Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hexacima suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin (adsorbit) împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului (acelular, componente), hepatitei B (rADN), poliomielitei (inactivat) şi *Haemophilus influenzae* tip b conjugat.

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

O doză1 (0,5 ml) conţine:

Anatoxină difterică nu mai puţin de 20 UI2

Anatoxină tetanică nu mai puţin de 40 UI2

Antigeni *Bordetella* *pertussis*

 Anatoxină pertussis 25 micrograme

 Hemaglutinină filamentoasă 25 micrograme

Virus poliomielitic (Inactivat)3

 Tip 1 (Mahoney) 40 unităţi de antigen D4

 Tip 2 (MEF-1) 8 unităţi de antigen D4

 Tip 3 (Saukett) 32 unităţi de antigen D4

Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B5 10 micrograme

Polizaharidă *Haemophilus influenzae* tip b 12 micrograme

(Poliribosilribitolfosfat)

conjugat cu proteină tetanică 22-36 micrograme

1 Adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (0,6 mg Al3+)

2 Ca limită inferioară a intervalului de încredere (p= 0,95)

3 Produs pe celule Vero

4 Sau echivalentul cantităţii antigenice determinate printr-o metodă imunochimică adecvată

5 Produs în celule de drojdie *Hansenula polymorpha* prin tehnologia ADN recombinat

Vaccinul poate conţine urme de glutaraldehidă, formaldehidă, neomicină, streptomicină şi polimixină B, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricare (vezi pct. 4.3).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Hexacima este o suspensie albicioasă, tulbure.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) este indicat la sugarii şi copiii cu vârsta cuprinsă între şase săptămâni şi 24 de luni pentru vaccinarea primară şi pentru rapel împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, hepatitei B, poliomielitei şi bolilor invazive cauzate de *Haemophilus influenzae* tip b (Hib).

Utilizarea acestui vaccin trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

*Vaccinarea primară:*

Vaccinarea primară constă în administrarea a două doze (la un interval de minim 8 săptămâni) sau trei doze (la un interval de minim 4 săptămâni) în conformitate cu recomandările oficiale.

Pot fi utilizate toate schemele de vaccinare, inclusiv Programul Extins de Imunizare (PEI) al OMS la vârsta de 6, 10, 14 săptămâni, indiferent dacă a fost sau nu administrată la naştere o doză de vaccin împotriva hepatitei B.

Atunci când la naştere este administrată o doză de vaccin împotriva hepatitei B, Hexacima poate fi utilizat pentru administrarea unor doze suplimentare de vaccin împotriva hepatitei B, începând cu vârsta de şase săptămâni. Dacă este necesară administrarea celei de a doua doze de vaccin împotriva hepatitei B înainte de această vârstă, trebuie utilizat vaccinul monovalent împotriva hepatitei B.

*Rapel:*

După efectuarea schemei de vaccinare primară cu 2 doze de Hexacima, trebuie administrată o doză de rapel.

După efectuarea schemei de vaccinare primară cu 3 doze de Hexacima, trebuie administrată o doză de rapel.

Doza de rapel trebuie administrată la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema de vaccinare primară și în conformitate cu recomandările oficiale. Trebuie administrată cel puţin o doză de vaccin Hib.

În plus:

În cazul în care nu s-a administrat la naştere vaccinul împotriva hepatitei B, este necesar să se administreze o doză de rapel pentru vaccinul antihepatită B. Hexacima poate fi luat în considerare pentru rapel.

În cazul în care s-a aplicat programul PEI al OMS care a inclus administrarea a 3 doze de Hexacima (la vârsta de 6, 10, 14 săptămâni) şi nu s-a efectuat la naştere vaccinarea antihepatită B, trebuie administrată doza de rapel cu vaccinul antihepatită B. Trebuie administrată cel puţin o doză de rapel cu vaccinul împotriva poliomielitei. Hexacima poate fi luat în considerare pentru rapel.

Când se administrează la naştere vaccinul împotriva hepatitei B, după o efectuarea schemei de vaccinare primară cu 3 doze, pentru rapel se poate administra Hexacima sau un vaccin pentavalent DTaP-IPV/Hib.

Hexacima poate fi utilizat ca doză de rapel la persoanele care au fost vaccinate anterior cu un alt vaccin hexavalent sau cu un vaccin pentavalent DTaP-IPV/Hib asociat cu un vaccin monovalent antihepatită B.

**Alte populaţii pediatrice:**

Siguranţa şi eficacitatea Hexacima la copii cu vârsta peste 24 de luni nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Imunizarea trebuie realizată prin injectare intramusculară (IM). Locurile de injectare recomandate sunt, de preferinţă, zona antero-laterală superioară a coapsei şi muşchiul deltoid la copiii mai mari (posibil după vârsta de 15 luni).

A se vedea pct. 6.6. pentru instrucţiuni privind manipularea.

**4.3 Contraindicaţii**

Antecedente de reacţii anafilactice după o administrare anterioară a Hexacima.

Hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1, la urmele reziduale (glutaraldehidă, formaldehidă, neomicină, streptomicină şi polimixină B), la orice vaccin împotriva pertussisului sau după administrarea anterioară a Hexacima sau a unui vaccin care conţine aceleaşi substanţe active sau componente.

Administrarea Hexacima este contraindicată dacă persoana la care se va efectua vaccinarea a prezentat encefalopatie de etiologie necunoscută, apărută în decurs de 7 zile după vaccinarea anterioară cu un vaccin care conţine antigen pertussis (vaccinuri împotriva pertussisului, care conţin celule întregi sau acelulare).

În aceste circumstanţe, vaccinarea împotriva pertussisului trebuie întreruptă, iar schema de vaccinare trebuie continuată cu administrarea vaccinurilor împotriva difteriei, tetanosului, hepatitei B, poliomielitei şi Hib.

Vaccinul împotriva pertussisului nu trebuie administrat persoanelor cu boli neurologice necontrolate terapeutic sau cu epilepsie necontrolată terapeutic; vaccinul poate fi administrat doar atunci când tratamentul afecţiunii a fost stabilit, afecţiunea s-a stabilizat şi beneficiile sunt clar superioare riscurilor.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Hexacima nu va preveni bolile cauzate de microorganisme patogene, altele decât *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virusul hepatitei B, virusul poliomielitei sau *Haemophilus influenzae* tip b. Cu toate acestea, este de aşteptat ca hepatita D să fie prevenită prin imunizare, întrucât hepatita D (cauzată de antigenul delta) nu survine în absenţa infecţiei cu virusul hepatitei B.

Hexacima nu va asigura protecţie împotriva hepatitei induse de infecţia cu alte microorganisme patogene, cum sunt virusul hepatitei A, virusul hepatitei C şi virusul hepatitei E sau de alte microorganisme cu tropism hepatic.

Din cauza perioadei de incubaţie lungi a hepatitei B, este posibil ca la momentul vaccinării să fie prezentă o infecţie nediagnosticată cu virusul hepatitei B. În astfel de cazuri, este posibil ca vaccinul să nu prevină infecţia cu virusul hepatitei B.

Hexacima nu asigură protecţie împotriva bolilor infecţioase cauzate de alte tipuri de *Haemophilus influenzae* sau împotriva meningitei de alte etilologii.

Înainte de imunizare

Imunizarea trebuie amânată la persoanele cu boli sau infecţii febrile acute, de intensitate moderată până la severă. Prezenţa unei infecţii minore şi/sau a subfebrilităţii nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării.

Vaccinarea trebuie să fie precedată de o evaluare a antecedentelor medicale ale persoanei (în special vaccinările anterioare şi posibilele reacţii adverse). Administrarea vaccinului Hexacima trebuie luată în considerare cu atenţie la persoanele care au antecedente de reacţii grave sau severe în decurs de 48 de ore de la administrarea unui vaccin care conţine substanţe active similare.

Înainte de administrarea oricărui produs biologic, persoana responsabilă cu administrarea trebuie să ia toate măsurile de precauţie cunoscute pentru prevenirea reacţiilor alergice sau de orice altă natură. Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul medical şi supravegherea corespunzătoare trebuie să fie imediat disponibile în cazul unei reacţii anafilactice ulterioare administrării vaccinului.

Dacă se cunoaşte că oricare dintre următoarele evenimente s-au produs după utilizarea unui vaccin care conţine antigen pertussis, decizia de a administra doze suplimentare de vaccin care conţine antigen pertussis trebuie luată în considerare cu atenţie:

* Temperatură ≥ 40°C în decurs de 48 de ore, neprovocată de o altă cauză identificabilă;
* Colaps sau stare similară şocului (episod hipotonic-hiporesponsiv) în decurs de 48 de ore de la vaccinare;
* Plâns persistent, neconsolabil care durează ≥ 3 ore, survenit în decurs de 48 de ore de la vaccinare;
* Convulsii cu sau fără febră, survenite în decurs de 3 zile de la vaccinare.

Pot exista situaţii, cum este incidenţa mare a pertussis, când beneficiile potenţiale depăşesc riscurile posibile.

Antecedentele de convulsii febrile, antecedentele familiale de convulsii sau sindromul morţii subite a sugarului (SMSS) nu constituie o contraindicaţie pentru utilizarea Hexacima. Persoanele care au antecedente de convulsii febrile trebuie urmărite atent, întrucât evenimentele adverse pot surveni în decurs de 2 până la 3 zile după vaccinare.

Dacă după administrarea anterioară a unui vaccin care conţine anatoxină tetanică a survenit sindromul Guillain-Barré sau nevrita brahială, decizia de a administra orice vaccin care conţine anatoxină tetanică trebuie să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor potenţiale şi riscurilor posibile, cum ar fi dacă schema de vaccinare primară a fost sau nu finalizată. De regulă, vaccinarea este justificabilă în cazul persoanelor la care nu s-a efectuat schema de vaccinare primară completă (adică li s-au administrat mai puţin de trei doze).

Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de tratament imunosupresor concomitent sau de imunodeficienţă. Se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul unui astfel de tratament concomitent sau până la stabilizarea bolii preexistente. Cu toate acestea, vaccinarea persoanelor cu imunodeficienţă cronică, cum sunt persoanele infectate cu HIV, este recomandată chiar dacă răspunsul imun poate fi limitat.

Grupe speciale de pacienţi

Nu sunt disponibile date privind sugarii născuţi prematur. Totuşi, poate fi observat un răspuns imun mai redus, iar nivelul de protecţie clinică nu este cunoscut.

Răspunsurile imune la vaccin nu au fost studiate în contextul polimorfismului genetic.

La persoanele cu insuficienţă renală cronică, se observă un răspuns diminuat împtriva virusului hepatitic B, iar administrarea de doze suplimentare de vaccin împotriva hepatitei B trebuie luată în considerare, în conformitate cu titrurile de anticorpi împotriva antigenului de suprafaţă al virusului hepatitei B (anti-AgHBs).

Precauţii pentru utilizare

A nu se administra prin injecţie intravasculară, intradermică sau subcutanată.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, vaccinul trebuie administrat cu precauţie persoanelor cu trombocitopenie sau o tulburare de sângerare, întrucât sângerarea poate surveni ulterior unei administrări intramusculare.

Riscul potenţial de apnee şi necesitatea monitorizării funcţiei respiratorii în decurs de 48 până la 72 ore de la vaccinare trebuie luate în considerare atunci când se administrează schema de imunizare primară la sugari născuţi foarte prematur (născuţi ≤ 28 de săptămâni de sarcină) şi, în special, la cei care au antecedente de imaturitate respiratorie. Întrucât beneficiile vaccinării sunt mari la această grupă de sugari, vaccinarea nu trebuie oprită sau amânată.

Interferenţe cu testele de laborator

Întrucât antigenul polizaharidic capsular Hib este excretat în urină, în decurs de 1-2 săptămâni după vaccinare se poate obţine un test de urină pozitiv. Pe parcursul acestei perioade trebuie efectuate alte teste pentru a confirma infecţia cu Hib.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Datele privind administrarea concomitentă a Hexacima cu un vaccin pneumococic polizaharidic conjugat au arătat că nu există interferenţe relevante clinic în răspunsul anticorpilor la fiecare dintre antigeni.

Datele privind administrarea concomitentă a dozei de rapel de Hexacima cu vaccinuri împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei au arătat că nu există interferenţe relevante clinic în răspunsul anticorpilor la fiecare dintre antigeni. Este posibil să existe interferenţe relevante clinic în răspunsul anticorpilor între Hexacima şi vaccinul împotriva varicelei, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în acelaşi timp.

Datele privind administrarea concomitentă a vaccinurilor împotriva rotavirusului au arătat că nu există interferenţe relevante clinic în răspunsul anticorpilor la fiecare dintre antigeni.

Datele privind administrarea vaccinului Hexacima concomitent cu un vaccin meningococic C conjugat nu au indicat nicio influență relevantă din punct de vedere clinic în ceea ce privește răspunsul imun la fiecare dintre antigeni.

În cazul în care se ia în considerare administrarea concomitentă cu un alt vaccin, imunizarea trebuie efectuată la nivelul unor locuri diferite de injectare.

Hexacima nu trebuie amestecat cu niciun alt vaccin sau cu alte medicamente administrate parenteral.

Nu s-au raportat interacţiuni clinice semnificative cu alte medicamente sau produse biologice, cu excepția terapiei imunosupresive (vezi pct. 4.4).

Interferenţe cu testele de laborator: vezi pct. 4.4.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Nu este cazul. Acest vaccin nu este destinat administrării la femeile aflate la vârstă fertilă.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu este cazul.

**4.8 Reacţii adverse**

a- Rezumatul profilului de siguranţă

În cadrul studiilor clinice, reacţiile adverse raportate cel mai frecvent la persoanele la care s-a administrat Hexacima includ durere la nivelul locului de injectare, iritabilitate, plâns şi eritem la nivelul locului de injectare.

După administrarea primei doze, comparativ cu administrarea dozelor ulterioare, s-a observat o valoare uşor mai mare a reactogenicităţii solicitate.

b- Lista tabelară a reacţiilor adverse

S-a folosit următoarea convenţie pentru clasificarea reacţiilor adverse:

Foarte frecvente (≥1/10)

Frecvente (≥1/100 şi <1/10)

Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)

Rare (≥1/10000 şi <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 1: Reacţii adverse provenite din studiile clinice și raportate după punerea pe piață**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Clasificarea pe organe, aparate şi sisteme**  | **Frecvenţă** | **Reacţii adverse**  |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente | Reacţie de hipersensibilitate |
| Rare | Reacție anafilactică\* |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Foarte frecvente | Anorexie (scădere a apetitului alimentar) |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente | Plâns, somnolenţă |
| Frecvente | Plâns anormal (plâns prelungit) |
| Rare | Convulsii cu sau fără febră\*  |
| Foarte rare | Reacţii hipotonice sau episoade hipotonice -hiporesponsive (EHH) |
| Tulburări gastro-intestinale  | Foarte frecvente | Vărsături |
| Frecvente | Diaree |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Rare  | Erupţie cutanată |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Durere la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, inflamaţie la nivelul locului de injectareIritabilitateFebră (temperatură corporală >39,6°) |
| Frecvente | Induraţie la nivelul locului de injectare |
| Mai puţin frecvente | Nodul la nivelul locului de injectareFebră (temperatură corporală >39,6°) |
| Rare | Edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea† |

\*Reacții adverse în urma raportărilor spontane

† Vezi secţiunea c

c - Descrierea reacţiilor adverse selectate

Edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea La copii, au fost raportate reacţii extinse la nivelul locului de injectare (>50 mm), inclusiv edem extins al membrului, de la locul de injectare dincolo de una sau ambele articulaţii. Aceste reacţii încep în decurs de 24-72 ore după vaccinare, pot fi asociate cu eritem, încălzire, sensibilitate sau durere la nivelul locului de injectare şi se vindecă spontan în decurs de 3-5 zile. Riscurile par a fi dependente de administrarea anterioară de doze de vaccin acelular care conţine antigen pertussis, riscul fiind mai mare după utilizarea celei de a patra şi a cincea doze.

d - Evenimente adverse potenţiale (adică evenimente adverse care au fost raportate în cazul utilizării altor vaccinuri care conţin una sau mai multe substanţe active sau componente similare cu cele ale Hexacima, dar nu în mod direct în cazul vaccinării cu Hexacima).

*Tulburări ale sistemului nervos*

- Nevrita brahială şi sindromul Guillain-Barré au fost raportate după administrarea unui vaccin care conţine anatoxină tetanică.

- Neuropatia periferică (poliradiculonevrită, paralizie facială), nevrita optică, demielinizarea sistemului nervos central (scleroză multiplă) au fost raportate după administrarea unui vaccin care conţine antigeni ai hepatitei B.

- Encefalopatie/encefalită.

*Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*

Apnee la sugari născuţi foarte prematur (≤ 28 săptămâni de sarcină) (vezi pct. 4.4)

*Tulburări generale şi afecţiuni la nivelul locului de administrare*

Reacţiile edematoase care afectează unul sau ambele membre inferioare pot surveni ulterior vaccinării cu vaccinuri care conţin *Haemophilus influenzae* tip b. Dacă această reacţie survine, se întâmplă în principal după administrarea primelor doze şi în decursul primelor ore după vaccinare. Simptomele asociate pot include cianoză, eritem, purpură tranzitorie şi plâns sever. Toate evenimentele se vindecă spontan, fără sechele, în decurs de 24 de ore.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri bacteriene şi virale combinate, codul ATC:

J07CA09

Rezultatele obţinute pentru fiecare dintre substanţele active sunt rezumate în tabelele de

mai jos:

**Tabelul 1: Ratele de seroprotecţie/seroconversie\* la o lună după vaccinarea primară cu 2 sau 3 doze de Hexacima**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Valoare prag a anticorpilor** | **Două doze** | **Trei doze** |
| **3-5 luni** | **6-10-14****săptămâni** | **2-3-4****luni** | **2-4-6****luni** |
| **N=249\*\*** | **N=123 până la 220†** | **N=322††** | **N=934 până la 1270‡** |
| **%** | **%** | **%** | **%** |
| Anti-difterie(≥ 0,01 UI/ml)  |  | 99,6 | 97,6 | 99,7 | 97,1 |
| Anti-tetanos(≥ 0,01 UI/ml)  |  | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-PT(Seroconversie ‡‡)(Răspuns la vaccin§) | 93,498,4 | 93,6100,0 | 88,399,4 | 96,099,7 |
| Anti-FHA(Seroconversie ‡‡)(Răspuns la vaccin§) | 92,599,6 | 93,1100,0 | 90,699,7 | 97,099,9 |
| Anti-HB(≥ 10 mUI/ml)  | Cu vaccinare împotriva hepatitei B la naştere | / | 99,0 | / | 99,7 |
| Fără vaccinare împotriva hepatitei B la naştere | 97,2 | 95,7 | 96,8 | 98,8 |
| Anti-polio tip 1(≥ 8 (1/diluţie)) |  | 90,8 | 100,0 | 99,4 | 99,9 |
| Anti-polio tip 2(≥ 8 (1/diluţie)) |  | 95,0 | 98,5 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-polio tip 3(≥ 8 (1/diluţie)) |  | 96,7 | 100,0 | 99,7 | 99,9 |
| Anti-PRP(≥ 0,15 µg/ml)  |  | 71,5 | 95,4 | 96,2 | 98,0 |

\* Surogate (anatoxina pertussis PT, FHA) sau corelate de protecție (alte componente) general acceptate

N = Numărul de indivizi analizați (per set de protocol)

\*\*3, 5 luni, fără administrare de vaccin antihepatită B la naștere (Finlanda, Suedia)

† 6, 10, 14 săptămâni, fie că s-a administrat sau nu vaccin antihepatită B la naştere (Republica Africa de Sud),

††2, 3, 4 luni, fără vaccinare antihepatită B la naştere (Finlanda)

‡2, 4, 6 luni, fără vaccinare antihepatită B la naştere (Argentina, Mexic, Peru) și cu administrare de vaccin antihepatită B la naştere (Costa Rica şi Columbia)

‡‡ Seroconversie: creștere minimă de 4 ori comparativ cu valoarea pre-vaccinare (pre-doza 1)

§Răspuns la vaccin: în cazul în care titrul de anticorpi pre-vaccinare este  <8 EU/ml, atunci titrul de anticorpi post-vaccinare trebuie să fie ≥8 EU/ml. Altfel, titrul de anticorpi post-vaccinare ar trebui să fie ≥ cu valoarea pre-imunizare†

**Tabelul 2: Ratele de seroprotecţie/seroconversie\* la o lună după rapelul cu Hexacima**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Valoare prag a anticorpilor** | **Rapel la vârsta de 11-12 luni, după o schemă de vaccinare primară cu două doze** | **Rapel în decursul celui de-al doilea an de viaţă, administrat ulterior unei scheme de vaccinare primară cu trei doze** |
| **3-5 luni** | **6-10-14săptămâni** | **2-3-4luni** | **2-4-6luni** |
| **N=249\*\*** | **N=204†** | **N=114††** | **N=177 până la 396‡** |
| **%** | **%** | **%** | **%** |
| Anti-difterie(≥ 0,1 UI/ml)  |  | 100,0 | 100,0 | 99,1 | 97,2 |
| Anti-tetanos(≥ 0,1 UI/ml)  |  | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-PT(Seroconversie ‡‡)(Răspuns la vaccin§) | 94,398,0 | 94,4100,0 | 96,3100,0 | 96,2100,0 |
| Anti-FHA(Seroconversie ‡‡)(Răspuns la vaccin§) | 97,6100,0 | 99,4100,0 | 94,498,1 | 98,4100,0 |
| Anti-HB(≥ 10 mUI/ml)  | Cu vaccinare împotriva hepatitei B la naştere | / | 100,0 | / | 99,7 |
| Fără vaccinare împotriva hepatitei B la naştere | 96,4 | 98,5 | 97,3 | 99,4 |
| Anti-polio tip1(≥ 8 (1/diluţie)) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-polio tip 2(≥ 8 (1/diluţie)) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-polio tip 3(≥ 8 (1/diluţie)) | 99,6 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-PRP(≥ 1,0 µg/ml)  | 93,5 | 98,5 | 98,2 | 98,3 |

\* Surogate (anatoxina pertussis PT, FHA) sau corelate de protecție (alte componente) general acceptate

N = Numărul de indivizi analizați (per set de protocol)

\*\*3, 5 luni, fără administrare de vaccin antihepatită B la naștere (Finlanda, Suedia)

† 6, 10, 14 săptămâni, fie că s-a administrat sau nu vaccin antihepatită B la naştere (Republica Africa de Sud),

††2, 3, 4 luni, fără vaccinare antihepatită B la naştere (Turcia)

‡2, 4, 6 luni, fără vaccinare antihepatită B la naştere (Mexic) și cu administrare de vaccin antihepatită B la naştere (Costa Rica şi Columbia)

‡‡ Seroconversie: creștere minimă de 4 ori comparativ cu valoarea pre-vaccinare (pre-doza 1)

§ Răspuns la vaccin: în cazul în care titrul de anticorpi pre-vaccinare (pre-doza 1) <8 EU/ml, titrul de anticorpi după vaccinarea de rapel trebuie să fie ≥8 EU/ml. În caz contrar, titrul de anticorpi după vaccinarea de rapel trebuie să fie ≥ valoarea de pre-imunizare (pre-doza 1).

Răspunsurile imune la antigenele de Hib (PRP) și de pertussis (PT și FHA) au fost evaluate după utilizarea a 2 doze la un subset de subiecți cărora li s-a administrat Hexacima (N = 148) la 2, 4, 6 luni. Răspunsurile imune la antigenele PRP, PT și FHA la o lună după 2 doze administrate la 2 și 4 luni au fost similare cu acelea observate la o lună după o schemă de vaccinare primară cu 2 doze, administrată la vârsta de 3 și 5 luni: titruri anti-PRP ≥ 0,15 µg/ml au fost observate la 73,0% din indivizi, răspunsul anti-vaccin PT la 97,9% din indivizi și răspuns anti-vaccin FHA la 98,6% din indivizi.

Eficacitatea vaccinării cu antigenele de pertussis acelular (aP) conţinute în compoziţia Hexacima împotriva celor mai severe tipuri de boli induse de pertussis definite de OMS (≥ 21 zile de tuse paroxistică) este documentată într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat la sugari la care s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu 3 doze, utilizând un vaccin DTaP, într-o ţară cu nivel endemic ridicat (Senegal). În cadrul acestui studiu, a fost observată necesitatea administrării unei doze de rapel la copilul mic. Capacitatea pe termen lung a antigenelor de pertussis acelular (aP) conţinute în compoziţia Hexacima de a reduce incidenţa pertussisului şi a controla boala pertussis în copilărie, a fost demonstrată în cadrul unei supravegheri naţionale a pertussisului, cu durata de 10 ani, desfăşurată în Suedia, în cazul administrării unui vaccin pentavalent DTaP-IPV/Hib utilizându-se o schemă de vaccinare la vârstele de 3, 5, 12 luni. Rezultatele analizei pe termen lung a demonstrat o reducere marcată a incidenţei pertussisului după administrarea celei de a doua doze, indiferent de vaccinul folosit.

Eficacitatea vaccinării împotriva bolii invazive induse de Hib, în cazul utilizării de vaccinuri combinate DTaP şi Hib (vaccinuri pentavalent şi hexavalent, inclusiv vaccinuri care conţin antigenul Hib din compoziţia Hexacima) a fost demonstrată în Germania, prin intermediul unui studiu de supraveghere după punerea pe piaţă extins (desfăşurat în decursul unei perioade de urmărire de cinci ani). Eficacitatea vaccinului a fost de 96,7% după efectuarea schemei complete de vaccinare primară şi de 98,5% după administrarea dozei de rapel (indiferent de schema de vaccinarea primară).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu evidenţiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale privind toxicitatea după doze repetate şi studiile de toleranţă locală.

La locurile de injectare, s-au observat modificări inflamatorii histologice cronice, anticipându-se o vindecare lentă a acestora.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Hidrogen fosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu

Trometamol

Zahăr

Aminoacizi esenţiali inclusiv L-fenilalanină

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adsorbant: vezi pct. 2.

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest vaccin un trebuie amestecat cu alte vaccinuri sau medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringa în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston cu dop (halobutil) şi capac protector (halobutil), fără ac.

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston cu dop (halobutil) şi capac protector (halobutil), cu 1 ac separat.

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston cu dop (halobutil) şi capac protector (halobutil), cu 2 ace separate.

Mărimi de ambalaj: 1 sau 10 seringi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Înainte de administrare, seringa preumplută trebuie agitată pentru a obţine o suspensie albicioasă, tulbure, omogenă.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul în care se observă orice particule străine şi/sau variaţii ale aspectului fizic, seringa preumplută trebuie aruncată.

Pentru seringile fără ac ataşat, acul trebuie fixat ferm pe seringă, prin rotirea cu un sfert de întoarcere.

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Pasteur SA, 2 avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Franţa

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003

EU/1/13/828/004

EU/1/13/828/005

EU/1/13/828/006

EU/1/13/828/007

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 17 Aprilie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2015

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.