

Infanrix[®] Hexa

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Suspensão injetável

Seringa preenchida 0,5mL e Frasco-ampola 0,5mL

Apresentação Comercial



Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

I - Identificação do medicamento

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

APRESENTAÇÃO

Infanrix® Hexa é apresentada como pó liofilizado (Hib) para reconstituição com a suspensão injetável (DTPa-HB-IPV). A embalagem contém:

- Pó liofilizado: 01 frasco-ampola, com tampa de borracha, monodose 0,5 mL.
- Suspensão injetável: 01 seringa preenchida, com êmbolo e tampa protetora de borracha, contendo 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 2 MESES)

COMPOSIÇÃO

Após reconstituição, 1 dose (0,5 mL) contém:

Toxóide diftérico¹ não menos que 30 Unidades Internacionais (UI)
Toxóide tetânico¹ não menos que 40 Unidades Internacionais (UI)

Antígenos da *Bordetella pertussis*

Toxóide pertussis¹(PT)25 mcg
Hemaglutinina filamentososa¹ (FHA)25 mcg
Pertactina¹ (PRN)8 mcg

Antígeno de superfície da hepatite B^{2,3} (HBs)10 mcg

Poliiovírus (inativado) (IPV)

Tipo 1 (cepa Mahoney)⁴40 unidades de antígeno D
Tipo 2 (cepa MEF-1)⁴8 unidades de antígeno D
Tipo 3 (cepa Saukett)⁴32 unidades de antígeno D

Polissacarídeo *Haemophilus influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato (PRP))³ conjugado ao toxóide tetânico (TT) como proteína carreadora:

PRP10 mcg
TT~ 25 mcg

¹adsorvido no hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)₃)

²produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia do DNA recombinante

³adsorvido no fosfato de alumínio (AlPO₄)

⁴propagado em células VERO

Excipientes: lactose, cloreto de sódio, meio 199 (M-199), hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e água para injeções.

Resíduos: sulfato de neomicina e sulfato de polimixina B.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Infanrix® Hexa é indicada para a vacinação primária e de reforço em crianças contra difteria, tétano, pertussis, hepatite B, poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b.

O uso de **Infanrix® Hexa** deve ser de acordo com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade

A imunogenicidade de **Infanrix® Hexa** foi avaliada em estudos clínicos a partir de 6 semanas de idade. A vacina foi avaliada em cronogramas de 2 e 3 doses iniciais, incluindo o cronograma para o Programa Expandido de Imunização e como dose de reforço. Os resultados destes estudos clínicos estão resumidos nas tabelas a seguir.

Após um cronograma de vacinação primária de 3 doses, pelo menos 95,7% dos bebês desenvolveram níveis de anticorpo soroprotetor ou soropositivo contra cada um dos antígenos de vacina. Após vacinação de reforço (pós-dose 4), pelo menos 98,4% das crianças desenvolveram níveis de anticorpo soroprotetor ou soropositivo contra cada um dos antígenos de vacina.

Porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpo maiores ou iguais ao limite do ensaio um mês após a vacinação primária com 3 doses e a vacinação de reforço com **Infanrix® Hexa**:

Anticorpo (limite)	Pós-dose 3	Pós-dose 4 (Vacinação de reforço durante o segundo ano de vida)
--------------------	------------	---

					após um curso primário de 3 doses)
	2-3-4 meses N= 196 (2 estudos)	2-4-6 meses N=1693 (6 estudos)	3-4-5 meses N= 1055 (6 estudos)	6-10-14 semanas N= 265 (1 estudo)	N=2009 (12 estudos)
	%	%	%	%	%
Antidifteria (0,1 UI/mL) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Antitétano (0,1 UI/mL) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL.U/mL)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/mL)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/mL) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Pólio tipo 1 (diluição de 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Pólio tipo 2 (diluição de 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Pólio tipo 3 (diluição de 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/mL) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7

N = número de indivíduos

* em um subgrupo de lactentes que não receberam vacina para hepatite B no nascimento, 77,7% dos indivíduos apresentaram títulos anti-HBs \geq 10 mUI/mL

† limite aceito como indicativo de proteção

Após vacinação completa de acordo com um cronograma de vacinação primária com 2 doses e reforço com **Infanrix® Hexa**, pelo menos 97,9% dos indivíduos desenvolveram níveis de anticorpo soroprotetor ou soropositivo contra cada um dos antígenos de vacina.

Porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpo maiores ou iguais ao limite do ensaio um mês após vacinação primária de 2 doses e vacinação de reforço com **Infanrix® Hexa**:

Anticorpo (limite)	Pós-dose 3 (Vacinação a 2-4-12 meses de idade) N=196 (1 estudo)	Pós-dose 3 (Vacinação a 3-5-11 meses de idade) N=532 (3 estudos)
	%	%
Antidifteria (0,1 UI/mL) †	100,0	100,0
Antitétano (0,1 UI/mL) †	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/mL)	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/mL)	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/mL)	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/mL) †	99,8	98,9
Anti-Pólio tipo 1 (diluição de 1/8) †	98,4	99,8
Anti-Pólio tipo 2 (diluição de 1/8) †	98,4	99,4
Anti-Pólio tipo 3 (diluição de 1/8) †	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/mL) †	100,0	99,6

N = número de indivíduos

† limite aceito como indicativo de proteção

Correlatos sorológicos de proteção foram estabelecidos para difteria, tétano, poliomielite, Hepatite B e Hib. Para coqueluche, não há correlato sorológico de proteção. No entanto, como a resposta imune aos antígenos da coqueluche após a administração de **Infanrix® Hexa** é equivalente à da vacina **Infanrix (DTPa)** (vacina difteria, tétano e pertussis acelular), espera-se que a eficácia protetora das duas vacinas seja equivalente.



Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Imunogenicidade em bebês e crianças pequenas nascidas de mães vacinadas com dTpa durante a gravidez

Dados clínicos obtidos de mais de 500 bebês e crianças pequenas não mostraram interferência clínica relevante entre a vacinação com **Refortrix®** em gestantes e a resposta dos bebês e crianças pequenas à difteria, tétano, hepatite B, vírus pólio inativado, *Haemophilus influenzae* tipo b ou antígenos pneumocócicos. Embora concentrações mais baixas de anticorpos contra alguns antígenos pertussis tenham sido observadas após a vacinação primária e de reforço, 92,1-98,1% dos indivíduos nascidos de mães vacinadas durante a gestação responderam contra todos os antígenos pertussis após a vacinação de reforço. Os dados epidemiológicos atuais sobre coqueluche não sugerem nenhuma relevância clínica dessa interferência imunológica.

Eficácia na proteção contra pertussis

A eficácia protetora do componente pertussis da vacina **Infanrix (DTPa)** contra pertussis típica definida pela OMS (≥ 21 dias de tosse paroxística) foi demonstrada após três doses de imunização primária nos estudos tabelados a seguir:

Estudo	País	Esquema	Eficácia da vacina	Considerações
Estudo de contato doméstico, cego e prospectivo	Alemanha	3,4,5 meses	88,7%	Com base em dados coletados de contatos secundários em ambiente doméstico onde havia um caso índice de coqueluche típica.
Um estudo de eficácia patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (NIH)	Itália	2,4,6 meses	84%	Em um estudo de acompanhamento do mesmo grupo, confirmou-se eficácia de até 60 meses após a conclusão do ciclo de vacinação primária sem a administração de uma dosagem de reforço para pertussis.

Imunogenicidade em bebês prematuros

A imunogenicidade de **Infanrix® Hexa** foi avaliada em três estudos incluindo aproximadamente 300 bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 24 a 36 semanas) após um curso de vacinação primária com 3 doses, a 2, 4 e 6 meses de idade. A imunogenicidade de uma dose de reforço a 18 a 24 meses de idade foi avaliada em aproximadamente 200 bebês prematuros.

Um mês após a vacinação primária, pelo menos 98,7% dos indivíduos estavam soroprotetidos contra difteria, tétano e poliovírus tipos 1 e 2; pelo menos 90,9% apresentavam níveis soroprotetores de anticorpo contra antígenos de hepatite B, PRP e poliovírus tipo 3; e todos os indivíduos foram soropositivos para anticorpos contra FHA e PRN enquanto que 94,9% foram soropositivos para anticorpos anti-PT.

Um mês após a dose de reforço, pelo menos 98,4% dos indivíduos apresentavam níveis de anticorpo soroprotetores ou soropositivos contra cada um dos antígenos, exceto contra PT (pelo menos 96,8%) e hepatite B (pelo menos 88,7%). A resposta à dose de reforço, em termos de aumento em vezes nas concentrações de anticorpo (15 a 235 vezes), indica que os bebês prematuros estavam adequadamente imunizados para todos os antígenos de **Infanrix® Hexa**.

Em um estudo de acompanhamento, aproximadamente 2,5 a 3 anos após a dose de reforço, 85,3% das crianças ainda estavam soroprotetidas contra hepatite B e pelo menos 95,7% estavam soroprotetidas contra os três tipos de poliovírus e PRP.

Persistência da resposta imune

A persistência da resposta imunológica a um cronograma primário com 3 doses e dose de reforço com **Infanrix® Hexa** foi avaliada em crianças de 4 a 8 anos de idade. Foi observada imunidade protetora contra os três tipos de poliovírus e PRP em pelo menos 91,0% das crianças e contra difteria e tétano em pelo menos 64,7% das crianças. Pelo menos 25,4% (anti-PT), 97,5% (anti-FHA) e 87,0% (anti-PRN) das crianças estavam soropositivas contra os componentes da coqueluche.

Com relação à hepatite B, concentrações de anticorpos soroprotetores após um esquema primário com 3 doses e dose de reforço com **Infanrix® Hexa** demonstraram persistir em $\geq 85\%$ dos indivíduos entre 4 e 5 anos de idade e em $\geq 72\%$ dos indivíduos entre 7 e 8 anos de idade, em $\geq 60\%$ dos indivíduos entre 12 e 13 anos de idade e em 53,7% dos indivíduos entre 14 e 15 anos de idade. Adicionalmente, após um esquema primário de 2 doses e dose de reforço, protetoras concentrações de anticorpos soroprotetores contra hepatite B persistiu em $\geq 48\%$ dos indivíduos entre 11 e 12 anos de idade.

A memória imunológica da hepatite B foi confirmada em crianças de 4 a 15 anos de idade. Estas crianças haviam recebido **Infanrix® Hexa** como vacinação primária e de reforço na infância e, quando uma dose adicional da vacina monovalente de HBV foi administrada, imunidade protetora foi observada em pelo menos 93% dos indivíduos.

Experiência pós-comercialização

Os resultados do acompanhamento de longo prazo na Suécia demonstraram que as vacinas acelulares contra pertussis são altamente eficazes em crianças, quando administradas de acordo com o esquema de vacinação primária de 3 e 5 meses, com uma dose de reforço em aproximadamente 12 meses. Contudo, os dados indicam que a proteção contra pertussis pode estar diminuída aos 7-8 anos de idade. Isso sugere que uma segunda dose de reforço da vacina pertussis é justificável em crianças com idade de 5-7 anos que tenham sido previamente vacinadas seguindo-se esse esquema.

A efetividade do componente Hib de **Infanrix® Hexa** foi pesquisada através de um extensivo estudo de vigilância pós-comercialização conduzido na Alemanha. Ao longo do período de 7 anos de acompanhamento, a efetividade do componente Hib de duas vacinas hexavalentes, sendo uma delas **Infanrix® Hexa**, foi de 89,6% com uma série primária completa e de 100% com uma série primária completa mais a dose de reforço (independente da vacina Hib usada para imunização primária).

Infanrix® Hexa tem sido a principal vacina contendo Hib disponível na Itália desde 2006. A vacina é administrada aos 3, 5 e 11 meses de idade e a cobertura excede 95%. A doença causada pelo Hib continuou a ser bem controlada, com não mais que três casos confirmados de infecção pelo Hib relatados anualmente entre 2006 e 2011, em crianças italianas com idade inferior a 5 anos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vacinas bacterianas e virais combinadas, código ATC J07CA09



Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Farmacodinâmica

Para informações, ver o item Resultados de Eficácia.

Farmacocinética

Para vacinas, não é necessária a avaliação das propriedades farmacocinéticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Infanrix® Hexa é contraindicada em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes ou resíduos (ver o item Composição) e de hipersensibilidade após administração prévia das vacinas contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomielite ou Hib.

Infanrix® Hexa é contraindicada se a criança tiver sofrido encefalopatia de etiologia desconhecida, no período de até sete dias após vacinação prévia com vacina contendo pertussis. Nesses casos, a vacinação contra coqueluche deve ser descontinuada e o ciclo de vacinação deve ser completado com as vacinas contra difteria, tétano, hepatite B, poliomielite inativada e Hib.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com outras vacinas, a administração de **Infanrix® Hexa** deve ser adiada em pessoas apresentando doença febril aguda grave. A presença de infecção leve não representa contraindicação.

A vacinação deve ser precedida por uma avaliação completa do histórico médico (especialmente com relação à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e por exame clínico.

Uma resposta imune protetora pode não ser obtida com todas as vacinas (ver o item Resultados de Eficácia).

Infanrix® Hexa não prevenirá doenças causadas por patógenos diferentes de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, vírus da hepatite B, poliovírus ou *Haemophilus influenzae* tipo b. Contudo, pode-se esperar que a hepatite D seja evitada pela imunização, uma vez que a hepatite D (causada pelo agente delta) não ocorre na ausência da infecção por hepatite B.

Se qualquer um dos seguintes eventos a seguir ocorrer ao mesmo tempo da administração da vacina contendo pertussis, a decisão de administrar doses adicionais de vacinas contendo pertussis deve ser cuidadosamente considerada:

- Temperatura igual ou superior a 40°C em um período de até 48 horas após a vacinação, que não seja devido a outra causa identificável;
- Colapso ou estado semelhante ao choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) em um período de até 48 horas após a vacinação;
- Choro persistente e inconsolável com duração igual ou superior a três horas, em um período de até 48 horas após a vacinação;
- Convulsões, com ou sem febre, em um período de até três dias após a vacinação.

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

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, que incluem espasmos infantis, epilepsia incontrolada e encefalopatia progressiva, é melhor adiar a vacinação com pertussis (Pa ou Pw) até que a condição seja corrigida ou estabilizada. Entretanto, a decisão de administrar a vacina de pertussis deve ser tomada caso a caso, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Assim como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Infanrix® Hexa deve ser administrada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou com algum distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nesses pacientes.

Não administrar **Infanrix® Hexa** por via intravenosa ou intradérmica.

Infanrix® Hexa contém traços de neomicina e polimixina. A vacina deve ser usada com cautela em pacientes com conhecida hipersensibilidade a um destes antibióticos.

Histórico de convulsões febris, história familiar de convulsões ou Síndrome da Morte Súbita Infantil (SIDS) não constituem contraindicações para o uso de **Infanrix® Hexa**. Crianças com histórico de convulsões febris após receberem determinadas vacinas devem ser acompanhadas de perto, uma vez que tais eventos adversos podem ocorrer dentro de dois a três dias após a vacinação.

Dados de estudos clínicos indicam que, quando **Infanrix® Hexa** é coadministrada com a vacina pneumocócica (conjugada), a taxa de reações febris é mais elevada comparada àquela que ocorre após a administração de **Infanrix® Hexa** isoladamente.

Foram observadas taxas aumentadas de convulsões (com ou sem febre) e episódio hipotônico hiporresponsivo (HHE) com administração concomitante de **Infanrix® Hexa** e a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) (ver Reações Adversas).

O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as diretrizes de tratamento locais.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à agulha de injeção. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

Populações Especiais

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é considerada contraindicação. A resposta imunológica esperada, no entanto, pode não ser obtida após a vacinação de pacientes imunodeprimidos.



Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Estudos clínicos indicam que **Infanrix® Hexa** pode ser dada à bebês prematuros, contudo, como esperado nesta população, uma resposta imunológica menor foi observada para alguns antígenos (ver os itens Reações Adversas e Resultados de Eficácia).

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório durante 48 a 72 horas devem ser considerados quando se realiza o ciclo primário de vacinação em bebês prematuros, (que nasceram com ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente naqueles que tenham histórico de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação nesses bebês é alto, ela não deve ser evitada nem postergada.

Interferência com exames laboratoriais

Como o antígeno polissacarídeo capsular do Hib é excretado na urina, um teste de urina positivo pode ser observado no período de uma a duas semanas após a vacinação. Outros testes devem ser feitos, de modo a confirmar a infecção pelo Hib durante esse período.

A borracha da tampa protetora e do êmbolo da seringa preenchida e a tampa do frasco-ampola não são feitas de borracha natural de látex.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que a vacina produza algum efeito na habilidade de dirigir e de usar máquinas.

Gravidez e lactação

Como **Infanrix® Hexa** não está indicada para uso em adultos, dados adequados sobre seu uso durante a gravidez ou a lactação em humanos e estudos de reprodução em animais não estão disponíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Infanrix® Hexa pode ser administrada concomitantemente com vacinas pneumocócica (conjugada), vacina meningocócica C (conjugados CRM197 e TT), vacina meningocócica ACWY (conjugada), vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), vacina rotavírus humano G1P[8], vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada). Dados não mostraram nenhuma interferência clinicamente relevante na resposta dos anticorpos a cada um dos antígenos individuais.

Quando **Infanrix® Hexa** foi coadministrada com a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) e vacinas pneumocócica (conjugada), resultados inconclusivos foram observados em estudos para resposta ao antígeno do poliovírus inativado tipo 2 e antígeno pneumocócico conjugado do sorotipo 6B. Esses dados não sugerem interferência clinicamente significativa.

Dados de estudos clínicos indicam que, quando **Infanrix® Hexa** é coadministrada com a vacina pneumocócica (conjugada), a taxa de reações febris é mais elevada comparada àquela que ocorre após a administração de **Infanrix® Hexa** isoladamente.

O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as diretrizes de tratamento locais.

Dados de estudos clínicos indicam uma maior ocorrência de febre, dor no local da injeção, perda de apetite e irritabilidade quando **Infanrix® Hexa** é coadministrada com a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) e a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Assim como com outras vacinas, pode-se esperar que, em pacientes recebendo terapia imunossupressora, uma resposta imunológica adequada não seja alcançada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de Validade

36 meses

Armazenamento

Armazenar em geladeira (2°C e 8°C)

A suspensão DTPa-HB-IPV e a vacina reconstituída não devem ser congeladas. Descarte se tiverem sido congeladas.

Proteger da luz.

Durante o transporte, as condições recomendadas de armazenagem devem de ser respeitadas.

Após a reconstituição, a vacina deve ser injetada imediatamente. Contudo, a vacina pode ser mantida por até oito horas em temperatura de 21°C ou menos.

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

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

Após preparo, manter a 21°C ou menos por até oito horas.

Aspectos físicos/Características organolépticas

O componente DTPa-HB-IPV é apresentado como uma suspensão branca e turva em uma seringa preenchida. Sob armazenagem, um depósito branco e uma camada superior límpida podem ser observados. Essa é uma observação normal.

O componente Hib liofilizado é apresentado como um pó branco em um frasco de vidro.

A vacina reconstituída apresenta-se como uma suspensão ligeiramente mais turva do que o componente líquido separado. Isso é normal e não prejudica a ação da vacina. No caso de outra variação ser observada, descarte a vacina.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Infanrix® Hexa é para injeção intramuscular profunda.

Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Infanrix® Hexa não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa ou intradérmica.

Infanrix® Hexa não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Instruções para uso e manuseio

A suspensão DTPa-HB-IPV deve ser bem agitada, a fim de se obter uma suspensão branca, turva e homogênea. A suspensão DTPa-HB-IPV e o pó de Hib devem ser visualmente inspecionados para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Caso um destes venha a ser observado, não se deve administrar a vacina.

Infanrix® Hexa deve ser reconstituída adicionando-se todo o conteúdo da seringa de DTPa-HB-IPV ao frasco contendo o liofilizado de Hib. A mistura deve ser bem agitada até que o pó esteja completamente dissolvido na suspensão.

Faz parte das Boas Práticas Clínicas somente injetar uma vacina quando ela tiver atingido a temperatura ambiente. Além disso, um frasco a temperatura ambiente garante elasticidade suficiente do êmbolo de borracha para minimizar qualquer liberação de partículas de borracha. Para atingi-la, o frasco deve ser mantido em temperatura ambiente ($25 \pm 3^\circ\text{C}$) por pelo menos cinco minutos antes de se conectar a seringa preenchida e se reconstituir a vacina.

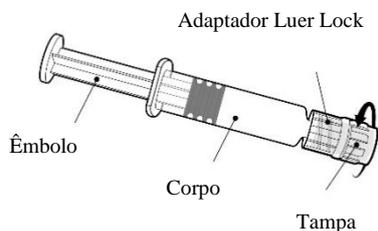
A vacina reconstituída apresenta-se como uma suspensão ligeiramente mais turva que o componente líquido sozinho. Esta é uma observação normal.

A vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Caso um destes venha a ser observado, não se deve administrar a vacina.

Após a reconstituição, a vacina deve ser injetada imediatamente. Contudo, a vacina pode ser mantida por até oito horas em temperatura de 21°C ou menos.

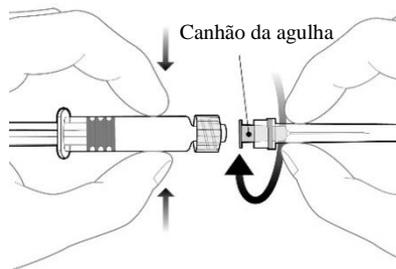
Retire todo o conteúdo do frasco-ampola.

Instruções para uso da seringa



Segure a seringa pelo corpo, não pelo êmbolo.

Remova a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário.



Para conectar a agulha à seringa, conecte o canhão da agulha ao adaptador Luer Lock e gire um quarto de volta no sentido horário até travar.

Não puxe o êmbolo da seringa de forma que este desconecte do corpo. Caso isso aconteça, não administre a vacina.

Qualquer produto ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

Posologia

Vacinação primária

O esquema de vacinação primária consiste em duas ou três doses (de 0,5 mL) que devem ser administradas de acordo com as recomendações oficiais (ver o item Resultados de Eficácia). **Infanrix® Hexa** pode ser considerada para o reforço se a composição do antígeno estiver de acordo com as recomendações oficiais.

Vacinação Primária	Vacinação de Reforço	Considerações Gerais
Lactentes de termo completo		
3 doses	Uma dose de reforço pode ser administrada.	• Deve haver um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses primárias.



Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

		<ul style="list-style-type: none">• Ao administrar uma dose de reforço, esta deverá ocorrer pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário de vacinação, preferencialmente antes dos 18 meses de idade.
2 doses	Uma dose de reforço deve ser administrada.	<ul style="list-style-type: none">• Deve haver um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses primárias.• Ao administrar uma dose de reforço, esta deverá ocorrer pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário de vacinação, preferencialmente entre 11 e 13 meses de idade.
Lactentes de pré-termo nascidos após pelo menos 24 semanas de idade gestacional		
3 doses	Uma dose de reforço deve ser administrada.	<ul style="list-style-type: none">• Deve haver um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses primárias.• Ao administrar uma dose de reforço, esta deverá ocorrer pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário de vacinação, preferencialmente antes dos 18 meses de idade.

O programa expandido para o esquema de imunização (com 6, 10, 14 semanas de idade) pode ser usado somente se a vacina para hepatite B tiver sido dada ao nascimento.

Quando a dose da vacina de hepatite B é dada ao nascimento, **Infanrix® Hexa** pode ser usada como um substituto das doses adicionais da vacina de hepatite B a partir da idade de 6 semanas. Se uma segunda dose da vacina de hepatite B for necessária antes desta idade, recomenda-se utilizar a vacina hepatite B monovalente.

As medidas imunoproláticas localmente estabelecidas contra a hepatite B devem ser mantidas.

Outras combinações de antígenos têm sido estudadas em ensaios clínicos após a vacinação primária com **Infanrix® Hexa** e podem ser usadas para uma dose de reforço: vacina difteria, tétano, pertussis acelular (DTPa), vacina difteria, tétano, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa+Hib), vacina difteria, tétano, pertussis acelular, poliomielite inativada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV+Hib) e vacina difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B, poliomielite inativada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-HB-IPV+Hib).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ensaio clínico

O perfil de segurança apresentado a seguir está baseado nos dados de mais de 16.000 indivíduos.

Como tem sido observado para DTPa e associações contendo DTPa, um aumento na reatogenicidade local e febre foi relatado após a vacinação de reforço com **Infanrix® Hexa** em comparação ao ciclo primário.

As reações adversas relatadas são listadas de acordo com a seguinte frequência:

Reações muito comuns (ocorrem em 10 % dos pacientes que utilizam este medicamento): perda de apetite, irritabilidade, choro anormal, inquietação, dor, vermelhidão, inchaço na área da injeção (menor ou igual a 50 mm), febre igual ou acima de 38°C e sonolência.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): nervosismo, vômito, diarreia, coceira*, inchaço local na área da injeção (maior que 50 mm)**, febre acima de 39,5°C, reações no local da injeção, incluindo endurecimento do músculo.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção do trato respiratório superior (nariz, faringe, garganta), fadiga (cansaço), tosse*, inchaço espalhado no membro onde foi feita a injeção, algumas vezes envolvendo a articulação próxima ao local da aplicação**.

Reações raras (ocorrem em menos de 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): bronquite, *rash* (erupções cutâneas).

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): convulsões (com ou sem febre)***, dermatite, urticária (coceira)*.

* Observado apenas com outras vacinas contendo DTPa da GlaxoSmithKline.

** Crianças que receberam vacinas contra coqueluche acelular são mais propensas a sofrer reações envolvendo inchaço após a administração de reforço, em comparação com crianças que receberam vacinas com células inteiras. Estas reações se resolvem, em média, em quatro dias.

*** Análise dos relatórios pós-comercialização sugerem um potencial aumento do risco de convulsões (com ou sem febre) e HHE quando comparados os grupos que relataram uso de **Infanrix® Hexa** com vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) ao grupo que relatou o uso de **Infanrix® Hexa** sozinha.

Dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas relacionadas ao medicamento foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização.

Reações raras (ocorrem em menos de 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): linfadenopatia, trombocitopenia, reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo)***, apneia* [ver Advertências e Precauções referentes a bebês prematuros (que nasceram com ≤ 28 semanas de gestação)], Edema angioneurótico*, extensivas reações de edema, edema de todo o membro onde a injeção foi aplicada**, vesículas no local da injeção.



Infanrix® Hexa

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

* Observado apenas com outras vacinas contendo DTPa da GlaxoSmithKline.

** Crianças que receberam vacinas contra coqueluche acelular são mais propensas a sofrer reações envolvendo inchaço após a administração de reforço, em comparação com crianças que receberam vacinas com células inteiras. Estas reações se resolvem, em média, em quatro dias.

*** Análise dos relatórios pós-comercialização sugerem um potencial aumento do risco de convulsões (com ou sem febre) e HHE quando comparados os grupos que relataram uso de **Infanrix® Hexa** com vacina pneumocócica 13-valente (adsorvida) ao grupo que relatou apenas o uso de **Infanrix® Hexa** sozinha.

Segurança em bebês prematuros

Infanrix® Hexa foi administrada em mais de 1000 bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 24 a 36 semanas) em estudos de vacinação primária e em mais de 200 bebês prematuros como dose de reforço no segundo ano de vida. Em estudos comparativos, taxas semelhantes de sintomas foram observadas em bebês prematuros e recém-nascidos.

Segurança em bebês e crianças pequenas nascidas de mães vacinadas com dTpa durante a gravidez

Infanrix® Hexa foi administrada em estudos clínicos a mais de 500 indivíduos nascidos de mães que durante a gravidez foram vacinadas com dTpa ou placebo. O perfil de segurança de **Infanrix® Hexa** foi semelhante, independentemente da exposição/não exposição à vacina dTpa durante a gravidez.

Experiência com a vacina hepatite B

Durante a vigilância pós-comercialização foram relatados casos de meningite, reação semelhante a doença do soro, paralisia, encefalite, encefalopatia, neuropatia, neurite, hipotensão, vasculite, líquen plano, eritema multiforme, artrite, cansaço muscular após o uso da vacina hepatite B da GlaxoSmithKline Biologicals em crianças com idade < 2 anos. A relação causal com a vacina não foi estabelecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis até o momento não são suficientes para considerações acerca de superdosagem com **Infanrix® Hexa**.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0162

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ N° 12108

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals - 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint Amand Les Eaux - França ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Parc de La Noire Epine - Rua Fleming 20, 1300 - Wavre - Bélgica.

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L2041_infanrixhexa_sus_inj_GDS22



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera a bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
05/04/2013	0258280/13-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
24/10/2013	0897206/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2013	0897206131	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2013	Identificação do medicamento Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo usar/ instruções para uso e manuseio Dizeres legais	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
04/11/2013	0925087/13-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2013	0827225/13-5	Alteração de Texto de Bula	21/10/2013	Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
22/04/2014	0301768/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0301768141	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	Advertências e Precauções Reações Adversas - 4. o que devo saber antes de usar este medicamento? - 8. quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

04/03/2015	0194503/15-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2015	0076057/15-9	10467 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	Identificação do medicamento; Indicações; Resultados de Eficácia; Contraindicações; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Cuidados de armazenamento dos medicamentos; Posologia e Modo de Usar; Reações Adversas; Superdose; Dizeres Legais; Para que este medicamento é indicado?; Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; Como devo usar este medicamento?; Quais os males que esse medicamento pode me causar?	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
03/06/2015	0493581/15-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	0156874/15-4	1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	Dizeres Legais	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			20/02/2015	0156970/15-8	1940 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	04/05/2015			
			27/02/2015	0184015/15-1	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015			

Histórico de Alteração de Bula

04/12/2015	1060149/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2015	1060149/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2015	<p><u>VPS</u> Composição 2. Resultados de Eficácia 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas</p> <p><u>VP</u> Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?</p>	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
15/07/2016	2081838/16-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0196362/15-7	05/03/2015	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	17/06/2016	<p><u>VPS</u> Apresentação 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas</p> <p><u>VP</u> Apresentação 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males este medicamento pode causar?</p>	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

25/03/2019	0265748191	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0265748191	25/03/2019	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2019	<p><u>VPS</u> Composição 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas</p> <p><u>VP</u> Composição 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
03/04/2020	1015578/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2020	1015578/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2020	<p><u>VPS</u> 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas</p> <p><u>VP</u> 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
17/04/2020	1180640201	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2017	1015578/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2020	<p><u>VPS</u> 2. Resultados De Eficácia 6. Interações Medicamentosas</p> <p><u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p>	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

			17/04/2020	1180640201	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2020	<u>VPS</u> 2. Resultados De Eficácia Dizeres Legais <u>VP</u> Dizeres Legais		
10/02/2021	0541809217	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2021	0541809217	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2021	<u>VPS</u> 9. Reações Adversas <u>VP</u> 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
01/02/2022	0404709222	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	<u>VPS</u> Composição 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento <u>VP</u> Composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
29/06/2022	4357921/22-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2020	1048446/20-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	30/05/2022	<u>VPS</u> Indicações 2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas Dizeres Legais <u>VP</u> Para que este medicamento é indicado? 8. Quais males este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP e VPS	PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
08/08/2023	0829114/23-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2023	0735271/23-9	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	17/07/2023	<u>VPS</u> Dizeres Legais <u>VP</u> Dizeres Legais	VP e VPS	PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Histórico de Alteração de Bula

03/10/2023	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2022	5039085/22-6	o 11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) - Moderada	31/07/2023	<u>VPS</u> Apresentação 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar <u>VP</u> Apresentação	VP e VPS	PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
------------	----	---	------------	--------------	---	------------	--	----------	---