

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hexyon suspensión inyectable en jeringa precargada  
Hexyon suspensión inyectable

Vacuna de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular), hepatitis B (rADN), poliomielitis (inactivada), y *Haemophilus influenzae* de tipo b conjugada (adsorbida).

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico	no menos de 20 UI <sup>2,4</sup> (30 Lf)
Toxoide tetánico	no menos de 40 UI <sup>3,4</sup> (10 Lf)
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>	
Toxoide pertussis	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa	25 microgramos
Poliovirus (inactivado) <sup>5</sup>	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unidades de antígeno D <sup>6</sup>
Tipo 2 (MEF-1)	7 unidades de antígeno D <sup>6</sup>
Tipo 3 (Saukett)	26 unidades de antígeno D <sup>6</sup>
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B <sup>7</sup>	10 microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato) conjugado con proteína del tétanos	12 microgramos 22-36 microgramos

<sup>1</sup> Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado (0,6 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> Como límite de confianza inferior (p=0,95) y no menos de 30 UI como valor medio

<sup>3</sup> Como límite de confianza inferior (p= 0,95)

<sup>4</sup> O actividad equivalente determinada por la evaluación de la inmunogenicidad

<sup>5</sup> Cultivado en células Vero

<sup>6</sup> Estas cantidades de antígeno son estrictamente las mismas que las expresadas anteriormente como 40-8-32 unidades de antígeno D, para virus tipo 1, 2 y 3 respectivamente, cuando se miden por otro método inmunoquímico adecuado.

<sup>7</sup> Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología recombinante de ADN

La vacuna puede contener trazas de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

### Excipiente(s) con efecto conocido

Fenilalanina.....85 microgramos

(Ver sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Hexyon es una suspensión turbia blanquecina.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) está indicada para la vacunación primaria y la vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en lactantes y niños a partir de las seis semanas de edad.

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

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Vacunación primaria:*

La vacunación primaria consiste en 2 dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en 3 dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todas las pautas de vacunación, incluyendo el Programa Extendido de Inmunización (EPI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento:

- Hexyon se puede utilizar como dosis adicional de vacuna frente a la hepatitis B a partir de las 6 semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna frente a la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente frente a la hepatitis B.
- Hexyon se puede utilizar para un calendario de vacunación combinada hexavalente/pentavalente/hexavalente combinada de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

##### *Vacunación de Recuerdo:*

Después de las dos dosis de vacunación primaria con Hexyon, debe administrarse una dosis de recuerdo.

Después de las tres dosis de vacunación primaria con Hexyon, debe administrarse una dosis de recuerdo.

Las dosis de recuerdo se deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Debe administrarse como mínimo una dosis de la vacuna frente a Hib.

En adición:

En ausencia de la vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de recuerdo de una vacuna frente a la hepatitis B. Hexyon puede utilizarse como dosis de recuerdo.

Cuando se administra una vacuna frente a la hepatitis B en el nacimiento, Hexyon o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de recuerdo después de tres dosis de vacunación primaria.

Hexyon puede utilizarse como dosis de recuerdo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente frente a la hepatitis B.

Calendario EPI de la OMS (6, 10, 14 semanas):

Después de un calendario EPI de la OMS, se debe administrar una dosis de recuerdo.

- Como mínimo, se debe administrar una dosis de recuerdo de la vacuna frente a la polio.
- En ausencia de la vacuna frente a la hepatitis B al nacer, se debe administrar un recuerdo de la vacuna frente a la hepatitis B
- Hexyon puede considerarse para la dosis de recuerdo.

## Otra población pediátrica

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

No se dispone de datos en niños mayores (consultar las secciones 4.8 y 5.1)

### Forma de administración

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

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## 4.3 Contraindicaciones

Antecedente de reacción anafiláctica después de la administración previa de Hexyon.

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a residuos en cantidades de trazas (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B) o a la vacuna frente a la tos ferina o tras la administración previa de Hexyon o a una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexyon está contraindicada si el individuo ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, en los 7 días posteriores a una vacunación previa con una vacuna que contenga pertussis (vacuna frente a tos ferina de célula entera o acelular).

En estas circunstancias la vacunación con pertussis debe suspenderse y la serie de vacunación debe continuarse con vacunas frente a difteria, tétanos, hepatitis B, poliomielitis y Hib.

No deberían administrarse vacunas que contengan pertussis a individuos con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el régimen de tratamiento, la enfermedad se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hexyon no previene enfermedades causadas por patógenos distintos a *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, se puede esperar que mediante la inmunización se prevenga la hepatitis D, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se presenta en ausencia de infección de hepatitis B. Hexyon no protege frente a infecciones de hepatitis causadas por otros agentes como el virus de hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos que infectan al hígado.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que en el momento de la vacunación exista una infección de hepatitis B no manifiesta. En estos casos, la vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B.

Hexyon no protege frente a las infecciones causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni frente a la meningitis de otro origen.

## Antes de la vacunación

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

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

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

Si se conoce que alguno de los siguientes acontecimientos adversos se ha producido tras la administración de una vacuna que contenga pertussis, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar dosis adicionales de vacunas que contengan pertussis:

- Temperatura  $\geq 40^{\circ}$  C, dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación, no atribuible a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico – hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente durante  $\geq 3$  horas, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

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

Un antecedente de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituye una contraindicación para el uso de Hexyon. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los individuos que presenten un antecedente de convulsiones febriles ya que estos acontecimientos adversos pueden ocurrir en los 2-3 días posteriores a la vacunación.

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

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

## Poblaciones Especiales

Están disponibles datos de inmunogenicidad de 105 lactantes prematuros. Estos datos apoyan el uso de Hexyon en bebés prematuros. Como era de esperar en los lactantes prematuros, se ha observado una menor respuesta inmune para algunos antígenos, cuando se comparan indirectamente con los lactantes a término, aunque se han alcanzado niveles de seroprotección (ver sección 5.1). No se recopilaron datos de seguridad en lactantes prematuros (nacidos  $\leq 37$  semanas de gestación) en los ensayos clínicos.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños muy prematuros (nacidos con  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente en aquellos con un antecedente de inmadurez respiratoria, se debe evaluar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

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

En individuos con insuficiencia renal crónica, se observa un deterioro de la respuesta frente a hepatitis B y debe considerarse la administración de dosis adicionales de vacuna frente a la hepatitis B en función del nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Los datos de inmunogenicidad en lactantes expuestos al VIH (infectados y no infectados) mostraron que Hexyon es inmunogénico en lactantes potencialmente inmunodeficientes expuestos al VIH, independientemente de su estado serológico al nacer (ver sección 5.1). No se observó ningún problema de seguridad específico en esta población.

#### Precauciones de empleo

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

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

El síncope puede ocurrir después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Deben existir procedimientos adecuados para prevenir caídas y lesiones y para manejar el síncope.

#### Interferencia con pruebas de laboratorio

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un test positivo de orina en 1 a 2 semanas posteriores a la vacunación. Deben realizarse otros tests para confirmar una infección por Hib durante este periodo.

#### Hexyon contiene fenilalanina, potasio y sodio

Hexyon contiene 85 microgramos de fenilalanina en cada 0,5 ml de dosis. La fenilalanina puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético poco común en el que la fenilalanina se acumula porque el cuerpo no puede eliminarla correctamente.

Hexyon contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "exento de potasio" y "exento de sodio".

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Hexyon se puede administrar simultáneamente con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos, vacunas frente al sarampión, las paperas, la rubéola (MMR) y la varicela, vacunas frente al rotavirus, vacuna conjugada frente al meningococo C o vacuna conjugada frente al meningococo del grupo A, C, W-135 e Y, ya que clínicamente no se ha demostrado una interferencia relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

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

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

No se han notificado interacciones clínicamente significativas con otros tratamientos o productos biológicos excepto en el caso de terapia inmunosupresora (ver sección 4.4).

Interferencia con las pruebas de laboratorio: ver sección 4.4.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede. Esta vacuna no está destinada para la administración a mujeres en edad fértil.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en individuos que recibieron Hexyon, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.

Se observó una reactogenicidad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

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

##### Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la vigilancia poscomercialización**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pírexia (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C) Irritabilidad Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Pírexia (temperatura corporal $\geq 39,6$ °C) Nódulo en el lugar de inyección
	Raras	Inflamación extensa de un miembro†

\* Reacciones adversas de notificaciones espontáneas.

† Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido notificadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Hexyon pero no directamente con Hexyon)

#### Trastornos del sistema nervioso

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

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en niños muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación) (ver sección 4.4)

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

## **4.9 Sobredosis**

No procede.



## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

La inmunogenicidad de Hexyon en niños mayores de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Los resultados obtenidos para cada uno de los componentes se resumen en las siguientes tablas:

**Tabla 1: Tasas\* de Seroprotección/Seroconversión un mes después de la vacunación primaria con 2 ó 3 dosis de Hexyon**

Valor límite de anticuerpos	Dos dosis		Tres dosis		
	3-5 Meses	6-10-14 Semanas	2-3-4 Meses	2-4-6 Meses	
	N=249**	N=123 a 220†	N=322††	N=934 a 1270‡	
	%	%	%	%	
Anti-difteria (≥ 0,01 UI/ml)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Anti-tétanos (≥ 0,01 UI/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-TP (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Anti-HBs (≥10 mUI/ml)	Con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	/	99,0	/	99,7
	Sin vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio tipo 1 (≥8 (1/dilución))	90,8	100,0	99,4	99,9	
Anti-Polio tipo 2 (≥8 (1/dilución))	95,0	98,5	100,0	100,0	
Anti-Polio tipo 3 (≥8 (1/dilución))	96,7	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0	

\* Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes)

N= Número de individuos analizados (en función de cada protocolo)

\*\* 3,5 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

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

†† 2, 3, 4 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Argentina, México, Perú) y con vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Costa Rica y Colombia)

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

§ Respuesta vacunal: Si la concentración de anticuerpos antes de la vacunación es <8 UE/ml, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser ≥8 UE /ml. Dicho de otra manera, la concentración de anticuerpos después de la vacunación debe ser ≥ al nivel previo a la inmunización

**Tabla 2: Tasas\* de Seroprotección/Seroconversión un mes después de la vacunación de recuerdo con Hexyon**

Valor límite de anticuerpos	Vacunación de recuerdo a los 11-12 meses de edad después de un ciclo de vacunación primaria de dos dosis	Vacunación de recuerdo durante el segundo año de vida después de un ciclo de vacunación primaria de tres dosis			
		3-5 Meses	6-10-14 Semanas	2-3-4 Meses	2-4-6 Meses
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 a 396‡
		%	%	%	%
Anti-difteria (≥ 0,1 UI/ml)	100,0	100,0	100,0	97,2	
Anti-tétanos (≥ 0,1 UI/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-TP (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0	
Anti-FHA (Seroconversión‡‡) (Respuesta vacunal§)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0	
Anti-HBs (≥10 mUI/ml)	Con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	/	100,0	/	99,7
	Sin vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio tipo 1 (≥8 (1/dilución))	100,0	100,0	98,9	100,0	
Anti-Polio tipo 2 (≥8 (1/dilución))	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-Polio tipo 3 (≥8 (1/dilución))	99,6	100,0	100,0	100,0	
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/ml)	93,5	98,5	98,9	98,3	

\* Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes)

N= Número de individuos analizados (en función de cada protocolo)

\*\* 3,5 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Finlandia, Suecia)

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

†† 2, 3, 4 meses sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (Finlandia)

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

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

§ Respuesta vacunal: Si la concentración de anticuerpos antes de la vacunación (antes de la primera dosis) es  $<8$  UE/ml, entonces la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de recuerdo debe ser  $\geq 8$  UE/ml. De lo contrario, la concentración de anticuerpos después de recibir la dosis de recuerdo debe ser  $\geq$  que el nivel pre inmunización (antes de la primera dosis).

#### Respuesta inmune a Hib y antígenos de pertussis después de 2 dosis a los 2 meses y 4 meses de edad

Se evaluaron las respuestas inmunes a Hib (PRP) y antígenos de pertussis (TP y FHA) en un subconjunto de sujetos que recibieron 2 dosis de Hexyon (N = 148) a los 2, 4, 6 meses de edad. Las respuestas inmunes a los antígenos PRP, TP y FHA un mes después de la administración de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad fueron similares a los observados un mes después de recibir la primovacunación de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad:

- se observaron títulos anti-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  en el 73,0% de los individuos
- respuesta vacunal anti-TP en el 97,9% de los individuos
- respuesta vacunal anti-FHA en el 98,6% de los individuos.

#### Persistencia de la respuesta inmune

Los estudios sobre la persistencia a largo plazo de los anticuerpos inducidos por la vacuna después de diferentes series de primovacunación en lactantes/niños, con y sin dosis de vacuna frente a la Hepatitis B al nacimiento han mostrado mantenimiento de niveles superiores a los niveles reconocidos como protectores o umbrales de anticuerpos para los antígenos vacunales (ver Tabla 3).

**Tabla 3: Tasas de seroprotección<sup>a</sup> a los 4,5 años de edad después de la vacunación con Hexyon**

Valor límite de anticuerpos	Vacunación primaria a las 6-10-14 semanas y vacunación de recuerdo a los 15-18 meses		Vacunación primaria a los 2-4-6 meses y vacunación de recuerdo a los 12-24 meses
	Sin vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	Con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento	Con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento
	N=173 <sup>b</sup>	N=103 <sup>b</sup>	N=220 <sup>c</sup>
	%	%	%
Anti-difteria (≥ 0,01 UI/ml)	98,2	97	100
(≥ 0,1 UI/ml)	75,3	64,4	57,2
Anti-tétanos (≥ 0,01 UI/ml)	100	100	100
(≥ 0,1 UI/ml)	89,5	82,8	80,8
Anti-TP <sup>e</sup> (≥ 8 UE/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA <sup>e</sup> (≥ 8 UE/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	99,5
Anti-Polio tipo 2 (≥ 8 (1/dilución))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-Polio tipo 3 (≥ 8 (1/dilución))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Número de individuos analizados (en función de cada protocolo)

a Generalmente aceptado como marcador subrogado (TP, FHA) o de correlación de la protección (otros componentes)

b 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación frente a hepatitis B al nacimiento (República de Sudáfrica)

c 2, 4, 6 meses con vacunación frente a la hepatitis B al nacimiento (Colombia)

d Debido a las Jornadas Nacionales de Vacunación de la OPV en el país, no se han analizado los resultados de la Polio

e 8 UE/ml corresponden a 4 LLOQ (Límite Inferior de Cuantificación en ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, ELISA)

El valor LLOQ para anti-TP y anti-FHA es 2 UE/ml

Se evaluó la persistencia de las respuestas inmunitarias frente al componente de hepatitis B de Hexyon en lactantes primovacunados con dos esquemas diferentes.

Para una serie primaria en lactantes de 2 dosis a los 3 y 5 meses de edad sin hepatitis B al nacimiento, seguida de una dosis de refuerzo a los 11-12 meses de edad, el 53,8% de los niños estaban seroprottegidos (anti-HBsAg ≥10 mUI/ml) a los 6 años de edad, y el 96,7% presentó una respuesta anamnésica tras una dosis de “desafío” con una vacuna monovalente frente a la hepatitis B.

Para una serie primaria de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una dosis de la vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento y sin un refuerzo para niños pequeños, el 49,3% de los niños estaban

seroprotectidos (anti-HBsAg  $\geq 10$  mUI/ml) a los 9 años y el 92,8% presentó una respuesta anamnésica tras una dosis de “desafío” con una vacuna monovalente frente a la hepatitis B.

Estos datos respaldan la persistencia de la memoria inmune inducida en bebés primovacunados con Hexyon.

#### Respuestas inmunes a Hexyon en bebés prematuros

Las respuestas inmunitarias a los antígenos Hexyon en bebés prematuros (105) (nacidos después de un período de gestación de 28 a 36 semanas), donde se incluyen 90 bebés nacidos de mujeres vacunadas con la vacuna Tdap durante el embarazo y 15 de mujeres no vacunadas durante el embarazo, se evaluaron tras un ciclo de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 13 meses de edad.

Un mes después de la vacunación primaria, todos los sujetos estaban seroprotectidos frente a difteria ( $\geq 0,01$  UI/ml), tétanos ( $\geq 0,01$  UI/ml) y poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  (1/dilución)); El 89,8% de los sujetos estaban seroprotectidos frente a la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 79,4% estaban seroprotectidos frente a enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml).

Un mes después de la dosis de recuerdo, todos los sujetos estaban seroprotectidos frente a difteria ( $\geq 0,1$  UI/ml), tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml) y poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  (1/dilución)); El 94,6% de los sujetos estaban seroprotectidos frente a la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 90,6% estaban seroprotectidos frente a enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g/ml). Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 98,7% y el 100% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml frente a los antígenos TP y FHA, respectivamente. Un mes después de la dosis de recuerdo, el 98,8% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  EU/ml frente a los antígenos TP y FHA. Las concentraciones de anticuerpos frente a la tos ferina aumentaron 13 veces después de la vacunación primaria y de 6 a 14 veces después de la dosis de recuerdo.

#### Respuestas inmunes a Hexyon en bebés nacidos de mujeres vacunadas con Tdap durante el embarazo

Las respuestas inmunes a los antígenos Hexyon en bebés nacidos a término (109) y prematuros (90) de mujeres vacunadas con la vacuna Tdap durante el embarazo (entre las 24 y 36 semanas de gestación) se evaluaron tras un ciclo de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 13 (recién nacidos prematuros) o 15 (recién nacidos a término) meses de edad.

Un mes después de la vacunación primaria, todos los sujetos estaban seroprotectidos frente a la difteria ( $\geq 0,01$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,01$  UI/ml) y poliovirus tipos 1 y 3 ( $\geq 8$  (1/dilución)); El 97,3% de los sujetos estaban seroprotectidos frente al poliovirus tipo 2 ( $\geq 8$  (1 / dilución)); El 94,6% de los sujetos estaban seroprotectidos frente a la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 88,0% estaban seroprotectidos frente a enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml).

Un mes después de la dosis de recuerdo, todos los sujetos fueron seroprotectidos contra la difteria ( $\geq 0,1$  UI/ml), el tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml) y los poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  (1/dilución)); El 93,9% de los sujetos estaban seroprotectidos frente a la hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml) y el 94,0% estaban seroprotectidos frente a enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g/ml).

Con respecto a la tos ferina, un mes después de la vacunación primaria, el 99,4% y el 100% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml frente a los antígenos TP y FHA, respectivamente. Un mes después de la dosis de recuerdo, el 99,4% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml frente a los antígenos TP y FHA. Las concentraciones de anticuerpos frente a la tos ferina aumentaron de 5 a 9 veces después de la vacunación primaria y de 8 a 19 veces después de la dosis de recuerdo.

#### Respuestas inmunes a Hexyon en bebés expuestos al VIH

Las respuestas inmunes a los antígenos de Hexyon en 51 lactantes expuestos al VIH (9 infectados y 42 no infectados) se evaluaron siguiendo un esquema de vacunación primaria de 3 dosis a las 6, 10 y 14 semanas de edad y una dosis de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.

Un mes después de la vacunación primaria, todos los lactantes estaban seroprotectidos frente a difteria ( $\geq 0,01$  UI/ml), tétanos ( $\geq 0,01$  UI/ml) poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  (1/dilución), hepatitis B ( $\geq 10$  UI/ml), y más del 97,6% para enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml).

Un mes después de la dosis de refuerzo, todos los sujetos estaban seroprottegidos frente a difteria ( $\geq 0,1$  UI/ml), tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml), poliovirus tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  (1/dilución), hepatitis B ( $\geq 10$  UI/mL) y más del 96,6% para enfermedades invasivas por Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g/ml).

Con respecto a la pertussis, un mes después de la vacunación primaria, el 100% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml frente a los antígenos TP y FHA. Un mes después de la dosis de refuerzo, el 100% de los sujetos desarrollaron anticuerpos  $\geq 8$  UE/ml frente a los antígenos TP y FHA. Las tasas de seroconversión definidas como un aumento mínimo de 4 veces en comparación con el nivel previo a la vacunación (antes de la dosis 1) fueron del 100% en el grupo infectado y expuesto al VIH para anti-TP y anti-FHA, y del 96,6% para anti-TP y del 89,7% para anti-FHA en el grupo no infectado y expuesto al VIH.

#### Eficacia y efectividad en la protección frente a la pertussis

La eficacia de los antígenos de pertussis acelular (aP) contenidos en la vacuna Hexyon frente a la tos ferina típica definida por la OMS como más grave ( $\geq 21$  días de tos paroxística) se ha documentado en un estudio aleatorizado, doble ciego en niños con una serie primaria de tres dosis utilizando una vacuna DTaP en un país altamente endémico (Senegal). En este estudio se observó la necesidad de administrar una dosis de recuerdo en niños pequeños. La capacidad a largo plazo de los antígenos de pertussis acelular (aP) que contiene Hexyon para reducir la incidencia de pertussis y controlar la enfermedad de la tos ferina en la infancia se demostró en un estudio nacional de vigilancia de la tos ferina en Suecia de 10 años de duración con la vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib utilizando un esquema de vacunación de 3, 5, 12 meses. Los resultados del seguimiento a largo plazo demostraron una reducción drástica de la incidencia de pertussis después de la segunda dosis, independientemente de la vacuna utilizada.

#### Efectividad en la protección frente a la enfermedad invasiva por Hib

Se ha demostrado la efectividad frente a la enfermedad invasiva por Hib de las vacunas combinadas DTaP y Hib (pentavalentes y hexavalentes incluidas las vacunas que contienen antígenos frente a Hib provenientes de Hexyon) mediante un extenso estudio de vigilancia de la enfermedad posterior a la comercialización (periodo de seguimiento de más de 5 años) en Alemania. La efectividad de la vacuna fue de 96,7 % para las primovacunas completas y de 98,5% para las dosis de recuerdo (independientemente de la primovacuna).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No se han realizado estudios farmacocinéticos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de tolerancia local.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidrogenofosfato de disodio  
Dihidrogenofosfato de potasio  
Trometamol  
Sacarosa  
Aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina  
Hidróxido de sodio, ácido acético o ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables.  
Para el adsorbente: ver sección 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otras vacunas o medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar.  
Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25 °C durante 72 horas. Al final de este periodo Hexyon se debe administrar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios sólo en caso de una desviación temporal de la temperatura.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Hexyon en jeringa precargada

0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón del émbolo (halobutilo + polipropileno) y tapón en el extremo (halobutilo), sin aguja.  
0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón del émbolo (halobutilo + polipropileno) y tapón en el extremo (halobutilo), con 1 aguja separada.  
0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón émbolo (halobutilo) y tapón en el extremo (halobutilo + polipropileno), con 2 agujas separadas.  
Tamaño de envase de 1 o 10 jeringas precargadas con o sin aguja.  
Tamaño de envase de 50 jeringas precargadas sin aguja.  
Envase múltiple de 50 (5 envases de 10) jeringas precargadas sin aguja.

#### Hexyon en vial

0,5 ml de suspensión inyectable en vial (vidrio de tipo I) con tapón (halobutilo).  
Tamaño de envase de 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Hexyon en jeringa precargada

Antes de la administración, la jeringa precargada deberá agitarse para obtener una suspensión turbia blanquecina homogénea.



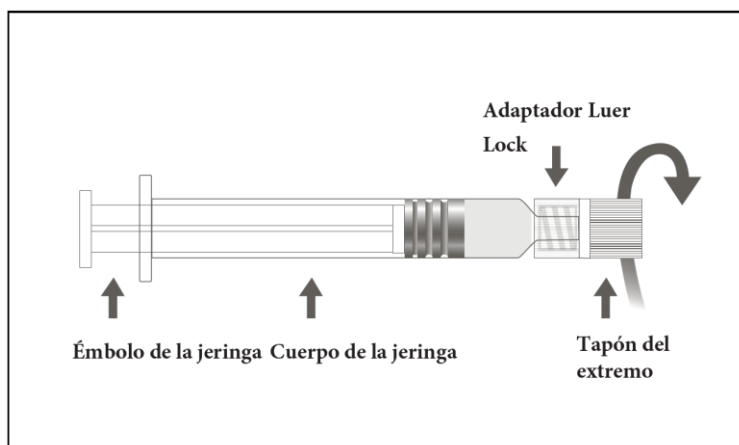
## Preparación para la administración

La jeringa con la suspensión para inyección debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. En caso de partículas extrañas, fugas, activación prematura del émbolo o sellado defectuoso de la punta, deseche la jeringa precargada.

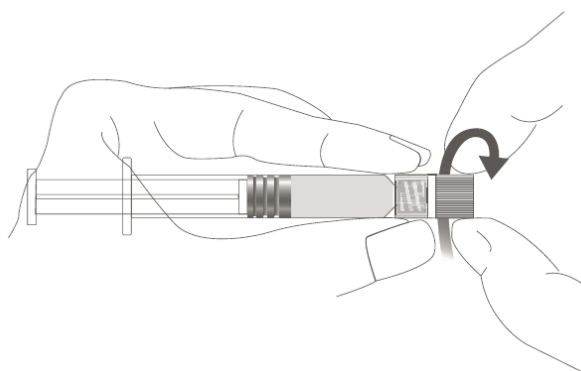
La jeringa está diseñada para un solo uso y no debe reutilizarse.

Instrucciones de uso de la jeringa precargada Luer Lock:

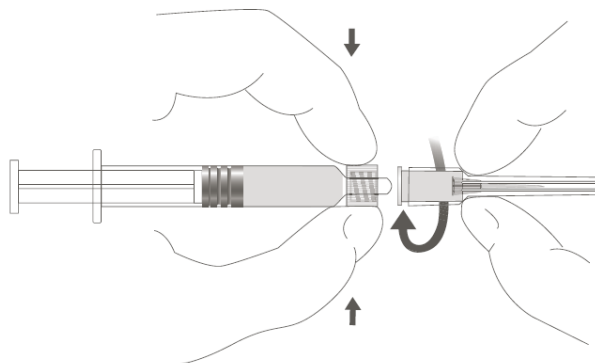
### Imagen A: Jeringa Luer Lock con tapa de punta rígida



**Paso 1:** Sujetando el adaptador Luer Lock con una mano (evite sujetar el émbolo o el cuerpo de la jeringa), desenrosque la tapa de la punta girándola.



**Paso 2:** Para conectar la aguja a la jeringa, gire suavemente la aguja en el adaptador Luer Lock de la jeringa hasta que sienta una ligera resistencia.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Hexyon en vial

El vial está diseñado para un solo uso y no debe reutilizarse.

Antes de la administración, el vial se debe agitar para obtener una suspensión turbia blanquecina homogénea.

Se debe inspeccionar visualmente la suspensión antes de su administración. En caso de detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico, desechar el vial.

Se extrae una dosis de 0,5 ml utilizando una jeringa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Pasteur Europe, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Hexyon en jeringa precargada

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/009

### Hexyon en vial

EU/1/13/829/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 17 abril 2013

Fecha de la última revalidación: 08 enero 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>