).

- Siguranța la sugarii prematuri:

Infanrix Hexa a fost administrat în cadrul schemelor de vaccinare primară la peste 1000 sugari prematuri (născuți după 24 până la 36 săptămâni de sarcină), iar la peste 200 sugari prematuri a fost administrat ca rapel în al doilea an de viață. În studiile clinice comparative, a fost observată o rată similară a simptomelor la sugarii prematuri și la cei născuți la termen (vezi pct. 4.4 pentru informații despre apnee).

- Siguranța la sugari și copii mici ale căror mame au fost vaccinate cu dTpa în timpul sarcinii

În 2 studii clinice, Infanrix hexa a fost administrat la peste 500 subiecți născuți de mame vaccinate cu dTpa (n=341) sau placebo (n=346) în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al Infanrix hexa a fost similar indiferent de expunerea/neexpunerea la dTpa în timpul sarcinii.

- Experiența cu vaccinul hepatitis B:

În cazuri extrem de rare, au fost raportate reacții alergice asemănătoare bolii serului, paralizie, neuropatie, nevrită, hipotensiune arterială, vasculită, lichen plan, eritem polimorf, artrită, slăbiciune musculară, sindrom Guillain-Barre, encefalopatie, encefalită și meningeită. Relația cauzală cu vaccinul nu a fost stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sis-temului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradoxaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradoxaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Vaccinuri combinate bacteriene și virale, codul ATC J07CA09

Imunogenitate

Imunogenitatea Infanrix Hexa a fost evaluată în studii clinice de la vîrstă de 6 săptămâni. Vaccinul a fost evaluat în schema de vaccinare primară cu 2 doze și 3 doze, inclusiv schema pentru Programul Extins de Imunizare, precum și ca doză de rapel. Rezultatele din aceste studii clinice sunt prezentate în tabelele de mai jos.

După administrarea vaccinului în schema de vaccinare primară cu 3 doze, cel puțin 95,7% dintre sugari au dezvoltat titruri de anticorpi seroprotectori sau seropozitivi pentru fiecare dintre antigenele vaccinului. După administrarea rapelului (după doza 4), cel puțin 98,4 % dintre copii au dezvoltat titruri de anticorpi seroprotectori sau seropozitivi pentru fiecare dintre antigenele vaccinului.

Procentul de subiecți cu titruri de anticorpi indicând seroprotecția/seropozitivitatea la o lună după administrarea schemei de vaccinare primară cu 3 doze și a dozei de rapel cu Infanrix hexa



Anticorp (valoare minimă eficace)	După-doza 3				După-doza 4 (Vaccinarea de rapel în al doilea an de viață după o schemă de vaccinare primară constând din 3 doze)
	2-3-4 luni N= 196 (2 studii)	2-4-6 luni N= 1693 (6 studii)	3-4-5 luni N= 1055 (6 studii)	6-10-14 săptămâni N= 265 (1 studiu)	
	%	%	%	%	
Anti-difterie (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tetanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-AP (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-HAF (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 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio tip 1 (diluție 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio tip 2 (diluție 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio tip 3 (diluție 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 = număr de subiecți

* într-un subgrup de copii cărora nu li s-a administrat vaccinul hepatic B la naștere, 77,7% dintre subiecți au avut titruri de anticorpi HBs \geq 10 mUI/ml

**după administrarea dozei de rapel, 98,4% dintre subiecți au avut concentrația anti-PRP \geq 1 µg/ml, aceasta indicând o protecție pe termen lung

† "valoare minimă eficace" acceptată ca indice de protecție

După schema de vaccinare primară cu 2 doze, cel puțin 84,3% dintre sugari au dezvoltat anticorpi seroprotectivi sau seropozitivi pentru fiecare dintre antigenele vaccinului. După o vaccinare completă cu Infanrix Hexa conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze și rapel, cel puțin 97,9% din subiecți au dezvoltat anticorpi seroprotectivi sau seropozitivi pentru fiecare dintre antigenele vaccinului.

Conform diferitelor studii, răspunsul imun la antigenul PRP după administrarea a 2 doze de Infanrix Hexa administrate la 2 și 4 luni de viață va varia dacă este administrat concomitant cu un vaccin tetanos toxoid conjugat. Infanrix hexa va conferi un răspuns imun anti-PRP (valoarea minimă eficace \geq 0,15 µg/ml) la cel puțin 84% dintre sugari. Acest procent crește la 88% în cazul administrației concomitente a vaccinului pneumococic conținând toxină tetanică

ca și substrat și la 98% când Infanrix hexa este administrat concomitent cu vaccin meningococic TT conjugat (vezi pct. 4.5).

Procentul de subiecți cu titruri de anticorpi indicând seroprotecția/seropozitivitatea la o lună după administrarea schemei de vaccinare primară cu 2 doze și a dozei de rapel cu Infanrix hexa

Anticorp (valoare minimă eficace)	După-doza 2		După-doza 3	
	2-4-12 luni de viață N=223 (1 studiu)	3-5-11 luni de viață N=530 (4 studii)	2-4-12 luni de viață N=196 (1 studiu)	3-5-11 luni de viață N=532 (3 studii)
	%	%	%	%
Anti-difterie (0,1 UI/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tetanos (0,1 UI/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-AP (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-HAF (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tip 1 (diluție 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tip 2 (diluție 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio tip 3 (diluție 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = număr de subiecți

† "valoare minimă eficace" acceptată ca indice de protecție

* După administrarea dozei de rapel, 94,4% dintre subiecți incluși în schema de vaccinare la 2-4-12 luni și 97,0% dintre subiecți incluși în schema de vaccinare la 3-5-11 luni au avut o concentrație anti-PRP $\geq 1 \mu\text{g/ml}$, indicând o protecție pe termen lung.

Protecția serologică corelată a fost stabilită pentru difterie, tetanoș, poliomielită, hepătită B și infecție cu Hib. Pentru infecția cu *Bordetella pertussis* nu există o protecție serologică corelată. Cu toate acestea, răspunsul imun la antogenele pertussis, după administrarea de Infanrix hexa, este echivalent cu cel pentru Infanrix (DTPa), iar eficacitatea protectivă a celor două vaccinuri se așteaptă să fie echivalentă.

Eficacitatea protectivă împotriva infecției cu *Bordetella pertussis*

Protecția clinică a componentei pertussis a Infanrix (DTPa) față de tusea convulsivă tipică așa cum este definită de OMS (> 21 de zile de tuse convulsivă) a fost demonstrată după administrarea schemei de imunizare primară cu 3 doze în studiile în formă tabelată de mai jos:¹¹



Studiul	Țara	Schema de vaccinare	Eficacitatea vaccinului	Observații
Studiu în care au fost incluși contactii familiali (prospectiv, orb)	Germania	3,4,5 luni	88,7%	Bazat pe datele colectate de la contactii secundari în familiile în care a fost un caz index cu pertussis tipic
Studiu de eficacitate (sponsorizat de NIH)	Italia	2,4,6 luni	84%	În perioada de urmărire a aceleiași cohorte, eficacitatea a fost confirmată până la 60 luni după completarea primovaccinării fără a se administra o doză de rapel de pertussis.

Persistența răspunsului imun

Persistența răspunsului imun la Infanrix Hexa utilizat în schema de vaccinare primară cu 3 doze (la 2-3-4, 3-4-5 sau 2-4-6 luni de viață) și ca doză de rapel (în al doilea an de viață) a fost evaluată la copii cu vârste între 4-8 ani. Imunitatea protectivă împotriva celor trei tipuri de polivirusuri și la PRP a fost observată la cel puțin 91% dintre copii și împotriva difteriei și tetanosului la cel puțin 64,7% dintre copii. Cel puțin 25,4% (anti-PT), 97,5% (anti-HAF) și 87,0% (anti-PRN) dintre copii au fost seropozitivi împotriva componentei pertusis.

Procentul de subiecți cu titruri de anticorpi indicând seroprotecție/seropozitivitate după vaccinarea primară și vaccinarea de rapel cu Infanrix hexa

Anticorp (valoare minimă eficace)	Copii cu vârstă de 4-5 ani		Copii cu vârstă de 7-8 ani	
	N	%	N	%
Anti-difterie (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tetanos (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-AP (5 EL.U/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-HAF (5 EL.U/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio tip 1 (diluție 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tip 2 (diluție 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tip 3 (diluție 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = număr de subiecți

* Probele testate prin ELISA și care aveau concentrații de anticorpi anti-difterie <0,1 UI / ml au fost re-testate folosind testul de neutralizare pe celule VERO (seroprotecție masurată \geq 0,016 UI / ml): 96,5% dintre subiecți au fost protejați

§ Numărul de subiecți din 2 studii clinice

În ceea ce privește hepatita B, concentrațiile anticorpilor seroprotectori (\geq 10 mUI/ml) obținută în urma administrării unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze și după doza de rapel cu Infanrix hexa s-a demonstrat a persista la \geq 85% dintre subiecții cu vârstă de 4-5 ani, la \geq 72% din subiecții cu vârstă de 7-8 ani și la \geq 60% din subiecții cu vârstă de 12-13 ani și la 53,7% dintre pacienții cu vârstă de 14-15 ani. În plus, după administrarea unei scheme de vaccinare primară cu 2 doze și după doza de rapel, concentrațiile anticorpilor seroprotectori împotriva hepatitei B a persistat la \geq 48% dintre subiecții cu vârstă de 11-12 ani.

Memoria imunologică pentru hepatita B a fost confirmată la copii cu vârstă între 4 și 15 ani. La acești copii s-a administrat Infanrix hexa în cadrul schemei de vaccinare primară și ca rapel în copilarie, iar atunci când a fost administrată o doză suplimentară de vaccin HBV monovalent, imunitatea de protecție a fost indusă la cel puțin 93% dintre subiecți.

Imunogenitatea la sugari și copii mici ale căror mame au fost vaccinate cu dTpa în timpul sarcinii

Imunogenitatea Infanrix hexa la sugari și copii mici născuți de mame sănătoase vaccinate cu dTpa la 27-36 de săptămâni de sarcină a fost evaluată în două studii clinice.

Infanrix hexa a fost administrat concomitent cu un vaccin pneumococic conjugat 13-valent la sugari la 2, 4 și 6 luni sau la 2, 3 și 4 luni în cadrul schemelor de vaccinare primară cu 3 doze (n=241) sau la 3 și 5 luni ori 2 și 4 luni în cadrul schemelor de vaccinare primară cu 2 doze (n=27); a fost de asemenea administrat ca doză de rapel la aceleași grupuri de sugari/copii mici cu vârstă cuprinsă între 11 și 18 luni (n=229).

Datele imunologice după administrarea schemelor de imunizare primară și după doza de rapel nu au evidențiat vreo interferență semnificativă clinic cu vaccinul dTpa administrat la mame în ceea ce privește răspunsurile imune ale sugarilor și copiilor mici la antigenele de difterie, tetanos, hepatita B, virus poliomelic inactivat, Haemophilus influenzae tip b sau la antigenele pneumococice.

La sugarii și copiii ale căror mame au fost vaccinare cu dTpa în perioada sarcinii au fost observate titruri mai scăzute de anticorpi împotriva antigenelor de pertussis după administrarea schemei de vaccinare primară (PT, FHA și PRN) și după administrarea dozei de rapel (PT, FHA). Creșterile concentrațiilor de anticorpi anti-pertussis la 1 lună după administrarea dozei de rapel față de perioada anterioară administrării dozei s-au situat în același interval pentru sugarii și copiii mici ale căror mame au fost vaccinate cu dTpa sau cu placebo, ceea ce demonstrează eficacitatea vaccinului în inducerea răspunsului imun protector. În absența unei protecții serologice corelate pentru infecția cu pertussis, semnificația clinică a acestor observații nu este încă elucidată pe deplin. Cu toate acestea, datele epidemiologice actuale asupra infecției cu pertussis după implementarea schemei de imunizare maternă cu dTpa nu sugerează că această interferență imunologică ar fi semnificativă clinic.

Imunogenitatea la sugarii născuți prematur

Imunogenitatea Infanrix Hexa a fost evaluată în trei studii la aproximativ 300 nou-născuți prematur (născuți după o perioadă de sarcină de 24 până la 36 săptămâni) cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu trei doze la 2, 4 și 6 luni de viață. Imunogenitatea dozelor de rapel administrate la 18 luni și la 24 luni de viață a fost evaluată la aproximativ 200 nou-născuți prematur.



La o lună după vaccinarea primară, cel puțin 98,7% dintre subiecți au fost seroprotejați împotriva difteriei, tetanosului și poliovirusului de tip 1 și 2; cel puțin 90,9% au avut titruri de anticorpi seroprotectori împotriva hepatitei B, PRP și poliovirusului de tip 3 și toți subiecții au fost seropozitivi pentru anticorpi împotriva HAF și PRN, în timp ce 94,9% au fost seropozitivi pentru anticorpii anti-PT.

La o lună după doza de rapel, cel puțin 98,4% dintre subiecți au avut titruri de anticorpi seroprotectori sau seropozitivi împotriva fiecărui dintre antigeni, cu excepția PT (pentru care s-a obținut protecție în cazul a cel puțin 96,8%) și a celui hepatitis B (pentru care s-a obținut protecție în cazul a cel puțin 88,7%). Răspunsul la doza de rapel în ceea ce privește creșterea titrurilor de anticorpi (de 15 până la 235 de ori), indică faptul că la sugarii prematuri a fost obținut răspuns imunologic adecvat pentru toate antigenele din compoziția Infanrix hexa.

Într-un studiu de urmărire realizat la 74 copii, la aproximativ 2,5 până la 3 ani de la administrarea dozei de rapel, 85,3% dintre copii erau încă protejați împotriva hepatitei B și cel puțin 95,7% erau protejați împotriva celor trei tipuri de poliovirus și a PRP.

Experiența post-punere pe piață

Rezultatele provenite în urma monitorizării pe termen lung în Suedia, au demonstrat că vaccinurile pertussis acelulare sunt eficace la sugari când sunt administrate conform schemei de vaccinare primară în lunile 3 și 5, cu o vaccinare de rapel administrată la vîrstă de aproximativ 12 luni. Cu toate acestea, datele indică faptul că protecția față de tusea convulsivă poate diminua la vîrstă de 7-8 ani dacă se urmează această schemă de vaccinare la 3-5-12 luni. Aceasta sugerează că administrarea unei a două doze de rapel de vaccin pertussis este justificată la copiii cu vîrstă de 5-7 ani care au fost anterior vaccinați conform acestei scheme de vaccinare.

Eficacitatea componentei Hib din Infanrix hexa a fost investigată într-un studiu lărgit de supraveghere după punerea pe piață, realizat în Germania. Pentru o perioadă de urmărire de șapte ani, eficacitatea componentei Hib din două vaccinuri hexavalente, dintre care unul a fost Infanrix Hexa, a fost de 89,6% pentru schema de vaccinare primară completă și de 100% pentru schema de vaccinare primară completă plus doza de rapel (indiferent de vaccinul Hib utilizat pentru vaccinarea primară).

Rezultatele supravegherii naționale de rutină aflată în desfășurare în Italia demonstrează eficacitatea Infanrix hexa în controlul bolilor produse de componenta Hib la sugari când vaccinul este administrat conform schemei de vaccinare primară în lunile 3 și 5, cu o vaccinare de rapel administrată la vîrstă de aproximativ 11 luni. Pentru o perioadă de urmărire de șase ani începând din 2006, unde Infanrix hexa a fost principalul vaccin utilizat cu componentă Hib, cu o acoperire de vaccinare de peste 95%, bolile invazive produse de componenta Hib au fost în continuare bine controlate, cu patru cazuri confirmate de boli produse de componenta Hib la copii italieni cu vîrstă mai mică de 5 ani prin supraveghere pasivă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară la vaccinuri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității specifice, toxicitatea după doze repetitive și compatibilității excipientilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipientilor

Pulbere Hib

Lactoză anhidră

Suspensie DTPa-VHB-VPI

Clorură de sodiu (NaCl)

Mediu 199 conținând în principal aminoacizi, săruri minerale, vitamine

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

După reconstituire: se recomandă utilizarea imediată. Totuși, s-a demonstrat că după reconstituire vaccinul rămâne stabil timp de 8 ore dacă este depozitat la 21 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Datele de stabilitate indică stabilitatea componentelor vaccinului la temperaturi de până la 25 °C pentru 72 ore. La sfârșitul acestei perioade, Infanrix hexa trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date sunt destinate pentru a ghida profesioniștii din domeniul sănătății doar în cazul unei variații temporare de temperatură.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.



6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon (sticlă tip I) prevăzut cu un dop (cauciuc butilic).

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I), prevăzută cu capac protector (cauciuc butilic).

Ambalaje de 1 doză, conținând 1 flacon, 1 seringă preumplută și două ace.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În timpul păstrării, poate fi observat un lichid limpede și un depozit alb în seringă preumplută care conține suspensia DTPa-VHB-VPI. Aceasta este o constatare normală.

Seringile preumplute trebuie bine agitate pentru a se obține o suspensie omogenă tulbure, albă.

Vaccinul este reconstituit prin adăugarea întregului conținut al seringii preumplate în flaconul conținând pulberea. Amestecul trebuie agitat bine înainte de administrare, până când pulberea este complet dizolvată.

Vaccinul reconstituit se prezintă ca o suspensie ușor mai tulbure față de componenta lichidă separată. Aceasta este o constatare normală.

Vaccinul sub formă de suspensie trebuie inspectat vizual, înainte și după reconstituire, pentru a se depista prezența eventualelor particule străine și/sau a unui aspect macroscopic anormal. În eventualitatea constatării oricăreia dintre aceste situații, vaccinul nu trebuie administrat.

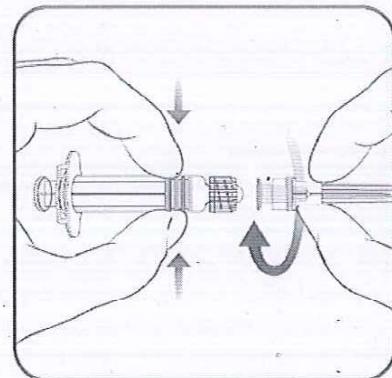
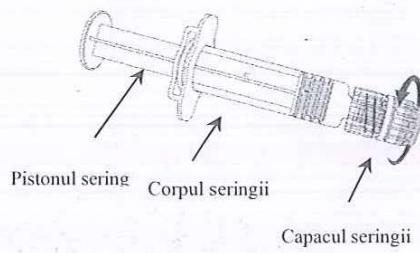
Seringa preumplută poate fi furnizată fie cu un capac prevăzut cu tratament cu acoperire ceramică (CCT), fie cu un capac din plastic rigid (PRTC) cu adaptor luер-lock.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului prezentat în seringă preumplută cu adaptor luер-lock (PRTC)

Acul



Seringa



1. Înținând corful seringii într-o mâna (a se evita priza la nivelul pistonului seringii), se deșurubează capacul seringii, prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.
2. Pentru a ataşa acul la seringă, se roteşte acul pe seringă, în sensul acelor de ceasornic, până când se percepce blocarea (vezi figura de mai sus).
3. Se îndepărtează teaca protectoare a acului, care, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.
4. A se reconstituie vaccinul conform instrucțiunilor de mai sus.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26.12.2018

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

26.12.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>.

Suplimentar, despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de e-mail: oax70065@gsk.com.

Réclamațiile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de e-mail reclamatie@tetis.md sau la numărul de telefon +373 22 40 64 08.

