FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

HEXACIMA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vacuna antipertussis acelular, con toxoides diftérico y tetánico, antipoliomielítica inactivada, antihepatitis B recombinante y conjugado *Haemophilus influenzae* tipo b (DTaP-IPV-HB-HiB) adsorbida.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FÓRMULA:

Una dosis de 0.5 mL contiene:

Toxoide diftérico[10]	no menos de 20 UI (30 Lf)[1, 2]
Toxoide tetánico[10]	no menos de 40 UI (10 Lf)[1, 2, 3]
Toxoide pertussis[4, 10]	25.000 mcg
Hemaglutinina filamentosa[4, 10]	25.000 mcg
Poliovirus tipo 1 inactivado (Mahoney)[5, 10]	40 UD[6]
Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF1)[5, 10]	8 UD[6]
Poliovirus tipo 3 inactivado (Saukett)[5, 10]	32 UD[6]
Antígeno de superficie del virus de Hepatitis B[7, 9]	10 mcg
Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b[8, 10]	12 mcg
Conjugado a la proteína tetánica	22-36 mcg
Vehículo cbp.	0.5 mL

[1] Unidades Internacionales
[2] Como límite inferior de confianza (p= 0.95)
[3] O la actividad equivalente determinada por una evaluación de inmunogenicidad.
[4] Antígenos de *Bordetella pertussis*
[5] Producido en células VERO.
[6] Unidades de antígeno D o cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado.
[7] Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología ADN recombinante.
[8] Polirribosil-ribitol-fosfato
[9] Hecho en Argentina
[10] Hecho en Francia

4. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión Inyectable.
Hexacima es una suspensión turbia blanquecina

FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hexacima® está indicada para la primovacunación y la vacunación de refuerzo en lactantes y niños mayores de 6 semanas de edad contra difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales.

5.2 POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

- *Vacunación primaria:*

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en tres dosis (con intervalos de al menos cuatro semanas) de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS (a las 6, 10, 14 semanas de edad) pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, Hexacima® se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las seis semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra hepatitis B.

Cuando se administra una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, se puede utilizar un esquema de vacunación primaria secuencial para lactantes (hexavalente/pentavalente/hexavalente) con Hexacima® y una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

- *Vacunación de Refuerzo:*

Después de una vacunación primaria de dos dosis con Hexacima® debe administrarse una dosis de refuerzo. Después de una vacunación primaria de tres dosis con Hexacima®, debe administrarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo se deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y según las recomendaciones oficiales. Debe administrarse al menos, una dosis de la vacuna contra Hib.

Además:

En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna contra la hepatitis B. Hexacima® puede utilizarse como dosis de refuerzo.

Después de las tres dosis del esquema de vacunación del PAI de la OMS con Hexaxima® (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, debe administrarse una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Debería administrarse al menos, una dosis de refuerzo de la vacuna contra poliomielitis. Hexacima® puede utilizarse como dosis de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B en el nacimiento, Hexacima® o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de refuerzo después de tres dosis de vacunación primaria.

Hexacima® puede utilizarse como dosis de refuerzo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente contra hepatitis B.

- *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexacima® en niños menores de 6 semanas de edad. No se dispone de datos.

No se dispone de datos en niños mayores

Vía de administración
La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son preferentemente el área anterolateral superior del muslo en lactantes y en el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad).

5.3 CONTRAINDICACIONES

Antecedente de reacción anafiláctica después de la administración previa de Hexacima®.

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes contenidos en la fórmula, o a residuos en cantidades de trazas (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomicina y polimixina B) o a la vacuna contra tos ferina o tras la administración previa de una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexacima® está contraindicada si el individuo ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, dentro de los 7 días posteriores a una vacunación previa con una vacuna que contenga el componente pertúsico (vacuna contra tos ferina de células enteras o acelulares).

En estas circunstancias la vacunación contra tos ferina debe suspenderse y la serie de vacunación debe continuarse con vacunas contra difteria, tétanos, hepatitis B, poliomielitis y Hib.

No deberían administrarse vacunas contra tos ferina con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento, contra la afección, la enfermedad se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo

No debe administrarse en menores de 6 semanas y mayores de 2 años.

5.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hexacima® no prevendrá la enfermedad causada por patógenos distintos a *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar que prevenga la hepatitis D por inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre si no hay infección por hepatitis B.

Hexacima® no protegerá contra una infección de hepatitis provocada por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos del hígado.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección no identificada de hepatitis B esté presente en el momento de la vacunación. En dichos casos, es posible que la vacuna no evite la infección por hepatitis B.

Hexacima® no protege contra las enfermedades infecciosas causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra las meningitis de otros orígenes.

<u>Antes de la vacunación</u>

La inmunización debe posponerse en individuos que padezcan enfermedad o infección febril aguda moderada a severa. La presencia de una infección leve y/o fiebre de bajo grado no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la historia clínica del individuo (en particular las vacunaciones previas y los posibles eventos adversos). Se debe evaluar cuidadosamente la administración de la vacuna Hexacima® en individuos que tengan antecedentes de reacciones graves o severas en las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenga componentes similares.

Antes de la inyección de cualquier producto biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo. Como con todas las vacunas inyectables, deberá estar fácilmente disponible el tratamiento y la supervisión médica adecuados para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se conoce que alguno de los siguientes eventos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna que contenga el componente pertúsico, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacuna que contengan este componente:

- Fiebre ≥ 40º C en las siguientes 48 horas, no atribuible a otra causa identificable;
- Síncope o estado que recuerde una situación de “choque” (episodio de hipotonía – hiporrespuesta) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto incoercible, persistente ≥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.

Puede haber algunas circunstancias, tales como una alta incidencia de tos ferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

Un antecedente de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituye una contraindicación para el uso de Hexacima®. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los individuos que presenten un antecedente de convulsiones febriles ya que estos eventos adversos pueden ocurrir en los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial después de recibir una vacuna previa que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios potenciales y los posibles riesgos, como por ejemplo, si se ha completado el calendario primario de inmunización. Normalmente la vacunación está justificada en individuos que no hayan completado la serie de vacunación primaria (es decir que han recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o una inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con una inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, incluso aunque la respuesta de anticuerpos pueda ser limitada.

Poblaciones Especiales

No hay datos disponibles para lactantes prematuros. Sin embargo, podría observarse una respuesta inmune menor y se desconoce el nivel de protección clínica.

Las respuestas inmunitarias a la vacuna no se han estudiado en el contexto del polimorfismo genético.

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta afectada contra la hepatitis B y se debe considerar la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B según el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de empleo

En los lugares de la inyección, se observaron cambios inflamatorios histológicos crónicos, que se espera que presenten una recuperación lenta.

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como con todas las vacunas inyectables, la vacuna debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquéllos con un antecedente de inmadurez respiratoria, debe evaluarse tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe ni impedir ni retrasar.

5.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los datos relativos a la administración concomitante de Hexacima® con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos no han demostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos relativos a la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexacima® con vacunas combinadas contra sarampión, parotiditis y rubéola no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos. Es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en las respuestas de anticuerpos de Hexacima® y una vacuna contra varicela por lo tanto no se deben administrar al mismo tiempo.

Los datos relativos a la administración concomitante de vacunas contra el rotavirus no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos relativos a la administración concomitante de Hexacima® con una vacuna conjugada contra el meningococo C o con una vacuna conjugada contra el meningococo de grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Hexacima® no debe mezclarse con otras vacunas u otros medicamentos administrados por vía parenteral.

En caso de administración concomitante con otras vacunas, se deben administrar en lugares de inyección separados

No se han notificado interacciones clínicamente significativas con otros tratamientos o productos biológicos excepto en el caso de terapia inmunosupresiva (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

5.6 Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental

No se han informado casos de sobredosis.

5.7 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

No aplica. Esta vacuna NO está indicada para la administración a mujeres en edad fértil

5.8 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

N/A

5.9 Reacciones secundarias y adversas

a- Resumen del perfil de seguridad

FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

En estudios clínicos en individuos que recibieron Hexacima®, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.
Se ha observado una reactogenicidad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

La seguridad de Hexacima® en niños mayores de 24 meses de edad, no ha sido estudiada en ensayos clínicos.

b- Lista tabulada de reacciones adversas
Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100)
Raras (≥1/10,000 a <1/1,000)
Muy raras (<1/10,000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Eventos adversos en los estudios clínicos notificados durante el uso comercial

Sistema de clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Fiebre (temperatura corporal ≥38.0°C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Fiebre (temperatura corporal ≥39.6°C)
	Raras	Hinchazón extensa de un miembro†

*Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontaneas

†Ver sección c

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Edema extenso de un miembro: se han informado en niños reacciones extensas en el lugar de inyección (>50 mm), incluyendo edema extenso de la extremidad que se extiende desde el lugar de inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las 24-72 horas posteriores a la vacunación y pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad y dolor en el lugar de inyección y remiten espontáneamente en el plazo de 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas que contengan tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras las dosis 4ª y 5ª.

d- Reacciones adversas potenciales
Es decir, reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Hexacima® pero no directamente con Hexacima®.

Trastornos del sistema nervioso
-Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.
-Se ha notificado después de la vacunación con vacunas que contengan el antígeno de la hepatitis B neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple)
-Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan *Haemophilus influenzae* tipo b. Si esta reacción se presenta, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto grave. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes

6. Propiedades farmacológicas

6.1 Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y virales, código ATC: J07CA09.

La inmunogenicidad de Hexacima® en niños mayores de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.
Los resultados obtenidos para cada uno de los componentes se resumen en las siguientes tablas:

FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

Tabla 2: Tasas* de seroprotección/seroconversión un mes después de la vacunación primaria con 2 o 3 dosis de Hexacima®

Umbral de anticuerpos		Dos dosis	Tres dosis		
		3-5 meses	6-10-14 semanas	2-3-4 meses	2-4-6 meses
		N=249**	N=123 a 220†	N=322††	N=934 a 1270‡
		%	%	%	%
Antidifteria (≥ 0,01 UI/mL)		99.6	97.6	99.7	97.1
Antitétanos (≥ 0,01 UI/mL)		100.0	100.0	100.0	100.0
Anti-TP					
(Seroconversión ‡‡)		93.4	93.6	88.3	96.0
(Respuesta vacunal §)		98.4	100.0	99.4	99.7
Anti-FHA					
(Seroconversión ‡‡)		92.5	93.1	90.6	97.0
(Respuesta vacunal §)		99.6	100.0	99.7	99.9
Anti-HBs (≥10 mUI/mL)	Con vacunación contra la hepatitis B al nacimiento	/	99.0	/	99.7
	Sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento	97.2	95.7	96.8	98.8
Anti-Polio tipo 1 (≥8 (1/ dilución))		90.8	100.0	99.4	99.9
Anti-Polio tipo 2 (≥8 (1/ dilución))		95.0	98.5	100.0	100.0
Anti-Polio tipo 3 (≥8 (1/ dilución))		96.7	100.0	99.7	99.9
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71.5	95.4	96.2	98.0

* Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes) N=Número de individuos analizados (conjunto por protocolo)

**3, 5 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

† 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (República de Sudáfrica)

†† 2, 3, 4 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Argentina, México, Perú) y con vacunación contra la hepatitis B al

nacimiento (Costa Rica y Colombia)

‡‡ Seroconversión: incremento de al menos 4 veces en comparación con el nivel previo a la vacunación (antes de la primera dosis)

§ Respuesta vacunal: Si la concentración de anticuerpos antes de la vacunación es <8 UE/mL, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser ≥8 UE/mL. De lo contrario, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser ≥ al nivel previo a la inmunización.

Tabla 3: Tasas* de seroprotección/seroconversión un mes después de la vacunación de refuerzo con Hexacima®

Umbral de anticuerpos		Vacunación de refuerzo a los 11-12 meses de edad después de un ciclo de vacunación primaria de dos dosis	Vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida después de un ciclo de vacunación primaria de tres dosis		
		3-5 meses	6-10-14 semanas	2-3-4 meses	2-4-6 meses
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 a 396‡
		%	%	%	%
Antidifteria (≥ 0,1 UI/mL)		100.0	100.0	100.0	97.2
Antitétanos (≥ 0,1 UI/ml)		100.0	100.0	100.0	100.0
Anti-TP (Seroconversión ‡‡) (Respuesta vacunal §)		 94.3 98.0	 94.4 100.0	 86.0 98.8	 96.2 100.0
Anti-FHA (Seroconversión ‡‡) (Respuesta vacunal §)		 97.6 100.0	 99.4 100.0	 94.3 100.0	 98.4 100.0
Anti-HBs (≥10 mUI/ml)	Con vacunación contra la hepatitis B al nacer	/	100.0	/	99.7

	Sin vacunación contra la hepatitis B al nacer	96.4	98.5	98.9	99.4
Anti-Polio tipo 1 (≥8 (1/ dilución))		100.0	100.0	98.9	100.0
Anti-Polio tipo 2 (≥8 (1/ dilución))		100.0	100.0	100.0	100.0
Anti-Polio tipo 3 (≥8 (1/ dilución))		99.6	100.0	100.0	100.0
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/mL)		93.5	98.5	98.9	98.3

* Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes) N=Número de individuos analizados (conjunto por protocolo)

** 3, 5 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

† 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Republica de Sudáfrica)

†† 2, 3, 4 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (México) y con vacunación contra la hepatitis B al nacimiento (Costa Rica y Colombia)

‡‡ Seroconversión: incremento de al menos 4 veces en comparación con el nivel previo a la vacunación (antes de la primera dosis)

§ Respuesta vacunal: Si la concentración de anticuerpos antes de la vacunación (antes de la primera dosis) es <8 UE/mL, entonces la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de refuerzo debe ser ≥8 UE/mL. De lo contrario, la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de refuerza debe ser ≥ que el nivel preinmunización (antes de la primera dosis).

Respuesta inmunitaria a Hib y a los antígenos pertúsicos después de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad.

Se evaluaron las respuestas inmunes a Hib (PRP) y antígenos de pertussis (PT y FHA) en un subconjunto de sujetos que recibieron 2 dosis de Hexacima® (N=148) a los 2 y 4 meses de edad. Las respuestas inmunes a los antígenos PRP, TP y FHA un mes después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad fueron similares a los observados un mes después de recibir la primovacunación de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad: se observaron títulos anti-PRP ≥ 0.15 g/mL en el 73.0% de los individuos, respuesta vacunal anti-TP en el 97.9% de los individuos y anti-FHA en el 98.6% de los individuos.

Persistencia de la respuesta inmunitaria

Los estudios de persistencia a largo plazo de los anticuerpos inducidos por la vacuna después de varias series primarias para lactantes/niños pequeños, y después de la vacuna contra la hepatitis B administrada o no al nacer, han mostrado que los niveles se mantienen por encima de los niveles protectores reconocidos o de los umbrales de anticuerpos establecidos para los antígenos vacunales (vea la Tabla 4).

Además, se ha demostrado que la inmunidad contra el componente de la hepatitis B de la vacuna persiste hasta los 9 años de edad después de recibir una serie primaria que consiste en una dosis de la vacuna contra la hepatitis B administrada al nacer, seguida por una serie de 3 dosis para lactantes a los 2, 4 y 6 meses de edad sin refuerzo en niños pequeños, donde el 49,3 % de los vacunados presentó anticuerpos ≥ 10 mUI/mL con una concentración geométrica media de 13,3 (IC del 95 %: 8,82 – 20,0) mUI/mL. La memoria inmunitaria contra la hepatitis B se demostró mediante la presencia de una respuesta anamnésica a una vacunación contra la hepatitis B de desafío a la edad de 9 años en un 93% de los vacunados, con el desarrollo de una concentración geométrica media de 3692 (IC del 95 %: 1886 - 7225) mUI/mL después de la vacunación.

FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

Tabla 4: Tasas de seroprotección a la edad de 4.5 años después de la vacunación con Hexacima®

Umbrales de anticuerpos	Vacunación primaria a las 6-10-14 semanas y vacunación de refuerzo a los 15-18 meses		Vacunación primaria a los 2-4-6 meses y vacunación de refuerzo a los 12-24 meses
	Sin vacunación contra la hepatitis B al nacer	Con vacunación contra la hepatitis B al nacer	Con vacunación contra la hepatitis B al nacer
	N = 173[b]	N = 103[b]	N = 220[c]
	%	%	%
Antidifteria (≥ 0,01 UI/mL)	98.2	97	100
(≥ 0,1 UI/mL)	75.3	64.4	57.2
Antitétanos (≥ 0,01 UI/mL)	100	100	100
(≥ 0,1 UI/mL)	89.5	82.8	80.8
L26, anti-PT[e] (≥ 8 UE/mL)	42.5	23.7	22.2
Anti-FHA[e] (≥ 8 UE/mL)	93.8	89.0	85.6
Anti-HBsAg (≥ 10 mUI/mL)	73.3	96.1	92.3
Antipoliomielitis tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	NA[d]	NA[d]	99.5
Antipoliomielitis tipo 2	NA[d]	NA[d]	100
(≥ 8 (1/dilución))			
Antipoliomielitis tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	NA[d]	NA[d]	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/mL)	98.8	100	100

N = número de individuos analizados (conjunto por protocolo)
a: Generalmente aceptado como marcador subrogado (PT, FHA) o correlatos de protección (otros componentes)

b: 6, 10 y 14 semanas con y sin vacunación contra hepatitis B al nacer (República de Sudáfrica) c:
2, 4 y 6 meses con vacunación contra hepatitis B al nacer (Colombia)
d: Debido a los días nacionales de vacunación con OPV en el país, no se han analizado los resultados de la poliomielitis
e: 8 UE/mL corresponden a 4 veces el LLOQ (límite inferior de cuantificación en el inmunoensayo enzimático [ELISA]).
El valor LLOQ para los anticuerpos anti-PT y anti-FHA es de 2 UE/mL.

Eficacia y efectividad en la protección contra la tos ferina (pertusiss)

La eficacia de los antígenos pertúsicos acelulares (aP) contenidos en la vacuna Hexacima® contra tos ferina típica, definida por la OMS como la más grave (≥21 días de tos paroxística) se ha documentado en un estudio de asignación aleatoria, doble ciego en niños con una serie primaria de tres dosis utilizando una vacuna DTaP en un país altamente endémico (Senegal). En este estudio se observó la necesidad de aplicar un refuerzo a los niños.

La inmunidad a largo plazo de los antígenos pertúsicos acelulares (aP) que contiene Hexacima® ha demostrado que reduce la incidencia de tos ferina y se controla la enfermedad pertúsica en base a los resultados de un estudio nacional sobre vigilancia de tos ferina en Suecia, de 10 años de duración con la vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib utilizando un esquema de vacunación de 3, 5, 12 meses. Los resultados del seguimiento a largo plazo demostraron una reducción drástica de la incidencia de tos ferina después de la segunda dosis, independientemente de la vacuna utilizada.

Efectividad en la protección contra la enfermedad invasiva por Hib

Se ha demostrado la efectividad contra la enfermedad invasiva por Hib de las vacunas combinadas DTaP y Hib (pentavalentes y hexavalentes incluidas las vacunas que contienen antígenos contra Hib provenientes de Hexacima®) mediante un extenso estudio de vigilancia de la enfermedad posterior a la comercialización (periodo de seguimiento de más de 5 años) en Alemania. La efectividad de la vacuna fue de 96.7 % para las primovacunaciones completas y de 98.5% para las dosis de refuerzo (independientemente de la serie primaria de vacunación).

6.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos.

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Esta vacuna NO está destinada para administración a mujeres en edad fértil.

7. Datos farmacéuticos

7.1 Lista de aditivos

N/A

7.2 Incompatibilidades

N/A

7.3 Plazo de caducidad

36 meses debiendo de expresar el año con número y el mes con letra.

7.4 Condiciones de conservación y almacenaje

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Consérvese en la caja bien cerrada.
Protéjase de la luz.
Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25°C durante 72 horas. Al final de este periodo, Hexacima® se debe utilizar o desechar. Estos datos pretenden orientar a los profesionales de la salud únicamente su hubiera alguna excursión temporal de la temperatura.

7.5 Presentaciones

Caja de cartón con 1, 10, 20 o 50 frascos ámpula con 1 dosis de 0.5 mL cada uno.
Caja de cartón con 1, 10, 20 o 50 jeringas prellenadas con 1 dosis de 0.5 mL cada una. Todas las presentaciones con instructivo anexo.

7.6 Leyendas de advertencia y precautorias

No se administre por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.
En casos de enfermedad o infección febril aguda moderada a severa, deberá posponerse la vacunación.
No se administre en individuos con hipersensibilidad al glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomicina y polimixina B.
Atención fenilcetonúricos, este producto contiene fenilalanina
Antes de la administración, la vacuna deberá agitarse para obtener una suspensión turbia blanquecina homogénea.
Debe inspeccionarse visualmente la suspensión antes de su administración. En caso de detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico, desechar la vacuna.
Para las jeringas sin aguja acoplada, la aguja debe ajustarse firmemente a la jeringa, girándola un cuarto de vuelta.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la regulación local.
No debe ser utilizada después de su fecha de caducidad. Si no se administra todo el producto, deseche el sobrante. No se administre si el cierre ha sido violado.
No se deje al alcance de los niños.

FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

No se administre en menores de 6 semanas y mayores de 2 años. Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para profesionales de la salud.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

8. **Razón social y domicilio del titular del registro**
Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V.
Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac,
C.P. 52740, Ocoyoacac, México, México.

9. **Razón social y domicilio del fabricante del medicamento**
Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux, Marcy L'Etoile, 69280, Francia.

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville, Val de Reuil, 27100, Francia.

10. **Razón social y domicilio del acondicionador** Frasco ámpula y jeringa prellenada (Envase primario): Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville, Val de Reuil, 27100, Francia.

Jeringa prellenada (Envase primario):
Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux, Marcy L'Etoile, 69280, Francia.

Frasco ámpula y jeringa prellenada (Envase secundario):
Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville, Val de Reuil, 27100, Francia.

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux, Marcy L'Etoile, 69280, Francia.

11. **Razón social y domicilio del distribuidor**
Pharma Frigo, S.A. de C.V.
Calle 5 No. 16, Col. Alce Blanco C.P. 53370 Naucalpan de Juárez, México.

Sanofi Aventis Winthrop, S.A. de C.V.
Acueducto del Alto Lerma No. 2, Local A. Zona Industrial de Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México, México.

FICHA TÉCNICA
HEXACIMA®

12. Número de registro

063M2013 SSA IV

13. Fecha de vigencia

30 de noviembre de 2022

14. Fecha de la última actualización

28 de julio de 2020

14.1 Número de trámite asociado a dicha actualización

193300416X0574