

English

SII Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed)

HEXASIIL

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
HEXASIIL, Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed).
Suspension for injection in vial presentation.
2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each dose of 0.5 ml contains
Diphtheria Toxoid ≥ 30 IU
Tetanus Toxoid ≥ 40 IU
B. pertussis (Whole cell) ≥ 4 IU
HBsAg (rDNA) 15 mcg
Inactivated Polio Vaccine (Salk strains grown on Vero cells)
Type - 1 (Mahoney strain) 40 DU
Type - 2 (MEF-1 strain) 8 DU
Type - 3 (Saukett strain) 32 DU
Hib (PRP) 10 mcg
conjugated to TT (carrier protein) 19 to 33 mcg
Adsorbed on Aluminium Phosphate, Al+++ ≤ 1.25 mg
2-Phenoxyethanol 0.5 %
For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM
Suspension for injection in single dose vial and multi dose vial presentation.
HEXASIIL is a pinkish to yellowish turbid liquid in which the Aluminium Phosphate adjuvant tends to settle down slowly on storage.

4 CLINICAL PARTICULARS
4.1 Therapeutic indications
HEXASIIL is indicated for active immunization of infants, at or above the age of 6 weeks against Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis and invasive diseases caused by Haemophilus influenzae Type b for 3 dose regimen (6, 10 & 14 weeks) for primary vaccination and booster dose at the age of 12-24 months.

4.2 Posology and method of administration
Posology
Primary vaccination:
For active immunization of infants, it is recommended that 3 doses of 0.5 ml to be administered with an interval of at least four weeks between doses starting at six weeks of age.
In countries, where peri-natal transmission of hepatitis B virus (HBV) is common, the first dose of Hepatitis B should be given as soon as possible after birth. In this case, the HEXASIIL can be used to complete the primary series from 6 weeks of age.

Booster vaccination:
A booster dose of DTP, Hib and IPV should be given preferably during the second year of life (≥ 6 months after last primary dose). Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.
Booster dose may be provided to children having received primary vaccination of HEXASIIL or any other DTP containing vaccine and Poliomyelitis Vaccine (OPV and/or IPV).

Method of Administration
HEXASIIL liquid vaccine vial should be shaken before use to homogenize the suspension. HEXASIIL should be administered intramuscularly. The recommended injection sites are generally the antero-lateral aspect of the upper thigh in infants and toddlers. Do not administer by intravascular, intradermal or subcutaneous injection. A sterile syringe and sterile needle must be used for the injection. Any other injection if co-administered with HEXASIIL should be given at a different site.

Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C. Multi-dose vials of HEXASIIL from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunisation session may be used in subsequent immunisation sessions for up to a maximum of 28 days, provided that all of the following conditions are met(as described in the WHO policy statement: Handling of multi dose vaccine vials after opening, WHO/IVB/14.07):
• The vaccine is currently prequalified by WHO;
• The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening the vial, as determined by WHO;
• The expiry date of the vaccine has not passed;
• The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at WHO or manufacturer recommended temperatures; furthermore, the vaccine vial monitor, if one is attached, is visible on the vaccine label and is not past its discard point, and the vaccine has not been damaged by freezing.
The vaccine should be visually inspected for any foreign particulate matter and /or variation of physical aspect prior to administration. In event of either being observed discard the vaccine.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines. Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1. List of excipients.
The vaccination with HEXASIIL is contraindicated if the infant has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine (whole cell or acellular pertussis vaccines).

In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria tetanus, hepatitis B, polio and Hib vaccines.
Uncontrolled neurologic disorder or uncontrolled epilepsy: Pertussis vaccine should not be administered to individuals with these conditions until the treatment regimen has been established, the condition has stabilized and the benefit clearly outweighs the risk.
Generally, vaccination must be postponed in cases of acute moderate or severe febrile illness. The presence of a minor infection and/or low-grade fever does not constitute a contraindication.

4.4 Special warnings and special precautions for use
WARNINGS
As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees. HEXASIIL will not prevent disease caused by pathogens other than Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, hepatitis B virus, poliovirus or Haemophilus influenzae Type b. It does not prevent Hepatitis caused by other agents different from HBV (as virus A, C and E) but it is considered effective in preventing Hepatitis caused by the delta agent. Hib vaccine does not protect against disease due to other types of Haemophilus influenzae nor against meningitis caused by other organisms. Due to the long incubation period of Hepatitis B (up to 6 months or more), cases where prior exposure to Hepatitis B virus has taken place, vaccination may not be effective.
Vaccination should be preceded by a review of medical history (in particular previous vaccinations and possible adverse events). In persons who have a history of serious or severe reaction within 48 hours of a previous injection with a vaccine containing similar components, administration of HEXASIIL must be carefully considered.
If any of the following events occur in temporal relation to receipt of HEXASIIL, the decision to give subsequent doses of vaccine containing the pertussis component should be carefully considered.

• Temperature >40.5°C (105°F) or more within 48 hours of a dose unexplained by another cause. Collapse or shock-like state (hypotonic-hypo responsive episode) within 48 hours.
• Persistent, inconsolable crying lasting 3 hours or more occurring within 48 hours.
• Convulsions with or without fever occurring within three days.
There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.

HEXASIIL should not be given to children with any coagulation disorder, including thrombocytopenia that would contraindicate intramuscular injection unless the potential benefit clearly outweighs the risk of administration. Infants and children with a history of convulsions in first-degree family members (i.e. siblings and parents) when administered DTP containing vaccine have an increased risk for neurologic events and permanent neurologic damage when compared with infants without such history. Infants and children with recognized possible or potential underlying neurologic conditions seem to be at enhanced risk for the appearance of manifestation of the underlying neurologic disorder within two or three days following vaccination.
The administration of HEXASIIL to children with proven or suspected underlying neurologic disorders that are not actively evolving must be decided on an individual basis.

PRECAUTION
As with the use of all vaccines, the vaccinee should remain under observation for not less than 30 minutes for possibility of occurrence of immediate or early allergic reactions. Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

IMMUNE DEFICIENCY
Individuals infected with the human immuno-deficiency virus (HIV), both asymptomatic and symptomatic, should be immunized with combined vaccine according to standard schedules. Immunosuppressed children may not obtain expected immunological response.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Concomitant use with other vaccines: HEXASIIL can be administered concomitantly with a pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, measles, mumps, rubella (MMR) containing vaccines, oral polio vaccine, rotavirus vaccines, a meningococcal conjugate vaccine, as it is unlikely to result in an interference with the immune responses. The HEXASIIL can be given safely and effectively at the same time as BCG, Yellow Fever vaccines and Vitamin A supplementation.

If co-administration with another vaccine is considered, immunisation should be carried out on separate injection sites. HEXASIIL must not be mixed with any other vaccines or other parenterally administered medicinal products. As with other intramuscular injections, use with caution in patients on anticoagulant therapy. Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs and corticosteroids (used in greater than physiologic doses) may reduce the immune response to vaccines. Short-term (<2 weeks) corticosteroid therapy or intra-articular, bursal or tendon injections with corticosteroids should not be immunosuppressive.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
This vaccine is not intended for administration to women of child-bearing age, thus human data on use during pregnancy or lactation are not available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Not relevant.

4.8 Undesirable effects
Overall summary of the safety profile
The safety profile presented below is based on data from pivotal clinical trial (SII-wHEXA/IN-02) conducted in India where HEXASIIL was administered to 110 toddlers and 884 infants. The majority of the reactions observed following vaccination were of mild or moderate severity and were of short duration.
Tabulated summary of adverse reactions
Adverse events are organized by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse events are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000).
The following drug-related adverse reactions were reported in clinical studies.

Table 1 : Summary of adverse reactions reported in clinical studies

System Organ Class	Frequency	Adverse Reactions
Metabolism and nutrition disorders	Very Common	Decreased appetite
Nervous system disorders	Very Common	Somnolence
Gastrointestinal disorders	Very Common	Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
General disorders and administration site conditions	Very Common	Injection site erythema
	Very Common	Injection site pain
	Very Common	Injection site swelling
	Uncommon	Nodule
	Very Common	Crying
	Very Common	Irritability
	Very Common	Pyrexia

4.9 Overdose
No cases of overdose were reported.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09.
Immunogenicity:
The immunogenicity of HEXASIIL has been evaluated in a pivotal, multicentric, randomized, controlled clinical trial (SII-wHEXA/IN-02). After 3-dose primary vaccination schedule in infants, robust immune response was achieved for all antigens and non-inferiority was demonstrated against licensed vaccine.
The results of these clinical studies are summarized in the table below.

Table 2 : Seroprotection/Seroconversion rates following primary immunisation and booster dose of HEXASIIL

Antibody (Cut-off)	Post Dose 3 after Primary vaccination at 6-10-14 Weeks			Post Booster vaccination during the second year of life		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Anti-Diphtheria (≥ 0.1 IU/ml)	804	801	99.6	109	108	99.1
Anti-Tetanus (≥ 0.1 IU/ml)	804	804	100.0	109	109	100.0
Anti-Bordetella Pertussis (≥ 24 U/mL)	804	603	75.0	109	103	94.5
Anti-Pertussis Toxin (Seroconversion*)	804	648	80.6	109	84	77.1
Anti-HBsAg (≥ 10 mIU/ml)	804	787	97.9	110	110	100.0
Anti-PRP (≥ 0.15 µg/ml)	804	799	99.4	109	109	100.0
Anti-Polio Type 1 (≥ 8 (1/dilution))	796	795	99.9	110	110	100.0
Anti-Polio Type 2 (≥ 8 (1/dilution))	796	791	99.4	110	108	98.2
Anti-Polio Type 3 (≥ 8 (1/dilution))	796	795	99.9	110	110	100.0

N = Number of available subjects for each of the antigen,
n = Number of subjects achieving seroprotection/seroconversion.
* In subjects with no quantifiable antibody - below the LLOQ - prior to vaccination, seroconversion was defined as achieving a quantifiable antibody level post-vaccination. In subjects with quantifiable antibody prior to vaccination, seroconversion was defined by a 4-fold-increase in antibody titres from pre- to post-vaccination.

5.2 Pharmacokinetic properties
Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Preclinical safety data
Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on a conventional study of acute and repeat dose toxicity.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 List of excipients
Adsorbed on Aluminium Phosphate Al+++ , 2-Phenoxyethanol, Sodium Chloride (Normal saline); Acetic Acid (Glacial) and Sodium hydroxide are used for pH adjustment.

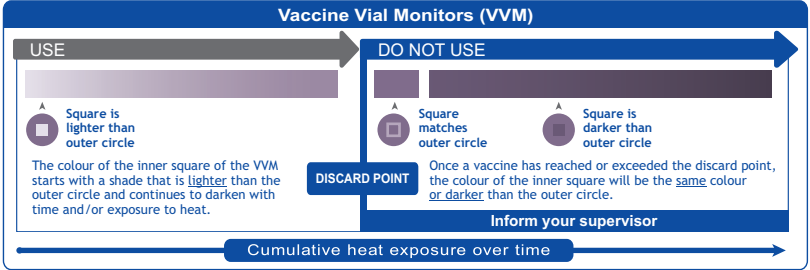
6.2 Incompatibilities
The vaccine is not to be mixed with other vaccines or other parenterally administered drugs.

6.3 Shelf-life
Unopened vial :
Shelf-life is 24 months.
Opened multidose vial :
After first opening, the vaccine can be used for up to 28 days, provided it is stored between +2°C to +8°C.

6.4 Special precautions for storage
Store in a refrigerator (+2°C to +8°C). Do not freeze. Discard vaccine if frozen.
Before use, the vaccine should be shaken in order to obtain a homogenous pinkish to yellowish turbid liquid. Keep the vaccine in the outer carton in order to protect from light.
Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and label.
The vaccine should be visually inspected for any foreign particulate matter and /or variation of physical aspect prior to administration. In event of either being observed discard the vaccine.

6.5 Nature and contents of container
Single dose presentation :
1 dose vial of 0.5 ml
Multi-dose presentation :
10 dose vial of 5 ml

THE VACCINE VIAL MONITOR (VVM) (Optional)



Vaccine Vial Monitors (VVMs) are on the cap (2 ml vial) / part of the label of HEXASIIL, Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) supplied through Serum Institute of India Pvt. Ltd. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.
The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial should be discarded.

6.6 Special precautions for disposal
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Revision date: July 2023

French

SII Vaccin Conjugué Contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (Cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et l'Haemophilus influenzae Type b (Adsorbé)

HEXASIIL

1 NOM DU MÉDICAMENT
HEXASIIL, Vaccin Conjugué Contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (Cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et l'Haemophilus influenzae type b (Adsorbé).
Suspension pour injection dans un flacon.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque dose de 0,5 ml contient
Anatoxine Diphtérique ≥ 30 UI
Anatoxine Tétanique ≥ 40 UI
B. pertussis (cellule entière) ≥ 4 UI
AgHBs (ADNr) 15 mcg
Vaccin Poliomyélitique Inactivé (Souches Salk cultivées sur les cellules véro)
Type - 1 (Souche Mahoney) 40 UD
Type - 2 (Souche MEF-1) 8 UD
Type - 3 (Souche Saukett) 32 UD
Hib (PRP) 10 mcg
Conjugué à l'anatoxine tétanique (protéine porteuse) 19 à 33 mcg
Adsorbés sur phosphate d'aluminium, Al+++ ≤ 1,25 mg
2-Phénoxyéthanol 0,5 %
Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3 FORM PHARMACEUTIQUE
Suspension pour injection dans un flacon à dose unique et multidoses. Le vaccin contre la HEXASIIL est un liquide trouble rosâtre à jaunâtre dans lequel l'adjuvant du Phosphate d'Aluminium a tendance à s'accumuler au fond.

4 DONNÉES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Le vaccin conjugué contre la HEXASIIL est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 semaines ou plus contre la Diphtérie et le Tétanos, la Coqueluche, l'Hépatite B, la Poliomyélite et les maladies invasives causées par Haemophilus influenzae type b pour un schéma posologique à 3 doses (6, 10 et 14 semaines) pour la primovaccination et une dose de rappel à l'âge de 12 à 24 mois.

4.2 Posologie et Mode d'Administration
Posologie
Vaccination Primaire:
Pour l'immunisation active des nourrissons, il est recommandé d'administrer 3 doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre les doses à partir de l'âge de six semaines.
Dans les pays où la transmission périnatale du virus de l'hépatite B (VHB) est courante, la première dose de l'Hépatite B doit être administrée dès que possible après la naissance. Dans ce cas, HEXASIIL peut être utilisé pour compléter la série primaire à partir de l'âge de 6 semaines.
Vaccination de Rappel :
Une dose de rappel de DTC, Hib et VPI doit être administrée de préférence au cours de la deuxième année de vie (≥ 6 mois après la dernière dose primaire). Les doses de rappel doivent être administrées conformément aux recommandations officielles.
Une dose de rappel peut être administrée aux enfants ayant reçu une primo-vaccination avec le Vaccin HEXASIIL ou avec tout autre vaccin contenant DTC et un vaccin poliomyélitique (VPO et/ou VPI).

Mode d'Administration
Le flacon du Vaccin liquide HEXASIIL doit être agité avant l'emploi pour homogénéiser la suspension. Le Vaccin HEXASIIL doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont généralement la face antéro-latérale de la partie supérieure de la cuisse chez les nourrissons et les tout-petits. Ne pas administrer par injection intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.
Une seringue stérile et une aiguille stérile doivent être utilisées pour l'injection. Toute autre injection administrée en concomitance avec le Vaccin HEXASIIL doit être administrée à un site différent.
Une fois ouverts, les flacons multidoses doivent être conservés entre +2°C et +8°C. Les flacons multidoses du Vaccin HEXASIIL d'où une ou plusieurs doses ont été prises pendant la session de vaccination, peuvent être utilisés dans les sessions suivantes pour une période de 28 jours au maximum, pourvu que toutes les conditions suivantes soient remplies (comme décrit dans la déclaration politique de l'OMS: Manipulation des flacons de vaccin multidoses entamés, OMS/IVB/14.07):
• Le vaccin est actuellement préqualifié par l'OMS;
• Son utilisation jusqu'à 28 jours après l'ouverture du flacon est homologuée, conformément à ce qui a été déterminé par l'OMS;
• La date de péremption du vaccin n'est pas dépassée;
• Le flacon de vaccin a été et continuera d'être conservé aux températures recommandées par l'OMS ou le fabricant; de plus, la pastille du contrôle de vaccin, s'il en est muni, est visible sur l'étiquette du vaccin et n'a pas dépassé le point limite d'utilisation, et le vaccin n'a pas été endommagé par le gel.

Le vaccin doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour la présence des particules étrangères et/ou une variation de son aspect physique avant l'administration. Au cas où ses particules ou ces variations sont observées, il faut jeter le vaccin.

4.3 Contre-indications
Une hypersensibilité après une dose antérieure des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite ou Hib. Une hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients du vaccin indiqués dans la rubrique 6.1. Liste des Excipients.
La vaccination avec le Vaccin HEXASIIL est contre-indiquée si le nourrisson a présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours après une vaccination antérieure avec un vaccin antioquelucheux (vaccins antioquelucheux à cellules entières ou acellulaires).
Dans ces circonstances, la vaccination contre la coqueluche doit être arrêtée et le schéma de vaccination doit être poursuivi avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite B, la poliomyélite et Hib.
Trouble neurologique non contrôlé ou épilepsie non contrôlée : Le vaccin contre la coqueluche ne doit pas être administré aux personnes atteintes de ces affections tant que le schéma thérapeutique n'est pas été établi, que l'état ne se stabilise pas et que les avantages l'emportent clairement sur les risques.
Généralement, la vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile aiguë modérée ou sévère. La présence d'une infection bénigne et/ou d'une faible fièvre ne constitue pas une contre-indication.

4.4 Avertissements et Précautions spéciaux pour l'emploi
AVERTISSEMENTS
Comme pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne se déclenche pas chez tous les vaccinés. Le vaccin HEXASIIL ne préviendra pas les maladies causées par des agents pathogènes autres que Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou Haemophilus influenzae Type b. Il ne protège pas non plus contre l'hépatite causée par les agents autres que le VHB (comme les virus A, C et E), mais il est considéré comme efficace pour prévenir l'hépatite causée par l'agent delta. Le vaccin Hib ne protège pas contre les maladies dues à d'autres types d'Haemophilus influenzae ni contre la méningite causée par d'autres organismes. En raison de la longue période d'incubation de l'hépatite B (jusqu'à 6 mois plus tard), la vaccination peut ne pas être efficace chez les patients qui ont déjà été exposés au virus de l'hépatite B. La vaccination doit être précédée d'un examen des antécédents médicaux (en particulier les vaccinations antérieures et les effets indésirables éventuels). Chez les personnes ayant des antécédents de réaction grave ou sévère dans les 48 heures suivant une injection d'un vaccin contenant des composants similaires, l'administration du Vaccin HEXASIIL doit être soigneusement considérée.
Si l'un des cas suivants se produit en relation temporelle avec l'administration du Vaccin HEXASIIL, il faut évaluer soigneusement la décision de donner des doses subséquentes d'un vaccin contenant le composant antioquelucheux.

• Température de 40,5°C (105°F) ou plus dans les 48 heures suivant la vaccination, sans autre cause identifiable. Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures suivant la vaccination;
• Pleurs persistants et inconsolables durant 3 heures ou plus survenant dans les 48 heures.
• Convulsions, avec ou sans fièvre, dans les trois jours.

Dans certaines circonstances, par exemple devant une incidence élevée de coqueluche, les avantages potentiels peuvent être plus importants que les risques éventuels.
Le vaccin HEXASIIL ne doit pas être administré chez les enfants présentant des troubles de coagulation, y compris la thrombocytopénie qui pourrait contre-indiquer l'injection intramusculaire, à moins que les avantages potentiels ne dépassent clairement le risque d'administration.

Les nourrissons et les enfants avec des antécédents de convulsions chez des apparentés au premier degré (à savoir, frères, sœurs et parents) après l'administration d'un vaccin contenant le composant DTC, sont exposés à un risque accru de troubles neurologiques et d'endommagement neurologique permanent par rapport aux nourrissons sans antécédents.
Les nourrissons et les enfants avec des conditions neurologiques sous-jacentes reconnues possibles ou potentielles, semblent être exposés à un risque accru de manifestation de troubles neurologiques sous-jacentes dans les deux ou trois jours de la vaccination.
La décision d'administrer le Vaccin HEXASIIL chez des enfants avec des troubles neurologiques sous-jacentes connus ou suspects qui ne se développent pas activement doit être prise sur une base individuelle.

PRÉCAUTION
Comme pour tous les vaccins, le vaccin doit rester sous observation pendant au moins 30 minutes au cas où des réactions allergiques immédiates ou précoces surviendraient. Un traitement médical et surveillance appropriées doivent toujours être facilement disponibles en cas d'événement anaphylactique rare après l'administration du vaccin.

IMMUNODÉFICIENCE
Les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), asymptomatiques et symptomatiques, doivent être immunisées avec le vaccin combiné selon les calendriers standard. Les enfants immunodéprimés peuvent ne pas obtenir la réponse immunologique attendue.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction
Utilisation concomitante avec d'autres vaccins: Le Vaccin HEXASIIL peut être administré en même temps qu'un vaccin conjugué polysaccharidique antipneumococcique, des vaccins contenant la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR), un vaccin antipoliomyélitique oral, des vaccins antirotavirus, un vaccin conjugué contre le méningocoque, car il est peu probable qu'il entraîne une interférence avec les réponses immunitaires. Le vaccin HEXASIIL peut être administré en toute sécurité et efficacement en même temps que le vaccin BCG, les vaccins contre la fièvre jaune et la supplémentation en vitamine A.
Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, l'immunisation doit être effectuée sur des sites d'injection séparés. Le Vaccin HEXASIIL ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments administrés par voie parentérale.

Comme pour tout injection intramusculaire, il faut l'utiliser prudemment chez des patients recevant une anticoagulation. Les thérapies immunosuppressives y compris l'irradiation, les antimétabolites, les agents alkylants, les médicaments cytotoxiques et les corticostéroïdes (prises à une dose supérieure à la dose physiologique) pourraient réduire la réponse immunitaire aux vaccins. Une thérapie aux corticostéroïdes de courte durée (<2 semaines) ou des injections intra-articulaires, bursales ou dans le tendon avec les corticostéroïdes ne doivent pas être immunosuppressives.

4.6 Fertilité, Grossesse et Allaitement
Le vaccin n'est pas destiné à l'administration chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, les données humaines sur l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement ne sont pas disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Sans objet.

4.8 Effets Indésirables
Aperçu Global du Profil d'Innocuité
Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est basé sur les données d'un essai clinique pivot (SII-wHEXA/IN-02) mené en Inde où le Vaccin HEXASIIL a été administré à 110 tout-petits et 884 nourrissons. La majorité des réactions observées après la vaccination étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Tableau résumant les réactions indésirables
Les événements indésirables sont organisés selon la classe de système d'organe de MedDRA (SOC). Au sein de chaque SOC, les termes privilégiés sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. Les fréquences de la survenue des événements indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à <1/1000) et très rare (<1/10 000).

Tableau 1 : Résumé des réactions indésirables signalées dans les études cliniques

Classe de système d'organe	Fréquence	Réactions Indésirables
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit réduit
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
Troubles gastrointestinaux	Très fréquent	Vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruptions cutanées
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Très fréquent	Érythème au site d'injection
	Très fréquent	Douleur au site d'injection
	Très fréquent	Gonflement au site d'injection
	Peu fréquent	Nodule
	Très fréquent	Pleurs
	Très fréquent	Irritabilité
	Très fréquent	Pyrexie

4.9 Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

5 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés Pharmacodynamiques
Groupe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens et viraux combinés, Code ATC J07CA09.
Immunogénicité :

L'immunogénicité du Vaccin HEXASIIL a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique pivot, multicentrique, randomisé et contrôlé (SII-wHEXA/IN-02). Après un schéma de primo-vaccination de 3 doses chez les nourrissons, une réponse immunitaire robuste a été obtenue pour tous les antigènes et la non-inferiorité a été démontrée par rapport au vaccin homologué.
Les résultats de ces études cliniques sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Taux de séroprotection/séroconversion après la primovaccination et la dose de rappel du Vaccin HEXASIIL

Anticorps (Seuil)	Post dose 3 après la primovaccination à 6-10-14 semaines			Après la vaccination de rappel pendant la deuxième année de vie		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Antidiphtérique (≥ 0,1 UI/ml)	804	801	99,6	109	108	99,1
Antitétanique (≥ 0,1 UI/ml)	804	804	100,0	109	109	100,0
Anti-Bordetella Pertussis (> 24 U/mL)	804	603	75,0	109	103	94,5
Toxine antioquelucheuse (Séroconversion*)	804	648	80,6	109	84	77,1
Anti-AgHBs (≥ 10 mIU/ml)	804	787	97,9	110	110	100,0
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	804	799	99,4	109	109	100,0
Anti-poliomyélitique Type 1 (≥ 8 (1/dilution))	796	795	99,9	110	110	100,0
Anti-poliomyélitique Type 2 (≥ 8 (1/dilution))	796	791	99,4	110	108	98,2
Anti-poliomyélitique Type 3 (≥ 8 (1/dilution))	796	795	99,9	110	110	100,0

N = Nombre de sujets disponibles pour chacun des antigènes,
n = Nombre de sujets ayant obtenu la séroprotection/séroconversion.
* Chez les sujets sans anticorps quantifiables - en dessous de la limite inférieure de quantification - avant la vaccination, la séroconversion était définie comme - atteindre un taux d'anticorps quantifiable après la vaccination.
Chez les sujets avec anticorps quantifiables avant la vaccination, la séroconversion était définie comme "titres d'anticorps quatre fois plus élevés après la vaccination par rapport au niveau avant la vaccination".

5.2 Propriétés Pharmacocinétiques
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas nécessaire pour les vaccins.

5.3 Données sur la sécurité préclinique
Les données non cliniques révèlent qu'il n'y a pas de risque spécial pour les humains sur la base d'une étude conventionnelle de la toxicité aiguë et à dose répétée.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients
Adsorbé sur le Phosphate d'Aluminium Al+++ , 2-Phénoxyéthanol, Chlorure de Sodium (Saline normale); Acide acétique (Glacial) et hydroxyde de sodium sont utilisés pour l'ajustement du pH.
6.2 Incompatibilités
Le vaccin ne doit pas être mélangés avec d'autres vaccins pour avec d'autres médicaments administrés par voie parentérale.

6.3 Durée de Conservation
Flacon non ouvert
La durée de conservation est de 24 mois.
Flacon ouvert multidoses :
Après avoir ouvert le flacon, le vaccin peut être utilisé jusqu'à 28 jours, pourvu qu'il est conservé entre +2°C et +8°C.

6.4 Précautions spéciales de Conservation
Conserver dans un réfrigérateur (+2°C à +8°C). Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a été congelé.
Avant l'utilisation, le vaccin doit être agité pour obtenir un liquide trouble rosâtre à jaunâtre.
Garder le vaccin dans la boîte en

Portuguese



Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b

HEXASIIL

1. NOME DO MEDICAMENTO

HEXASIIL, Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b. Suspensão injetável em apresentação "em frasco".

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose de 0,5 ml contém:

Toxóide diftérico	≥ 30 UI
Toxóide tetânico	≥ 40 UI
<i>B. pertussis</i> (célula inteira)	≥ 4 UI
HBsAg (rADN)	15 mcg

Vacina inativada contra a poliomielite

(estirpes Salk cultivadas em células Vero)

Tipo - 1 (estirpe Mahoney)

Tipo - 2 (estirpe MEF-1)

Tipo - 3 (estirpe Saukett)

Hib (PRP)

Conjugados com TT (proteína transportadora) 19 a 33mcg

Adsorvidos em fosfato de alumínio, Al+++ ≤ 1,25 mg

2- fenoxietanol 0,5%.

Para a lista completa de excipientes, veja a seção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensão injetável em frasco para injetáveis de dose única e em frasco para injetáveis multidoses.

A vacina **HEXASIIL** é um líquido turvo rosado a amarelado no qual o adjuvante fosfato de alumínio tende a se estabilizar lentamente durante o armazenamento.

4. DADOS CLÍNICOS

4.1 Indicações terapêuticas

A vacina **HEXASIIL** é indicada para a imunização ativa de lactentes, a partir da idade de 6 semanas, contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e doenças invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, num regime de 3 doses (6, 10 e 14 semanas) para a vacinação primária e uma dose de reforço com a idade de 12-24 meses.

4.2 Posologia e método de administração

Posologia

Vacinação primária:

Para a imunização ativa de lactentes, recomenda-se a administração de 3 doses de 0,5 ml com intervalo de pelo menos quatro semanas entre as doses a partir da idade de seis semanas. Em países onde a transmissão do vírus da hepatite B (HBV) é comum, a primeira dose de Hepatite B deve ser administrada o mais rápido possível após o nascimento. Neste caso, a vacina **HEXASIIL** pode ser usada para completar a série primária a partir da idade de 6 semanas.

Vacinação de reforço:

Uma dose de reforço de DTP, Hib e IPV deve ser administrada preferencialmente durante o segundo ano de vida (≥ 6 meses após a última dose primária). As doses de reforço devem ser administradas de acordo com as recomendações oficiais. Uma dose de reforço pode ser administrada a crianças que receberam a vacinação primária com a vacina **HEXASIIL** ou qualquer outra vacina contendo DTP e vacina contra poliomielite (OPV e/ou IPV).

Método de administração

O frasco de a vacina líquida **HEXASIIL** deve ser agitado antes de ser usado para homogeneizar a suspensão. A vacina **HEXASIIL** deve ser administrada por via intramuscular. O local de injeção recomendado é geralmente a face anterolateral da parte superior da coxa em bebês e crianças pequenas. Não administre por injeção intravascular, intradérmica ou subcutânea.

Devem ser utilizadas seringas e agulhas esterilizadas para a injeção. Se for administrada qualquer outra injeção junto com a vacina **HEXASIIL**, ela deve ser administrada em outro local.

Uma vez abertos, os frascos multidoses devem ser mantidos entre +2°C a +8°C. Os frascos multidoses da vacina **HEXASIIL**, das quais foram retiradas uma ou mais doses da vacina durante uma sessão de imunização, podem ser usadas em sessões de imunização subsequentes por até 28 dias, desde que sejam cumpridas todas as seguintes condições (conforme descritas na declaração de política da OMS: Manuseio de frascos multidoses após a abertura, OMS/IVB/14.07):

- Vacina é atualmente pré-qualificada pela OMS;
- Vacina é aprovada para uso por até 28 dias após a abertura do frasco, conforme determinado pela OMS;
- A data de expiração não passou;
- O frasco de vacina foi e continuará sendo armazenado às temperaturas recomendadas pela OMS ou pelo fabricante; além disso, o monitor do frasco de vacina, se houver, está visível no rótulo da vacina e não passou do ponto de descarte, e a vacina não foi danificada por congelamento.

A vacina deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas estranhas e/ou variações na aparência física antes da administração. Se qualquer uma delas for observada, descarte a vacina.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade após a administração prévia de vacinas contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite ou Hib.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na seção 6.1. *Lista de excipientes.*

A vacinação com a vacina **HEXASIIL** é contraindicada se a criança apresentar uma encefalopatia de etiologia desconhecida, ocorrendo dentro de 7 dias após uma vacinação anterior com uma vacina contendo pertussis (vacinas de células inteiras ou acelulares contra coqueluche).

Nestas circunstâncias, a vacinação contra coqueluche deve ser descontinuada e o esquema da vacinação deve ser continuado com vacinas contra difteria-tétano, hepatite B, poliomielite e Hib.

Distúrbios neurológicos não controlados ou a epilepsia não controlada: A vacina contra coqueluche não deve ser administrada a pessoas com essas condições até que o regime de tratamento tenha sido estabelecido, a condição tenha sido estabilizada e o benefício supere claramente o risco.

Em geral, a vacinação deve ser adiada em casos de doença febril aguda moderada ou grave. A presença de uma infecção leve e/ou febre baixa não constitui uma contraindicação.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

ADVERTÊNCIAS

Tal como acontece com qualquer vacina, pode não ocorrer uma resposta imune protetora em todos os vacinados. A vacina **HEXASIIL** não previne doenças causadas por outros patógenos que não sejam *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, o vírus da hepatite B, o vírus de pólio ou *Haemophilus influenzae* tipo b. Não previne a infecção causada por outros agentes diferentes do Hibv (como os vírus A, C e E), mas é considerado eficaz na prevenção da hepatite causada pelo agente delta. A vacina contra Hib não protege contra doenças causadas por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra a meningite causada por outros organismos. Devido ao longo período de incubação da Hepatite B (até 6 meses ou mais), nos casos em ocorreu uma exposição prévia ao vírus da Hepatite B, a vacinação pode não ser eficaz.

A vacinação deve ser precedida por uma revisão do histórico médico (em particular, vacinações anteriores e possíveis eventos adversos). Em pessoas com histórico de uma reação severa ou grave dentro de 48 horas após uma injeção anterior com uma vacina contendo componentes semelhantes, a administração da vacina **HEXASIIL** deve ser cuidadosamente considerada.

Se algum dos seguintes eventos ocorrer em associação temporária com a administração da vacina **HEXASIIL**, a decisão de administrar doses subsequentes de uma vacina contendo o componente de coqueluche deve ser cuidadosamente considerada.

- Temperatura de 40,5°C (105°F) ou superior dentro de 48 horas de uma dose inexplicada por outra causa.
- Colapso ou estado de choque (epísioo hipotônico-hiporresponsivo) dentro de 48 horas.
- Choro persistente e inconsolável que dura 3 horas ou mais, e ocorre dentro de 48 horas.
- Convulsões, com ou sem febre, que ocorrem dentro de três dias.

Pode haver circunstâncias, tais como uma alta incidência de coqueluche, quando os benefícios potenciais superem os possíveis riscos.

A vacina **HEXASIIL** não deve ser administrada a crianças com qualquer distúrbio de coagulação, incluindo a trombocitopenia que contraindicaria a injeção intramuscular, a menos que o benefício potencial supere claramente o risco de administração.

Os bebês e crianças com histórico de convulsões em familiares de primeiro grau (isto é, irmãos e pais) quando são administradas vacinas contendo DTP, têm um risco maior de eventos neurológicos e danos neurológicos permanentes em comparação com bebês sem tal histórico. Bebês e crianças com reconhecidas condições neurológicas possíveis ou potenciais subjacentes parecem estar sob maior risco de manifestação do distúrbio neurológico subjacente dentro de dois a três dias pós-vacinação.

A administração de vacina **HEXASIIL** a crianças com distúrbios neurológicos subjacentes comprovados ou suspeitos que não estejam progredindo ativamente deve ser decidida caso a caso.

PRECAUÇÕES

Como no caso de todas as vacinas, o vacinado deve permanecer sob observação por não menos de 30 minutos para a possibilidade de reações alérgicas imediatas ou precoces. O tratamento e supervisão médica adequados devem estar sempre disponíveis no caso de um evento anafilático raro após a administração da vacina.

IMUNODEFICIÊNCIA

As pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tanto assintomáticas como sintomáticas, devem ser imunizadas com a vacina combinada, de acordo com os cronogramas padrão. As crianças imunossuprimidas podem não ter a resposta imunológica esperada.

4.5 Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação

Uso concomitante com outras vacinas: A vacina **HEXASIIL** pode ser administrada concomitantemente com vacinas conjugadas de polissacarídeos pneumocócicos, vacinas contendo o sarampo, rubéola e papera (MMR), vacina oral contra poliomielite, rotavírus e vacina conjugada meningocócica, pois é pouco provável que cause interferência nas respostas imunes. A vacina **HEXASIIL** pode ser administrada de forma segura e eficaz ao mesmo tempo que as vacinas BCG, febre amarela e suplementos de vitamina A.

Se for considerada a administração concomitante com uma outra vacina, a imunização deve ser realizada em locais de injeção separados. A vacina **HEXASIIL** não deve ser misturada com nenhuma outra vacina ou outros medicamentos administrados por via parentérica.

Como com outras injeções intramusculares, use com cautela em pacientes recebendo a terapia anticoagulante. As terapias imunossupressoras, incluindo irradiação, antimetabólitos, agentes alquilantes, drogas citotóxicas e corticosteróides (utilizados em doses superiores a doses fisiológicas) podem reduzir a resposta imunológica às vacinas. A terapia com corticosteróides de curto prazo (< 2 semanas) ou injeções intra-articulares, bursais ou tendíneas com corticosteróides não devem ser imunossupressoras.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Esta vacina não se destina a administração em mulheres em idade reprodutiva, portanto, não há dados disponíveis sobre o uso em seres humanos durante a gravidez e lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não é relevante.

4.8 Efeitos indesejados

Resumo geral do perfil de segurança

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se nos dados de um ensaio clínico principal (SII-wHEXA/IN-02) realizado na Índia, no qual a vacina **HEXASIIL** foi administrada em 110 crianças pequenas e 884 bebês. A maioria das reações observadas após a vacinação foram de gravidade leve ou moderada e de curta duração.

Resumo tabelado das reações adversas

Os eventos adversos são organizados de acordo com as classes de órgãos do sistema MedDRA (SOC). Dentro de cada (SOC), os termos preferidos são ordenados por frequência decrescente e depois por gravidade decrescente. A frequência de ocorrência de eventos adversos é definida como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a <1/10); incomum (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a <1/1.000) e muito rara (< 1/10.000). As seguintes reações adversas relacionadas ao medicamento foram relatadas em estudos clínicos.

Tabela 1: Resumo das reações adversas relatadas nos estudos clínicos

Classes de órgãos do sistema	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômitos
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção cutânea
Distúrbios e condições gerais no local da administração	Muito comum	Eritema no local da injeção
	Muito comum	Dor no local da injeção
	Muito comum	Inchaço no local da injeção
	Incomum	Nódulos
	Muito comum	Choro
	Muito comum	Irritabilidade
	Muito comum	Pírexia

4.9 Overdose

Não foram relatados casos de overdose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas combinadas bacterianas e virais,

Código ATC J07CA09.

Imunogenicidade

A imunogenicidade da Vacina **HEXASIIL** foi avaliada em um ensaio clínico principal, multicêntrico, randomizado e controlado (SII-wHEXA/IN-02). Após o esquema de vacinação primária de 3 doses em lactentes, foi alcançada uma resposta imune robusta para todos os antígenos e foi demonstrado que a vacina não era inferior à vacina licenciada. Os resultados destes estudos clínicos estão resumidos na tabela abaixo.

Tabela 2: Taxas de seroproteção/seroconversão após a imunização primária e dose de reforço da Vacina **HEXASIIL**.

Anticorpos (ponto de corte)	Após a dose 3 depois da vacinação primária às 6-10-14 semanas			Após a vacinação de reforço durante o segundo ano de vida		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Antidiftéricos (≥ 0,1 UI/ml)	804	801	99,6	109	108	99,1
Antitetânicos (≥ 0,1 UI/ml)	804	804	100,0	109	109	100,0
contra Bordetella pertussis (> 24 U/mL)	804	603	75,0	109	103	94,5
contra a toxina de pertussis (seroconversão*)	804	648	80,6	109	84	77,1
Anti-HBsAg (≥ 10 mIU/mL)	804	787	97,9	110	110	100,0
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	804	799	99,4	109	109	100,0
Anti-Polio Tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))	796	795	99,9	110	110	100,0
Anti-Polio Tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))	796	791	99,4	110	108	98,2
Anti-Polio Tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))	796	795	99,9	110	110	100,0

N = Número de sujeitos disponíveis para cada um dos antígenos,
n = Número de sujeitos que alcançaram a seroproteção/seroconversão.
* Em indivíduos sem anticorpos mensuráveis - abaixo do LLOQ - antes da vacinação, a seroconversão é definida como o alcance de um nível mensurável de anticorpos após a vacinação. Em indivíduos com anticorpos mensuráveis antes da vacinação, a seroconversão é definida como um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos no período antes e depois da vacinação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não-clínicos não revelam nenhum perigo especial para os seres humanos com base em um estudo convencional de toxicidade aguda e de dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Adsorvida sobre fosfato de alumínio Al+++ , São usados para ajustar o pH 2-fenoxietanol, cloreto de sódio (solução salina normal), ácido acético (glacial) e hidróxido de sódio.

6.2 Incompatibilidades

Avacina não deve ser misturada com outras vacinas ou outros medicamentos administrados por via parentérica.

6.3 Período de validade

Frasco não aberto:

O prazo de validade é de 24 meses.

Frasco aberto multidoses:

Após a primeira abertura, a vacina pode ser usada por até 28 dias, desde que seja armazenada por pelo menos 28 dias. +2°C e +8°C.

6.4 Precauções especiais de armazenamento

Armazenar no refrigerador (+2°C a +8°C). Não congele. Descarte a vacina se congelada. Antes de ser usada, a vacina deve ser agitada para obter um líquido homogêneo, rosado a amarelado e nublado. Armazenar a vacina na embalagem externa para protegê-la da luz.

Não utilize esta vacina após a data de validade indicada na caixa e no rótulo.

A vacina deve ser inspecionada visualmente para detectar quaisquer partículas estranhas e/ou variações na aparência física antes da administração. Se qualquer uma delas for observada, descarte a vacina.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

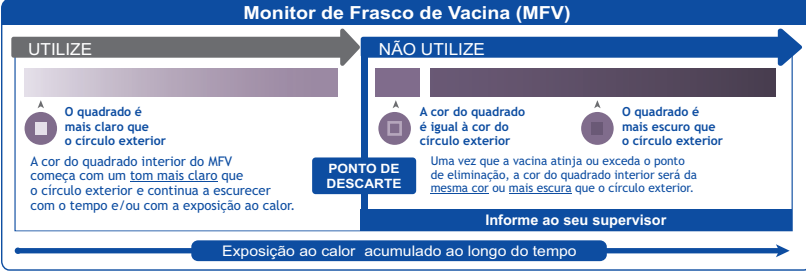
Apresentação em dose única:

Frasco de 1 dose de 0,5 ml

Apresentação multidoses:

Frasco de 10 doses de 5 ml

MONITOR DE FRASCO DE VACINA (MFV)



Os monitores de frascos de vacinas (MFV) fazem parte da tampa (frasco de 2 ml) / rótulo da **HEXASIIL**, Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b fornecida através do Serum Institute of India Pvt. Ltd. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura que dá uma indicação do calor acumulado ao qual tem sido exposta a ampola. Isto adverte ao usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é muito simples. Concentre no quadrado central. A cor do quadrado mudará progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado é mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina pode ser utilizada. Assim que a cor do quadrado central tiver a mesma coloração que a do círculo exterior ou também uma coloração mais escura do que a cor do círculo exterior, a ampola deve ser descartada.

6.6 Precauções especiais para a eliminação

Qualquer produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Data de revisão: Julho de 2023

Spanish



Vacuna Conjugada (Adsorbida) Antidiftérica, Antitetânica y Contra la Tosferina (de célula entera), Hepatitis B (rADN), Poliomielitís (inactivada) y *Haemophilus influenzae* Tipo b

HEXASIIL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICAMENTOSO

HEXASIIL, Vacuna Conjugada (Adsorbida) Antidiftérica, Antitetânica y Contra la Tosferina (de célula entera), Hepatitis B (rADN), Poliomielitís (inactivada) y *Haemophilus influenzae* Tipo b.

Suspensión para inyección en presentación "frasco".

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Toxóide diftérico	≥ 30 UI
Toxóide tetánico	≥ 40 UI
<i>B. pertussis</i> (de célula entera)	≥ 4 UI
HBsAg (rADN)	15 mcg

Vacuna inactivada de polio

(Cepas Salk crecidas en las células vero)

Tipo - 1 (cepa Mahoney)

Tipo - 2 (cepa MEF-1)

Tipo - 3 (cepa Saukett)

Hib (PRP)

Conjugado a TT (proteína portadora)

Adsorbido en fosfato de aluminio, Al+++ ≤ 1,25 mg

2- fenoxietanol 0,5 %.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en presentación de frasco monodosis y frasco multidosis. La vacuna **HEXASIIL** es un líquido turbio de color rosado a amarillento en el que el adyuvante de fosfato de aluminio tiende a sedimentarse lentamente durante el almacenamiento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La vacuna **HEXASIIL** está indicada para la inmunización activa de lactantes, a partir de la edad de 6 semanas, contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitís y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b en un esquema de 3 dosis (6, 10 y 14 semanas) para la vacunación primaria y una dosis de refuerzo a la edad de 12-24 meses.

4.2 Posología y método de administración

Posología

Vacinação primária:

Para la inmunización activa de lactantes, se recomienda administrar 3 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos cuatro semanas entre dosis a partir de la edad de seis semanas. En países donde la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B (VHB) es común, la primera dosis de Hepatitis B debe administrarse tan pronto como sea posible después del nacimiento. En este caso, la vacuna **HEXASIIL** se puede utilizar para completar la serie primaria a partir de la edad de 6 semanas.

Vacinação de reforço:

Se debe administrar una dosis de refuerzo de DTP, Hib e IPV preferiblemente durante el segundo año de vida (≥ 6 meses después de la última dosis primaria). Las dosis de refuerzo deben administrarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Se puede administrar una dosis de refuerzo a los niños que hayan recibido la vacunación primaria con la vacuna **HEXASIIL** o cualquier otra vacuna que contenga DTP y la vacuna contra la Poliomielitís (OPV y/o IPV).

Método de administración

El frasco de la vacuna líquida **HEXASIIL** debe agitarse antes de su uso para homogeneizar la suspensión. La vacuna **HEXASIIL** debe administrarse por vía intramuscular. El sitio de inyección recomendado generalmente es la cara anterolateral de la parte superior del muslo en bebés y niños pequeños. No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se deben utilizar jeringas y agujas estériles para la inyección. Si se administra cualquier otra inyección junto con la vacuna **HEXASIIL**, se la debe administrar en un sitio diferente.

Una vez abiertos, los frascos multidoses deben conservarse entre +2°C y +8°C. Los frascos multidoses de la vacuna **HEXASIIL**, de la que se han retirado una o más dosis de la vacuna durante una sesión de inmunización se pueden utilizar en sesiones de inmunización posteriores durante un máximo de 28 días, siempre que se cumplan todas de las siguientes condiciones (según se ha descrito en la declaración de política de la OMS: Manipulación de los frascos multidoses de la vacuna después de abrirlos OMS/IVB/14.07):

- La vacuna está actualmente precalificada por la OMS;
- La vacuna está aprobada para su uso hasta 28 días después de abrir el vial, según establecido por la OMS;
- No se haya pasado la fecha de caducidad de la vacuna;
- El frasco de la vacuna se ha almacenado y se seguirá almacenando a las temperaturas recomendadas por la OMS o por el fabricante; además, el monitor del vial de la vacuna, si está colocado, es visible en la etiqueta de la vacuna y no ha pasado el punto de descarte, y la vacuna no ha sido dañada por la congelación.

La vacuna debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas extrañas y/o variaciones en el aspecto físico antes de la administración. En caso de observarse cualquiera de las dos, descartar la vacuna.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitís o Hib.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. *Lista de excipientes.*

La vacunación con la vacuna **HEXASIIL** está contraindicada si el lactante ha experimentado una encefalopatia de etiología desconocida, que ocurre dentro de los 7 días después de una vacunación previa con una vacuna que contiene pertussis (vacunas contra la tos ferina de célula entera o acelular).

En estas circunstancias, se debe suspender la vacunación contra la tos ferina y se debe continuar el ciclo de vacunación

(SII) Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed)

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed).
Suspension for injection in viral presentation.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dose of 0.5 ml contains

Diphtheria Toxoid	≥ 30 IU
Tetanus Toxoid	≥ 40 IU
<i>B. pertussis</i> (Whole cell)	≥ 4 IU
HbSAg (rDNA)	15 mcg
Inactivated Polio Vaccine (Salk strains grown on Vero cells)	
Type - 1 (Mahoney strain)	40 DU
Type - 2 (MEF-1 strain)	8 DU
Type - 3 (Saukett strain)	32 DU
Hib (PRP)	10 mcg
conjugated to TT (carrier protein)	19 to 33 mcg
Adsorbed on Aluminium Phosphate, Al ⁺⁺⁺	≤ 1.25 mg
2-Phenoxyethanol	0.5 %

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection in single dose vial and multi dose vial presentation. Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) is a pinkish to yellowish turbid liquid in which the Aluminium Phosphate adjuvant tends to settle down slowly on storage.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) is indicated for active immunization of infants, at or above the age of 6 weeks against Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis and invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* Type b for 3 dose regimen (6, 10 & 14 weeks) for primary vaccination and booster dose at the age of 12-24 months.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Primary vaccination:

For active immunization of infants, it is recommended that 3 doses of 0.5 ml to be administered with an interval of at least four weeks between doses starting at six weeks of age. In countries, where peri-natal transmission of hepatitis B virus (HBV) is common, the first dose of Hepatitis B should be given as soon as possible after birth. In this case, the Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) can be used to complete the primary series from 6 weeks of age.

Booster vaccination:

A booster dose of DTP, Hib and IPV should be given preferably during the second year of life (≥ 6 months after last primary dose). Booster doses should be given in accordance with the official recommendations. Booster dose may be provided to children having received primary vaccination of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) or any other DTP containing vaccine and Poliomyelitis Vaccine (OPV and/or IPV).

Method of Administration

The Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) liquid vaccine vial should be shaken before use to homogenise the suspension. Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) should be administered intramuscularly. The recommended injection sites are generally the antero-lateral aspect of the upper thigh in infants and toddlers. Do not administer by intravascular, intradermal or subcutaneous injection.

A sterile syringe and sterile needle must be used for the injection. Any other injection if co-administered with Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) should be given at a different site.

Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C. Multi-dose vials of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunisation session may be used in subsequent immunisation sessions for upto a maximum of 28 days, provided that all of the following conditions are met(as described in the WHO policy statement: Handling of multi dose vaccine vials after opening, WHO/IVB/14.07):

- The vaccine is currently prequalified by WHO;
- The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening the vial, as determined by WHO;
- The expiry date of the vaccine has not passed;
- The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at WHO or manufacturer recommended temperatures; furthermore, the vaccine vial monitor, if one is attached, is visible on the vaccine label and is not past its discard point, and the vaccine has not been damaged by freezing.

The vaccine should be visually inspected for any foreign particulate matter and /or variation of physical aspect prior to administration. In event of either being observed discard the vaccine.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines. Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1. *List of excipients.* The vaccination with Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) is contraindicated if the infant has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine (whole cell or acellular pertussis vaccines).

In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, polio and Hib vaccines.

Uncontrolled neurologic disorder or uncontrolled epilepsy: Pertussis vaccine should not be administered to individuals with these conditions until the treatment regimen has been established, the condition has stabilized and the benefit clearly outweighs the risk.

Generally, vaccination must be postponed in cases of acute moderate or severe febrile illness. The presence of a minor infection and/or low-grade fever does not constitute a contraindication.

4.4 Special warnings and special precautions for use

WARNINGS

As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees. Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus or *Haemophilus influenzae* Type b. It does not prevent Hepatitis caused by other agents different from HBV (as present Hepatitis A, C and E) but it is considered effective in preventing Hepatitis caused by the delta agent. Hib vaccine does not protect against disease due to other types of *Haemophilus influenzae* nor against meningitis caused by other organisms. Due to the long incubation period of Hepatitis B (up to 6 months or more), cases where prior exposure to Hepatitis B virus has taken place, vaccination may not be effective.

Vaccination should be preceded by a review of medical history (in particular previous vaccinations and possible adverse events). In persons who have a history of serious or severe reaction within 48 hours of a previous injection with a vaccine containing similar components, administration of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) must be carefully considered.

If any of the following events occur in temporal relation to receipt of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed), the decision to give subsequent doses of vaccine containing the pertussis component should be carefully considered.

- Temperature 40.5°C (105°F) or more within 48 hours of a dose unexplained by another cause. Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours.
- Persistent, inconsolable crying lasting 3 hours or more occurring within 48 hours.
- Convulsions with or without fever occurring within three days.

There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.

Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed), Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) should be given to children with any coagulation disorder, including thrombocytopenia that would contraindicate intramuscular injection unless the potential benefit clearly outweighs the risk of administration.

Infants and children with a history of convulsions in first-degree family members (i.e. siblings and parents) when administered DTP containing vaccine have an increased risk for neurologic events and permanent neurologic damage when compared with infants without such history. Infants and children with recognized possible or potential underlying neurologic conditions seem to be at enhanced risk for the appearance of manifestation of the underlying neurologic disorder within two or three days following vaccination.

The administration of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) to children with proven or suspected underlying neurologic disorders that are not actively evolving must be decided on an individual basis.

PRECAUTION

As with the use of all vaccines, the vaccinee should remain under observation for not less than 30 minutes for possibility of occurrence of immediate or early allergic reactions. Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

IMMUNE DEFICIENCY

Individuals infected with the human immuno-deficiency virus (HIV), both asymptomatic and symptomatic, should be immunized with combined vaccine according to standard schedules. Immunosuppressed children may not obtain expected immunological response.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use with other vaccines: Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) can be administered concomitantly with a pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, measles, mumps, rubella (MMR) containing vaccines, oral polio vaccine, rotavirus vaccines, a meningococcal conjugate vaccine, as it is unlikely to result in an interference with the immune responses. The Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) can be given safely and effectively at the same time as BCG, Yellow Fever vaccines and Vitamin A supplementation. If co-administration with another vaccine is considered, immunisation should be carried out on separate injection sites. Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) must not be mixed with any other vaccines or other parenterally administered medicinal products.

As with other intramuscular injections, use with caution in patients on anticoagulant therapy. Immunosuppressive therapies, including irradiation, antineoplastic, alkylating agents, cytotoxic drugs and corticosteroids (used in greater than physiologic doses) may reduce the immune response to vaccines. Short-term (<2 weeks) corticosteroid therapy or intra-articular, bursal or tendon injections with corticosteroids should not be immunosuppressive.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

This vaccine is not intended for administration to women of child-bearing age, thus human data on use during pregnancy or lactation are not available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

Overall summary of the safety profile

The safety profile presented below is based on data from pivotal clinical trial (SII-wHEXA/IN-02) conducted in India where Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) was administered to 110 toddlers and 884 infants. The majority of the reactions observed following vaccination were of mild or moderate severity and were of short duration.

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse events are organized by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse events are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to <1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100); rare (≥ 1/10,000 to <1/1000) and very rare (< 1/10,000).

The following drug-related adverse reactions were reported in clinical studies.

Table 1 : Summary of adverse reactions reported in clinical studies

System Organ Class	Frequency	Adverse Reactions
Metabolism and nutrition disorders	Very Common	Decreased appetite
Nervous system disorders	Very Common	Somnolence
Gastrointestinal disorders	Very Common	Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
General disorders and administration site conditions	Very Common	Injection site erythema
	Very Common	Injection site pain
	Very Common	Injection site swelling
	Uncommon	Nodule
	Very Common	Crying
	Very Common	Irritability
	Very Common	Pyrexia

4.9 Overdose

No cases of overdose were reported.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotheapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined,

ATC code J07CA09.

Immunogenicity:

The immunogenicity of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) has been evaluated in a pivotal, multicentric, randomized, controlled clinical trial (SII-wHEXA/IN-02). After 3-dose primary vaccination schedule in infants, robust immune response was achieved for all antigens and non-inferiority was demonstrated against licensed vaccine.

The results of these clinical studies are summarized in the table below.

Table 2 : Seroprotection/Seroconversion rates following primary immunisation and booster dose of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed)

Antibody (Cut-off)	Post Dose 3 after Primary vaccination at 6-10-14 Weeks			Post Booster vaccination during the second year of life		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Anti-Diphtheria (≥ 0.1 IU/ml)	804	801	99.6	109	108	99.1
Anti-Tetanus (≥ 0.1 IU/ml)	804	804	100.0	109	109	100.0
Anti-Bordetella Pertussis (> 24 U/mL)	804	603	75.0	109	103	94.5
Anti-Pertussis Toxin (Seroconversion*)	804	648	80.6	109	84	77.1
Anti-HbSAg (≥ 10 mIU/ml)	804	787	97.9	110	110	100.0
Anti-PRP (≥ 0.15 µg/ml)	804	799	99.4	109	109	100.0
Anti-Polio Type 1 (≥ 8 (1/dilution))	796	795	99.9	110	110	100.0
Anti-Polio Type 2 (≥ 8 (1/dilution))	796	791	99.4	110	108	98.2
Anti-Polio Type 3 (≥ 8 (1/dilution))	796	795	99.9	110	110	100.0

N = Number of available subjects for each of the antigen.
n = Number of subjects achieving seroprotection/seroconversion.
* In subjects with no quantifiable antibody - below the LLOQ - prior to vaccination, seroconversion was defined as achieving a quantifiable antibody level post-vaccination. In subjects with quantifiable antibody prior to vaccination, seroconversion was defined by a 4-fold-increase in antibody titres from pre- to post-vaccination.

5.2 Pharmacokinetic properties

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on a conventional study of acute and repeat dose toxicity.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Adsorbed on Aluminium Phosphate Al⁺⁺⁺, 2-Phenoxyethanol, Sodium Chloride (Normal saline); Acetic Acid (Glacial) and Sodium hydroxide are used for pH adjustment.

6.2 Incompatibilities

The vaccine is not to be mixed with other vaccines or other parenterally administered drugs.

6.3 Shelf-life

Unopened vial :

Shelf-life is 24 months.

Opened multidose vial :

After first opening, the vaccine can be used for up to 28 days, provided it is stored between +2°C to +8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (+2°C to +8°C). Do not freeze. Discard vaccine if frozen.

Before use, the vaccine should be shaken in order to obtain a homogenous pinkish to yellowish turbid liquid. Keep the vaccine in the outer carton in order to protect from light.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and label.

The Vaccine should be visually inspected for any foreign particulate matter and /or variation of physical aspect prior to administration. In event of either being observed discard the vaccine.

6.5 Nature and contents of container

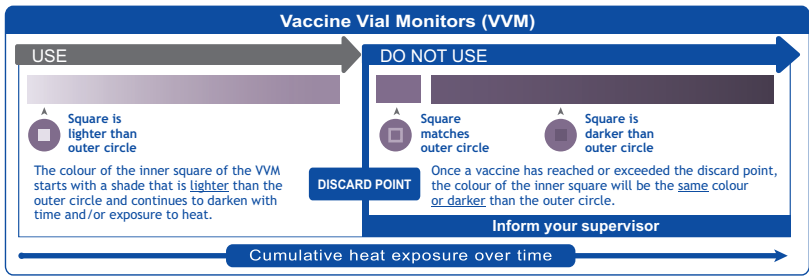
Single dose presentation :

1 dose vial of 0.5 ml

Multi-dose presentation :

10 dose vial of 5 ml

THE VACCINE VIAL MONITOR (VVM) (Optional)



Vaccine Vial Monitors (VVMs) are on the cap (2 ml vial) / part of the label of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (Inactivated) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) supplied through Serum Institute of India Pvt. Ltd. This is a time-temperature sensitive tool that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial should be discarded.

6.6 Special precautions for disposal

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

Revision date: July 2023

(SII) Vaccin Conjugué Contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (Cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et l'Haemophilus influenzae Type b (Adsorbé)

1 NOM DU MÉDICAMENT

Vaccin Conjugué Contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (Cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* Type b (Adsorbé).
Suspension pour injection dans un flacon.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de 0,5 ml contient

Anatoxine Diphtérique	≥ 30 UI
Anatoxine Tétanique	≥ 40 UI
<i>B. pertussis</i> (cellule entière)	≥ 4 UI
AghBs (ADNr)	15 mcg
Vaccin Poliomyélique Inactivé (Souches Salk cultivées sur les cellules véro)	
Type - 1 (Souche Mahoney)	40 UD
Type - 2 (Souche MEF-1)	8 UD
Type - 3 (Souche Saukett)	32 UD
Hib (PRP)	10 mcg
Conjugué à l'anatoxine tétanique (protéine porteuse)	19 à 33 mcg
Adsorbés sur phosphate d'aluminium, Al ⁺⁺⁺	≤ 1,25 mg
2-Phénoxyéthanol	0,5%

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3 FORM PHARMACEUTIQUE

Suspension pour injection dans un flacon à dose unique et multidoses. Le vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (Cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* type b (Adsorbé) est un liquide trouble rosâtre à jaunâtre dans lequel l'adjuvant du Phosphate d'Aluminium a tendance à s'accumuler au fond.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le vaccin conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (inactivé) et *Haemophilus influenzae* de type b (Adsorbé) est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 semaines ou plus contre la Diphtérie et le Tétanos, la Coqueluche, l'Hépatite B, la Poliomyélite et les maladies invasives causées par *Haemophilus influenzae* de type b avec un schéma posologique à 3 doses (6, 10 et 14 semaines) pour la primovaccination et une dose de rappel à l'âge de 12 à 24 mois.

4.2 Posologie et Mode d'Administration

Posologie

Vaccination Primaire:

Pour l'immunisation active des nourrissons, il est recommandé d'administrer 3 doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre les doses à partir de l'âge de six semaines. Dans les pays où la transmission périnatale du virus de l'hépatite B (VHB) est courante, la première dose de l'Hépatite B doit être administrée dès que possible après la naissance. Dans ce cas, le Vaccin Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* de type b (Adsorbé) peut être utilisé pour compléter la série primaire à partir de l'âge de 6 semaines.

Vaccination de Rappel :

Une dose de rappel de DTC, Hib et VPI doit être administrée de préférence au cours de la deuxième année de vie (≤ 6 mois après la dernière dose primaire). Les doses de rappel doivent être administrées conformément aux recommandations officielles.

Une dose de rappel peut être administrée aux enfants ayant reçu une primo-vaccination avec le Vaccin Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* de type b (Adsorbé) ou avec tout autre vaccin contenant DTC et un vaccin poliomyélique (VPO et/ou VPI).

Mode d'Administration

Le flacon du Vaccin Liquide Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* Type B (Adsorbé) doit être agité avant l'emploi pour homogénéiser la suspension. Le Vaccin Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à Cellule Entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* de type b (Adsorbé) doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont généralement la face antéro-latérale de la partie supérieure de la cuisse chez les nourrissons et les tout-petits. Ne pas administrer par injection intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Une seringue stérile et une aiguille stérile doivent être utilisées pour l'injection. Toute autre injection administrée en concomitance avec le Vaccin Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* de type b (Adsorbé) doit être administrée à un site différent.

Une fois ouverts, les flacons multidoses doivent être conservés entre +2°C et +8°C. Les flacons multidoses du Vaccin Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivé) et *Haemophilus influenzae* de type b (Adsorbé) d'où une ou plusieurs doses ont été prises pendant la session de vaccination, peuvent être utilisés dans les sessions subséquentes pour une période de 28 jours au maximum, pourvu que toutes les conditions suivantes soient remplies (comme décrit dans la déclaration politique de l'OMS: Manipulation des flacons de vaccin multidoses entiers remplis (forme décrite dans la déclaration politique de l'OMS: Manipulation des flacons de vaccin multidoses entiers remplis (forme décrite dans la déclaration politique de l'OMS):

- Le vaccin est actuellement préqualifié par l'OMS;
- Son utilisation jusqu'à 28 jours après l'ouverture du flacon est homologuée, conformément à ce qui a été déterminé par l'OMS;
- La date de péremption du vaccin n'est pas dépassée;
- Le flacon de vaccin a été et continuera d'être conservé aux températures recommandées par l'OMS ou le fabricant; de plus, la pastille du contrôle de vaccin, s'il en est muni, est visible sur l'étiquette du vaccin et n'a pas dépassé le point ultime d'utilisation, et le vaccin n'a pas été endommagé par le gel.

Le vaccin doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour la présence des particules étrangères et/ou une variation de son aspect physique avant l'administration. Au cas où ses particules ou ces variations sont observées, il faut jeter le vaccin.

4.3 Contreindications

Une hypersensibilité après une dose antérieure des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite ou Hib. Une hypersensibilité aux substances actives, à un des excipients du vaccin indiqués dans la rubrique 6.1. *Liste des Excipients.* La vaccination avec le Vaccin Conjugué contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche (à cellule entière), l'Hépatite B (ADNr), la Poliomyélite (Inactivée

SII

Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b

1 **NOME DO MEDICAMENTO**
Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b
Suspensão injetável em apresentação "em frasco".

2 **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Cada dose de 0,5 ml contém:
Toxóide diftérico ≥ 30 UI
Toxóide tetânico ≥ 40 UI
B. pertussis (célula inteira) ≥ 4 UI
HbSag (rADN) 15 mcg

Vacina inativada contra a poliomielite (estirpes Salk cultivadas em células Vero)
Tipo - 1 (estirpe Mahoney) 40 UD
Tipo - 2 (estirpe MEF-1) 8 UD
Tipo - 3 (estirpe Saukett) 32 UD
Hib (PRP) 10 mcg
Conjugados com TT (proteína transportadora) 19 a 33mcg
Adsorvidos em fosfato de alumínio, Al⁺⁺⁺ ≤ 1,25 mg
2-fenoxietanol 0,5 %
Para a lista completa de excipientes, veja a seção 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Suspensão injetável em frasco para injetáveis de dose única e em frasco para injetáveis multidoso. A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b é um líquido turvo rosado a amarelado no qual o adjuvante fosfato de alumínio tende a se estabilizar lentamente durante o armazenamento.

4 DADOS CLÍNICOS

4.1 Indicações terapêuticas

A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b é indicada para a imunização ativa de lactentes, a partir da idade de 6 semanas, contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite e doenças invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, num regime de 3 doses (6, 10 e 14 semanas) para a vacinação primária e uma dose de reforço com a idade de 12-24 meses.

4.2 Posologia e método de administração

Posologia

Vacinação primária:

Para a imunização ativa de lactentes, recomenda-se a administração de 3 doses de 0,5 ml com intervalo de pelo menos quatro semanas entre as doses a partir da idade de seis semanas. Em países onde a transmissão do vírus da hepatite B (HBV) é comum, a primeira dose de Hepatite B deve ser administrada o mais rápido possível após o nascimento. Neste caso, a vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b pode ser usada para completar a série primária a partir da idade de 6 semanas.

Vacinação de reforço:

Uma dose de reforço de DTP, Hib e IPV deve ser administrada preferencialmente durante o segundo ano de vida (≥ 6 meses após a última dose primária). As doses de reforço devem ser administradas de acordo com as recomendações oficiais. Uma dose de reforço pode ser administrada a crianças que receberam a vacinação primária com a vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b ou qualquer outra vacina contendo DTP e vacina contra poliomielite (OPV e/ou IPV).

Método de administração

O frasco de a vacina líquida conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser agitado antes de ser usado para homogeneizar a suspensão. A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser administrada por via intramuscular. O local de injeção recomendado é geralmente a face anterolateral da parte superior da coxa em bebês e crianças pequenas. Não administre por injeção intravascular, intradérmica ou subcutânea. Devem ser utilizadas seringas e agulhas esterilizadas para a injeção. Se for administrada qualquer outra injeção junto com a vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b, ela deve ser administrada em outro local. Uma vez abertos, os frascos multidoso devem ser mantidos entre -2°C e +8°C. Os frascos multidoso da vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b, dos quais foram retiradas uma ou mais doses da vacina durante uma sessão de imunização, podem ser usadas em sessões de imunização subsequentes por até 28 dias, desde que sejam cumpridas todas as seguintes condições (conforme descritas na declaração de política da OMS: Manuseio de frascos multidoso após a abertura, OMS/IVB/14.07):

- A vacina é atualmente pré-qualificada pela OMS;
- A vacina é aprovada para uso por até 28 dias após a abertura do frasco, conforme determinado pela OMS;
- Ajuste de temperatura da vacina ainda não é necessário;
- O frasco de vacina foi e continuará sendo armazenado às temperaturas recomendadas pela OMS ou pelo fabricante; além disso, o monitor do frasco de vacina, se houver, está visível no rótulo da vacina e não passou do ponto de descarte, e a vacina não foi danificada por congelamento.

A vacina deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas estranhas e/ou variações na aparência física antes da administração. Se qualquer uma delas for observada, descarte a vacina.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade após a administração prévia de vacinas contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite ou Hib.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na seção 6.1. *Lista de excipientes.*

A vacinação com a vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b é contraindicada se a criança apresentar uma encefalopatia de etiologia desconhecida, ocorrendo dentro de 7 dias após uma vacinação anterior com uma vacina contendo pertussis (vacinas de células inteiras ou acelulares contra coqueluche). Nestas circunstâncias, a vacinação contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b, das quais foram retiradas uma ou mais doses da vacina durante uma sessão de imunização, podem ser usadas em sessões de imunização subsequentes por até 28 dias, desde que sejam cumpridas todas as seguintes condições (conforme descritas na declaração de política da OMS: Manuseio de frascos multidoso após a abertura, OMS/IVB/14.07):

- A vacinação com a vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b é contraindicada se a criança apresentar uma encefalopatia de etiologia desconhecida, ocorrendo dentro de 7 dias após uma vacinação anterior com uma vacina contendo pertussis (vacinas de células inteiras ou acelulares contra coqueluche).

Nestas circunstâncias, a vacinação contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b, das quais foram retiradas uma ou mais doses da vacina durante uma sessão de imunização, podem ser usadas em sessões de imunização subsequentes por até 28 dias, desde que sejam cumpridas todas as seguintes condições (conforme descritas na declaração de política da OMS: Manuseio de frascos multidoso após a abertura, OMS/IVB/14.07):

- Temperatura de 40,5°C (105°F) ou superior dentro de 48 horas de uma dose inexplicada por outra causa.
- Colapso ou estado de choque (epísódio hipotônico-hiporesponsivo) dentro de 48 horas.
- Choro persistente e inconsolável que dura 3 horas ou mais, e ocorre dentro de 48 horas.
- Convulsões, com ou sem febre, que ocorrem dentro de três dias.

Pode haver circunstâncias, tais como uma alta incidência de coqueluche, quando os benefícios potenciais superem os possíveis riscos.

A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b não deve ser administrada a crianças com qualquer distúrbio de coagulação, incluindo a trombocitopenia que contraindicaria a injeção intramuscular, a menos que o benefício potencial supere claramente o risco de administração.

Os bebês e crianças com histórico de convulsões em familiares de primeiro grau (tiso é, irmãos e pais) quando são administradas vacinas contendo DTP, têm um risco maior de eventos neurológicos e danos neurológicos permanentes em comparação com bebês sem tal histórico. Bebês e crianças com reconhecidas condições neurológicas possíveis ou potenciais subjacentes parecem estar sob maior risco de manifestação do distúrbio neurológico subjacente dentro de dois a três dias pós-vacinação.

A administração de vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b a crianças com distúrbios neurológicos subjacentes comprovados ou suspeitos que não estejam progredindo ativamente deve ser decidida caso a caso.

PRECAUÇÕES

Como no caso de todas as vacinas, o vacinado deve permanecer sob observação por não menos de 30 minutos para a possibilidade de reações alérgicas imediatas ou precoces. O tratamento e supervisão médica adequados devem estar sempre disponíveis no caso de um evento anafilático raro após a administração da vacina.

IMUNODEFICIÊNCIA

As pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tanto assintomáticas como sintomáticas, devem ser imunizadas com a vacina combinada, de acordo com os cronogramas padrão. As crianças imunossuprimidas podem não ter a resposta imunológica esperada.

4.5 Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação

Uso concomitante com outras vacinas: A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b pode ser administrada concomitantemente com vacinas conjugadas de polissacarídeos pneumocócicos, vacinas contendo o sarampo, rubéola e papera (MMR), vacina oral contra poliomielite, rotavírus e vacina conjugada meningocócica, pois é pouco provável que cause interferência nas respostas imunes. A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b pode ser administrada de forma segura e eficaz ao mesmo tempo que as vacinas BCG, febre amarela e suplementos de vitamina A.

Se for considerada a administração concomitante com uma outra vacina, a imunização deve ser realizada em locais de injeção separados. A vacina conjugada (adsorvida) antidiftérica, antitetânica e contra coqueluche (célula inteira), hepatite B (rADN), poliomielite (inativada) e *Haemophilus influenzae* tipo b não deve ser misturada com nenhuma outra vacina ou outros medicamentos administrados por via parentérica.

Como com outras injeções intramusculares, use com cautela em pacientes recebendo a terapia anticoagulante. As terapias imunossupressoras, incluindo irradiação, antineoplásicos, agentes alquilantes, drogas citotóxicas e corticosteróides (utilizados em doses superiores a doses fisiológicas) podem reduzir a resposta imunológica às vacinas. A terapia com corticosteróides de curto prazo (< 2 semanas) ou injeções intra-articulares, bursais ou tendíneas com corticosteróides não devem ser imunossupressoras.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Esta vacina não se destina a administração em mulheres em idade reprodutiva, portanto, não há dados disponíveis sobre o uso em seres humanos durante a gravidez e lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não é relevante.

4.8 Efeitos indesejados

Resumo geral do perfil de segurança

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se nos dados de um ensaio clínico principal (SII-WHEXA/IN-02) realizado na Índia, no qual a Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (Inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b foi administrada em 110 crianças pequenas e 884 bebês. A maioria das reações observadas após a vacinação foram de gravidade leve ou moderada e de curta duração.

Resumo tabelado das reações adversas

Os eventos adversos são organizados de acordo com as classes de órgãos do sistema MedDRA (SOC). Dentro de cada (SOC), os termos preferidos são ordenados por frequência decrescente e depois por gravidade decrescente. A frequência de ocorrência de eventos adversos é definida como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a <1/10); incomum (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a <1/1000) e muito rara (<1/10.000). As seguintes reações adversas relacionadas ao medicamento foram relatadas em estudos clínicos.

Tabela 1: Resumo das reações adversas relatadas nos estudos clínicos

Classes de órgãos do sistema	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômitos
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção cutânea
Distúrbios e condições gerais no local da administração	Muito comum	Eritema no local da injeção
	Muito comum	Dor no local da injeção
	Muito comum	Inchaço no local da injeção
	Incomum	Nódulos
	Muito comum	Choro
	Muito comum	Irritabilidade
	Muito comum	Pirexia

4.9 Overdose

Não foram relatados casos de overdose.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas combinadas bacterianas e virais, Código ATC J07CA09.

Imunogenicidade:

A imunogenicidade da Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (Inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b foi avaliada em um ensaio clínico principal, multicêntrico, randomizado e controlado (SII-WHEXA/IN-02). Após o esquema de vacinação primária de 3 doses em lactentes, foi alcançada uma resposta imune robusta para todos os antígenos e foi demonstrado que a vacina não era inferior à vacina licenciada.

Os resultados destes estudos clínicos estão resumidos na tabela abaixo.

Tabela 2: Taxas de seroproteção/seroconversão após a imunização primária e dose de reforço da Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (Inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b.

Anticorpos (ponto de corte)	Após a dose 3 depois da vacinação primária às 6-10-14 semanas			Após a vacinação de reforço durante o segundo ano de vida		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Antidiftéricos (≥ 0,1 UI/ml)	804	801	99,6	109	108	99,1
Antitetânicos (≥ 0,1 UI/ml)	804	804	100,0	109	109	100,0
contra Bordetella pertussis (> 24 U/mL)	804	603	75,0	109	103	94,5
contra a toxina de pertussis (seroconversão*)	804	648	80,6	109	84	77,1
Anti-HbSag (≥ 10 mIU/ml)	804	787	97,9	110	110	100,0
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	804	799	99,4	109	109	100,0
Anti-Polio Tipo 1 (≥ 8 (1/diluição))	796	795	99,9	110	110	100,0
Anti-Polio Tipo 2 (≥ 8 (1/diluição))	796	791	99,4	110	108	98,2
Anti-Polio Tipo 3 (≥ 8 (1/diluição))	796	795	99,9	110	110	100,0

N = Número de sujeitos disponíveis para cada um dos antígenos,

n = Número de sujeitos que alcançaram a seroproteção/seroconversão.

* Em indivíduos sem anticorpos mensuráveis - abaixo do LLOQ - antes da vacinação, a seroconversão é definida como o alcance de um nível mensurável de anticorpos após a vacinação. Em indivíduos com anticorpos mensuráveis antes da vacinação, a seroconversão é definida como um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos no período antes e depois da vacinação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não-clínicos não revelam nenhum perigo especial para os seres humanos com base em um estudo convencional de toxicidade aguda e de dose repetida.

6 INFORMACIONES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Adsorvina sobre fosfato de alumínio Al⁺⁺⁺, São usados para ajustar o pH 2-fenoxietanol, cloreto de sódio (solução salina normal); ácido acético (glacial) e hidróxido de sódio.

6.2 Incompatibilidades

A vacina não deve ser misturada com outras vacinas ou outros medicamentos administrados por via parentérica.

6.3 Período de validade

Frasco não aberto:

O prazo de validade é de 24 meses.

Frasco aberto multidoso:

Após a primeira abertura, a vacina pode ser usada por até 28 dias, desde que seja armazenada por pelo menos 28 dias. +2°C e -8°C.

6.4 Precauções especiais de armazenamento

Armazenar no refrigerador (+2°C a +8°C). Não congelar. Descarte a vacina se congelada.

Antes de ser usada, a vacina deve ser agitada para obter um líquido homogêneo, rosado a amarelado e nublado.

Armazenar a vacina na embalagem externa para protegê-la da luz.

Não utilize esta vacina após a data de validade indicada na caixa e no rótulo.

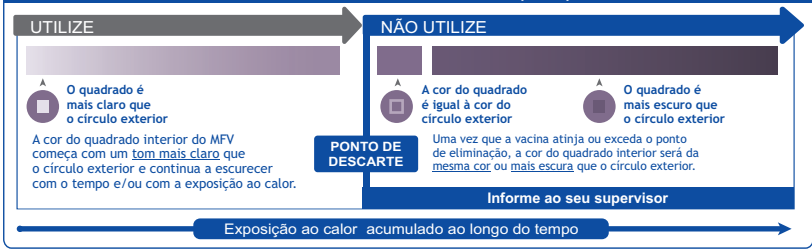
6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

Apresentação em dose única.

Frasco de 1 dose de 0,5 ml

Apresentação multidosos:

Frasco de 10 doses de 5 ml



Os monitores de frascos de vacinas (MFV) fazem parte da tampa (frasco de 2 ml) / rótulo da Vacina Conjugada (Adsorvida) Antidiftérica, Antitetânica e Contra Coqueluche (célula inteira), Hepatite B (rADN), Poliomielite (Inativada) e *Haemophilus influenzae* Tipo b fornecida através do Serum Institute of India Pvt. Ltd. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura que dá uma indicação do calor acumulado ao qual tem sido exposta a ampola. Isto adverte ao usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é muito simples. Concentre no quadrado central. A cor do quadrado mudará progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado é mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina pode ser utilizada. Assim que a cor do quadrado central tiver a mesma coloração que a do círculo exterior ou também uma coloração mais escura do que a cor do círculo exterior, a ampola deve ser descartada.

6.6 Precauções especiais para a eliminação

Qualquer produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Data de revisão: Julho de 2023

SII

Vacuna Conjugada (Adsorbida) Antidiftérica, Antitetânica y Contra la Tosferina (de célula entera), Hepatitis B (rADN), Poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* Tipo b

1 **NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICAMENTOSO**
Vacuna Conjugada (Adsorbida) Antidiftérica, Antitetânica y Contra la Tosferina (de célula entera), Hepatitis B (rADN), Poliomielitis (Inactivada) y *Haemophilus influenzae* Tipo b
Suspensión para inyección en presentación "frasco".

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de 0,5 ml contiene:
Toxóide diftérico ≥ 30 UI
Toxóide tetânico ≥ 40 UI
B. pertussis (de célula entera) ≥ 4 UI
HbSag (rADN) 15 mcg

Vacuna inactivada de pollo (Cepas Salk crecidas en las células vero)
Tipo - 1 (cepa Mahoney) 40 UD
Tipo - 2 (cepa MEF-1) 8 UD
Tipo - 3 (cepa Saukett) 32 UD
Hib (PRP) 10 mcg
Conjugado a TT (proteína portadora) 19 a 33mcg
Adsorbido en fosfato de aluminio, Al⁺⁺⁺ ≤ 1,25 mg
2-fenoxietanol 0,5 %
Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en presentación de frasco monodosis y frasco multidosos. La vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b es un líquido turbio de color rosado a amarillento en el que el adyuvante de fosfato de aluminio tiende a sedimentarse lentamente durante el almacenamiento.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicações terapêuticas

La vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b está indicada para la inmunización activa de lactantes, a partir de la edad de 6 semanas, contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b en un esquema de 3 dosis (6, 10 y 14 semanas) para la vacunación primaria vacunación y una dosis de refuerzo a la edad de 12-24 meses.

4.2 Posologia y método de administración

Posologia

Vacuinación primaria:

Para la inmunización activa de lactantes, se recomienda administrar 3 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos cuatro semanas entre dosis a partir de la edad de seis semanas. En países donde la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B (VHB) es común, la primera dosis de Hepatitis B debe administrarse tan pronto como sea posible después del nacimiento. En este caso, la vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b se puede utilizar para completar la serie primaria a partir de la edad de 6 semanas.

Vacuinación de refuerzo:

Se debe administrar una dosis de refuerzo de DTP, Hib e IPV preferiblemente durante el segundo año de vida (≥ 6 meses después de la última dosis primaria). Las dosis de refuerzo deben administrarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Se puede administrar una dosis de refuerzo a los niños que hayan recibido la vacunación primaria con la vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b o cualquier otra vacuna que contenga DTP y la vacuna contra la Poliomielitis (OPV y/o IPV).

Método de administración

El frasco de la vacuna líquida conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b debe agitarse antes de su uso para homogeneizar la suspensión. La vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b debe administrarse por vía intramuscular. El sitio de inyección recomendado generalmente es la cara anterolateral de la parte superior del muslo en bebés y niños pequeños. No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se deben utilizar jeringas y agujas estériles para la inyección. Si se administra cualquier otra inyección junto con la vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b, se la debe administrarse en un sitio diferente. Una vez abiertos, los frascos multidosos deben conservarse entre +2°C y +8°C. Los frascos multidosos de la vacuna conjugada (adsorbida) antidiftérica, antitetânica y contra la toserina (de célula entera), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b, de la que se han retirado una o más dosis de la vacuna durante una sesión de inmunización se pueden utilizar en sesiones de inmunización posteriores durante un máximo de 28 días, siempre que se cumplan todas de las siguientes condiciones (según se ha descrito en la declaración de política de la OMS: Manipulación de los frascos multidosos de la vacuna después de abrirlos OMS/IVB/14.07):

- La vacuna está actualmente precalificada para la OMS;
- La vacuna está aprobada para uso por hasta 28 días después de abrir el vial, según establecido por la OMS;
- No se haya pasado la fecha de caducidad de la vacuna;
- El frasco de la vacuna se ha almacenado y se seguirá almacenando a las temperaturas recomendadas por la OMS o por el fabricante; además, el monitor del vial de la vacuna, si está colocado, es visible en la etiqueta de la vacuna y no ha pasado el punto de descartar, y la vacuna no ha sido dañada por la congelación.

La vacuna debe inspeccion