

HEXAXIM®

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

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

HEXAXIM®

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

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável.

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

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

USO PEDIÁTRICO DE 6 SEMANAS A 24 MESES DE IDADE.

Composição:

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

- Toxoide diftérico ≥ 20UI¹
- Toxoide tetânico ≥ 40UI¹
- Antígenos de *Bordetella pertussis*
 - Toxoide pertussis 25 microgramas
 - Hemaglutinina filamentososa 25 microgramas
- Poliovírus (inativados)²
 - Tipo 1 (Mahoney) 40 Unidades de antígeno D³
 - Tipo 2 (MEF-1) 8 Unidades de antígeno D³
 - Tipo 3 (Saukett) 32 Unidades de antígenos D³
- Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato) 12 microgramas conjugado com proteína tetânica 22-36 microgramas
- Antígeno de superfície da hepatite B 10 microgramas⁴

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

¹ Limite de confiança inferior (p=0,95) de atividade determinada de acordo com os ensaios descritos na Farmacopéia Européia.

² Produzidos em células Vero.

³ Ou quantidade de equivalente antigênico determinado por um método adequado.

⁴ Produzido em cultura de células de *Hansenula polymorpha* por tecnologia de DNA recombinante.

Outros componentes:

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

HEXAXIM® é indicada para vacinação primária e de reforço em lactentes e crianças de 6 semanas a 24 meses de idade contra difteria, tétano, pertussis (coqueluche), hepatite B, poliomielite e infecções invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (tais como meningite, septicemia, celulite, artrite, epiglote, pneumopatia, osteomielite).

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

* aceito como correlato ou suplente de proteção.

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

Títulos de anticorpos \geq taxas soroproteção/soroconversão		Vacinação de reforço durante o segundo ano de vida após vacinação primária de três doses	
		6-10-14 semanas	2-4-6 Meses
		%	%
Anti-difteria ($\geq 0,01$ UI/mL)		100,0	97,2
Anti-tetano ($\geq 0,01$ UI/mL)		100,0	100,0
Anti-PT (≥ 4 vezes)		94,8	91,8
Anti-FHA (≥ 4 vezes)		91,2	86,7
Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL)	Com vacinação contra hepatite B ao nascer	100,0	/
	Sem vacinação contra hepatite B ao nascer	98,5	99,4
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))		100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0\mu$ g/mL)		98,5	98,3

* aceito como correlato ou suplente de proteção.

A eficácia dos antígenos pertussis acelulares contidos em **HEXAXIM®** contra o tipo mais severo de coqueluche de acordo com a definição da OMS (≥ 21 dias de tosse paroxística) está documentada em um estudo duplo cego randomizado com crianças que receberam uma série primária de 3 doses em um país de alta endemia (Senegal).

A capacidade dos antígenos pertussis acelulares contidos em **HEXAXIM®** em reduzir e controlar a incidência de pertussis por um longo período foi acompanhada e demonstrada pela vigilância por 10 anos da doença coqueluche na Suécia com utilização da vacina pentavalente.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Uma vez que cada dose pode conter indetectáveis traços de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, deve haver cautela ao administrar a vacina em pacientes com qualquer hipersensibilidade a estas substâncias.
- Esta vacina não protege contra hepatites causadas por outros agentes como a hepatite A, hepatite C e hepatite E ou por outros patógenos que afetam o fígado. Também não protege contra doenças infecciosas causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* ou contra meningite de outras origens.
- Uma vez que o período de incubação da hepatite B é muito longo, é possível que já esteja ocorrendo uma infecção não reconhecida por hepatite B no momento da vacinação. Neste caso, a vacina pode não prevenir uma infecção por hepatite B.
- A imunogenicidade da vacina pode ser reduzida por tratamentos imunossupressores ou imunodeficiência. É recomendável postergar a vacinação até o final do tratamento ou doença. Entretanto, a vacinação é recomendada em caso de pacientes com imunodeficiência crônica, como infecção por HIV, mesmo que a resposta de anticorpos seja limitada.
- Em pacientes com insuficiência renal crônica, é observada uma resposta deficiente à hepatite B e a administração de doses adicionais de vacina hepatite B (recombinante) deve ser considerada de acordo com o nível de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBsAg).
- Se após o recebimento de uma vacina contendo toxoide tetânico ocorreu Síndrome de Guillain-Barré ou neurite braquial, a decisão de aplicar outra vacina contendo toxoide tetânico deve ser baseada em uma cuidadosa consideração entre os potenciais benefícios e possíveis riscos, como por exemplo, se a vacinação primária foi ou não concluída. A vacinação é normalmente justificável para crianças cujo esquema de vacinação está incompleto (isto é, apenas algumas das três doses foram administradas).
- O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72 horas após a vacinação devem ser considerados quando administrando a série de imunização primária a crianças muito prematuras (nascidas com ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente a aqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória. Uma vez que o benefício da vacinação é alto neste grupo de crianças, ela não deve ser interrompida ou postergada.
- Alguns casos de esclerose múltipla foram reportados após a administração de vacina hepatite B.
- Geralmente, a vacinação deve ser postergada em caso de febre moderada ou severa e/ou doença aguda e/ou infecção. Febres baixas não constituem uma contraindicação.

- Histórico de convulsões febris, convulsões e Síndrome de Morte Súbita Infantil na família não constituem contraindicação ao uso desta vacina. Crianças com histórico de convulsões febris devem ser acompanhadas de perto, uma vez que eventos adversos podem ocorrer entre 2 e 3 dias após a vacinação.
- Antes da aplicação de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para prevenir uma reação alérgica ou qualquer outra reação. Como para todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados devem estar prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático após a administração da vacina.
- Como qualquer vacina injetável, esta vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer desordem sanguínea, pois pode ocorrer sangramento após uma aplicação intramuscular nestes pacientes.

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

- Temperatura de $\geq 40^{\circ}\text{C}$ em até 48 horas sem outra causa identificável;
- Colapso ou estado tipo choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) em até 48 horas da vacinação;
- Choro persistente e inconsolável com duração ≥ 3 horas, ocorrido em até 48 horas da vacinação;
- Convulsão com ou sem febre, ocorrendo em até 3 dias da vacinação.

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

Uso em lactentes prematuros:

Não existem dados clínicos disponíveis para lactentes prematuros. Porém, poderá ser observada uma resposta imunológica inferior e o nível de proteção clínica é desconhecido.

Uso na gravidez e lactação:

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

HEXAXIM® não deve ser misturada com outras vacinas ou qualquer outro medicamento de uso parenteral. Locais distintos de injeção devem ser utilizados para o caso de administração concomitante. Exceto em caso de imunoterapia supressiva, nenhuma interação clínica significativa com outros tratamentos ou produtos biológicos foram relatados.

Interferência em testes laboratoriais:

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade de **HEXAXIM®** é de 36 meses. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicada no cartucho.

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

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

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

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Vacinação primária:

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

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

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

Vacinação de reforço:

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

Na ausência de vacinação contra a hepatite B no nascimento, é necessário dar uma dose de reforço da vacina hepatite B. **HEXAXIM®** pode ser considerada para o reforço.

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

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

Modo de usar

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

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

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

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

Muito comum:	≥1/10 (≥10%)
Comum:	≥1/100 a <1/10 (≥1% e <10%)
Incomum:	≥1/1.000 a < 1/100 (≥0,1% e <1%)
Raro:	≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% e <0,1%)
Muito raro:	<1/10.000 (<0,01%)
Não conhecido:	Não pode ser estimado com os dados disponíveis

- Dados de estudos clínicos:

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

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Eventos Adversos
Desordens do Sistema Imunológico	Incomum	Reação de hipersensibilidade
Desordens do Metabolismo e Nutricional	Muito comum	Anorexia
	Muito comum	Choro, sonolência
Desordens do Sistema Nervoso	Comum	Choro anormal (choro prolongado)
	Muito raro	Reações hipotônicas ou episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH)
	Muito comum	Vômito
Desordens Gastrointestinais	Comum	Diarréia
	Raro	<i>Rash</i>
Desordens de Pele e Tecido Subcutâneo	Muito comum	Dor no local de injeção, eritema no local de injeção, edema no local de injeção, irritabilidade, piroxia (temperatura corporal ≥38,0°C)
	Comum	Endurecimento no local de injeção
	Incomum	Nódulo no local de injeção, piroxia (temperatura corporal ≥39,6°C)
	Raro	Edema extenso do membro*

* *Edema extenso do membro. Reações no local de injeção (>50mm), incluindo edema extenso do membro de aplicação além de uma ou duas juntas, foram relatados em crianças. Estas reações começam entre 24-72 horas*

após a vacinação, podem estar associadas a eritema, calor, sensibilidade ou dor no local de injeção e se resolvem espontaneamente entre 3-5 dias. O risco parece ser dependente do número de doses anteriores de vacinas contendo pertussis acelular, com um risco maior após a 4ª e 5ª doses.

- Dados pós-comercialização:

Desordens do Sistema Imune

Muito raro:

- Reações anafiláticas

Desordens do Sistema Nervoso

Muito raro:

- Convulsões, com ou sem febre

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

- Potenciais eventos adversos:

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

Desordens do Sistema Imunológico

- Reação anafilática.

Desordens do Sistema Nervoso

- Neurite braquial e Síndrome de Guillain-Barré foram relatados após administração de vacinas contendo toxoide tetânico.

- Neuropatia periférica (polirradiculoneurite, paralisia facial), neurite ótica, desmielinização do sistema nervoso central (esclerose múltipla) foram relatados após a administração de uma vacina contendo antígeno de hepatite B.

- Encefalopatia/encefalite.

Desordens Respiratórias, Torácicas e Mediastínicas

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

Desordens Gerais e Condições do Local de Aplicação

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

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2017	Gerado no momento do peticionamento	10463 – MEDICAMENTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2013	0218634/13-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto - 1529 - ANVISA	29/08/2016	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 1 AGU SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU