Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Hexacima, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000246654).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexacima>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hexacima suspensie injectabilă în seringă preumplută

Hexacima suspensie injectabilă

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 UI2,4 (30 Lf)

Anatoxină tetanică nu mai puţin de 40 UI3,4 (10 Lf)

Antigene *Bordetella* *pertussis*

Anatoxină pertussis 25 micrograme

Hemaglutinină filamentoasă 25 micrograme

Virus poliomielitic (Inactivat)5

Tip 1 (Mahoney) 29 unităţi de antigen D6

Tip 2 (MEF-1) 7 unităţi de antigen D6

Tip 3 (Saukett) 26 unităţi de antigen D6

Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B7 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) și nu mai puțin de 30 UI ca valoare medie

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

4 Sau activitatea echivalentă determinată printr-o evaluare a imunogenității

5 Cultivat pe celule Vero

6 Aceste cantități de antigen sunt strict aceleași cu cele exprimate anterior ca 40-8-32 unități de antigen D, pentru virusul de tip 1, 2 și respectiv 3, atunci când sunt măsurate printr-o altă metodă imunochimică adecvată

7 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 fabricaţie (vezi pct. 4.3).

Excipient cu efect cunoscut:

Fenilalanină……………85 micrograme

(Vezi pct. 4.4)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie injectabilă.

Hexacima este o suspensie albicioasă, tulbure.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) este indicat la sugari şi copii cu vârsta începând de la şase săptămâni 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 2 doze (la un interval de minim 8 săptămâni) sau 3 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 6 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.
* Hexacima poate fi utilizat pentru un program mixt de imunizare cu vaccin combinat hexavalent/pentavalent/hexavalent, în conformitate cu recomandările oficiale.

*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 minimum 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.

Când se administrează la naştere vaccinul împotriva hepatitei B, după 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.

Programul PEI al OMS (6, 10, 14 săptămâni):

După programul PEI al OMS, trebuie administrată o doză de rapel

* Trebuie administrată minimum o doză de rapel de vaccin poliomielitic
* În absența vaccinului împotriva hepatitei B la naștere, trebuie administrat o doză de rapel pentru vaccinul împotriva hepatitei B
* Hexacima poate fi luat în considerare pentru doza de rapel

*Alte populaţii pediatrice*

Siguranţa şi eficacitatea Hexacima la sugari cu vârsta sub 6 săptămâni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta mai mare (vezi pct. 4.8 şi 5.1).

Mod de administrare

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

Pentru instrucţiuni privind manipularea, vezi pct. 6.6.

**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**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

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 etiologii.

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 medicament 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 de la vaccinare, 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

Date privind imunogenitatea sunt disponibile pentru 105 sugari născuți prematur. Aceste date susțin utilizarea Hexacima la sugarii născuți prematur. Așa cum era de așteptat la sugarii născuți prematur, s‑a observat un răspuns imun mai scăzut pentru unele antigene, prin comparație indirectă cu sugarii născuți la termen, deși nivelurile de seroprotecţie au fost atinse (vezi pct. 5.1). Nu au fost colectate date de siguranță la sugarii prematuri (născuți la ≤ 37 săptămâni de sarcină) în studiile clinice.

Riscul potențial de apnee și necesitatea monitorizării respiratorii timp de 48 până la 72 de ore trebuie luate în considerare la administrarea seriei primare de imunizare la sugari foarte prematuri (născuți la ≤ 28 săptămâni de sarcină) și în special la cei cu antecedente de imaturitate respiratorie. Deoarece beneficiul vaccinării este mare la acest grup de sugari, vaccinarea nu trebuie întreruptă sau întârziată.

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

La persoanele cu insuficienţă renală cronică, se observă un răspuns diminuat împotriva 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).

Datele privind imunogenitatea la sugarii expuși la HIV (infectați și neinfectați) au arătat că Hexacima are răspuns imunogenic la populația potențial imunodeficitară a sugarilor expuși la HIV, indiferent de statusul lor HIV la naștere (vezi pct. 5.1). Nu a fost observată nicio problemă specifică de siguranță la această grupă de pacienți.

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.

Sincopa poate apărea după sau chiar înainte de orice vaccinare ca răspuns psihogenic la injectarea cu ac. Trebuie să fie prevăzute proceduri pentru prevenirea vătămării din cauza leșinului și pentru abordarea terapeutică a reacțiilor asociate sincopei.

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.

Hexacima conține fenilalanină, potasiu și sodiu

Hexacima conține 85 micrograme fenilalanină per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Hexacima conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) și sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține potasiu” și „nu conține sodiu”.

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

Hexacima poate fi administrat simultan cu un vaccin pneumococic polizaharidic conjugat, cu vaccinuri împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei (ROR) şi varicelei, vaccinuri împotriva rotavirusului, un vaccin meningococic conjugat pentru grupul C sau un vaccin meningococic conjugat pentru grupurile A, C, W-135 și Y, deoarece nu s-au evidențiat interferenţe relevante clinic în răspunsul anticorpilor la fiecare dintre antigene.

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).

Pentru 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**

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.

Siguranţa Hexacima la copii cu vârsta peste 24 luni nu a fost investigată în studiile clinice.

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 (≥1/1 000 şi <1/100)

Rare (≥1/10 000 şi <1/1 000)

Foarte rare (<1/10 000)

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

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacţii adverse provenite din studiile clinice și din supravegherea 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 | Febră (temperatură corporală ≥38,0°C)  Iritabilitate  Durere la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, inflamaţie la nivelul locului de injectare |
| Frecvente | Induraţie la nivelul locului de injectare |
| Mai puţin frecvente | Febră (temperatură corporală ≥39,6°C)  Nodul la nivelul locului de injectare |
| Rare | Edem extins al membrului la nivelul căruia s-a efectuat vaccinarea† |

\*Reacții adverse în urma raportărilor spontane

†Vezi secţiunea Descrierea reacţiilor adverse selectate

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 doze.

Evenimente adverse potenţiale

Acestea sunt 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 antigene ale virusului 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, astfel 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

Imunogenitatea Hexacima la copii cu vârsta peste 24 luni nu a fost investigată în studiile clinice.

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§) | | | 93,4  98,4 | 93,6  100,0 | 88,3  99,4 | 96,0  99,7 |
| Anti-FHA  (Seroconversie ‡‡)  (Răspuns la vaccin§) | | | 92,5  99,6 | 93,1  100,0 | 90,6  99,7 | 97,0  99,9 |
| 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** | **6-10-14 săptămâni** | **2-3-4 luni** | **2-4-6 luni** |
| **N=249\*\*** | **N=204†** | **N=178††** | **N=177 până la 396‡** |
| **%** | **%** | **%** | **%** |
| Anti-difterie  (≥ 0,1 UI/ml) |  | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 97,2 |
| Anti-tetanos  (≥ 0,1 UI/ml) |  | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-PT  (Seroconversie ‡‡)  (Răspuns la vaccin§) | | 94,3  98,0 | 94,4  100,0 | 86,0  98,8 | 96,2  100,0 |
| Anti-FHA  (Seroconversie ‡‡)  (Răspuns la vaccin§) | | 97,6  100,0 | 99,4  100,0 | 94,3  100,0 | 98,4  100,0 |
| 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 | 98,9 | 99,4 |
| Anti-polio tip 1  (≥ 8 (1/diluţie)) | | 100,0 | 100,0 | 98,9 | 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 | 98,9 | 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 (Finlanda)

‡ 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 și de pertussis după utilizarea a 2 doze la vârsta de 2 şi 4 luni

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 vârsta de 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, administrate la vârsta de 3 și 5 luni:

* titruri anti-PRP ≥ 0,15 µg/ml au fost observate la 73,0% din indivizi,
* răspuns vaccinal anti-PT la 97,9% din indivizi,
* răspuns vaccinal anti-FHA la 98,6% din indivizi.

Persistenţa răspunsului imun

Studii privind persistența pe termen lung a anticorpilor induşi de vaccin în urma a diferite serii de vaccinare primară utilizate la sugar/copil în care a fost administrat sau nu la naştere vaccin hepatitic B, au arătat menținerea titrurilor anticorpilor peste valorile recunoscute protectoare sau peste valoarea-prag de anticorpi pentru antigenele din vaccin (a se vedea Tabelul 3).

**Tabelul 3: Ratele de seroprotecţiea la vârsta de 4,5 ani după vaccinarea cu Hexacima**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Valoare prag a anticorpilor** | **Vaccinare primară la 6-10-14 săptămâni şi rapel la  15-18 luni** | | **Vaccinare primară la 2-4-6 luni şi rapel la 12–24 luni** |
| **Fără vaccinare împotriva hepatitei B la naştere** | **Cu vaccinare împotriva hepatitei B la naştere** | **Cu vaccinare împotriva hepatitei B la naştere** |
| **N=173b** | **N=103b** | **N=220c** |
| **%** | **%** | **%** |
| Anti-difterie  (≥ 0,01 UI/ml)  (≥ 0,1 UI/ml) | 98,2  75,3 | 97  64,4 | 100  57,2 |
| Anti-tetanos  (≥ 0,01 UI/ml)  (≥ 0,1 UI/ml) | 100  89,5 | 100  82,8 | 100  80,8 |
| Anti-PTe  (≥ 8 EU/ml) | 42,5 | 23,7 | 22,2 |
| Anti-FHAe  (≥ 8 EU/ml) | 93,8 | 89,0 | 85,6 |
| Anti-HB  (≥ 10 mUI/ml) | 73,3 | 96,1 | 92,3 |
| Anti-polio tip 1  (≥ 8 (1/ diluţie)) | NAd | NAd | 99,5 |
| Anti-polio tip 2  (≥ 8 (1/ diluţie)) | NAd | NAd | 100 |
| Anti-polio tip 3  (≥ 8 (1/ diluţie)) | NAd | NAd | 100 |
| Anti-PRP  (≥ 0,15 µg/ml) | 98,8 | 100 | 100 |

N = Numărul de persoane evaluate (per set de protocol)

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

b: 6, 10, 14 săptămâni, fie că s-a administrat sau nu vaccin antihepatitic B la naştere (Republica Sud Africană)

c: 2, 4, 6 luni, cu vaccinare antihepatită B la naştere (Columbia)

d: Din cauza existenţei unui Program Naţional de Imunizare cu un Vaccin Polio Oral (VPO), rezultatele cu privire la Polio nu au fost analizate.

e: 8 EU/ml corespund la 4 LLOQ (Limita Inferioară a Cuantificării în analiza imunoenzimatică ELISA).

Valoarea limitei inferioare a cuantificării (LLOQ) pentru anti-PT și anti-FHA este 2 EU/ml.

Persistența răspunsurilor imune împotriva componentei hepatitei B a Hexacima a fost evaluată la sugarii vaccinați inițial din două programe diferite.

Pentru o serie de vaccinare primară de 2 doze administrate la vârsta de 3 și 5 luni, fără hepatită B diagnosticată la naștere, urmată de un rapel pentru copii mici la vârsta de 11-12 luni, 53,8% dintre copii au fost seroprotejați (anti-AgHBs ≥ 10 mUI/ml) la vârsta de 6 ani, iar 96,7% au prezentat un răspuns anamnestic după o doză de provocare administrată dintr-un vaccin hepatitic B monovalent.

Pentru o serie de vaccinare primară care a constat dintr-o doză de vaccin hepatitic B administrată la naștere, urmată de o serie de 3 doze administrate la sugari la vârsta de 2, 4 și 6 luni fără rapel în copilăria timpurie, 49,3% dintre copii au fost seroprotejați (anti-AgHBs ≥ 10 mUI/ml) la vârsta de 9 ani, iar 92,8% au prezentat un răspuns anamnestic după o doză de provocare administrată dintr-un vaccin hepatitic B monovalent.

Aceste date susțin persistența memoriei imune induse la sugarii vaccinați inițial cu Hexacima.

Răspunsuri imune la Hexacima la sugarii născuți prematur

Răspunsurile imune la antigenele Hexacima la sugari născuți prematur (105) (născuți după o perioadă de sarcină de 28 până la 36 de săptămâni), inclusiv 90 de sugari născuți de femei vaccinate cu vaccin Tdap în timpul sarcinii și 15 sugari de la femei care nu au fost vaccinate în timpul sarcinii, au fost evaluate după o schemă de vaccinare primară în 3 doze la 2, 3 și 4 luni și o doză de rapel la vârsta de 13 luni.

La o lună după vaccinarea primară, toți subiecții au fost seroprotejați împotriva difteriei (≥0,01 UI/ml), tetanosului (≥ 0,01 UI/ml) și tipurilor 1, 2 și 3 de poliovirus (≥ 8 (1/diluție)); 89,8% dintre subiecți au fost seroprotejați împotriva hepatitei B (≥ 10 UI/ml) și 79,4% au fost seroprotejați împotriva bolilor invazive cauzate de Hib (≥ 0,15 µg/ml).

La o lună după doza de rapel, toți subiecții au fost seroprotejați împotriva difteriei (≥ 0,1 UI/ml), tetanosului (≥ 0,1 UI/ml) și a tipurilor de poliovirus 1, 2 și 3 (≥ 8 (1/diluție)); 94,6% dintre subiecți au fost seroprotejați împotriva hepatitei B (≥ 10 UI/ml) și 90,6% au fost seroprotejați împotriva bolilor invazive cauzate de Hib (≥ 1 µg/ml).

În ceea ce privește pertussis, la o lună după vaccinarea primară, 98,7% și 100% dintre subiecți au dezvoltat anticorpi ≥ 8 EU/ml împotriva antigenelor PT și, respectiv, FHA. La o lună după administrarea dozei de rapel, 98,8% dintre subiecți au dezvoltat anticorpi ≥ 8 EU/ml împotriva antigenelor PT și FHA. Concentrațiile anticorpilor împotriva pertussis au crescut de 13 ori după vaccinarea primară și de 6 până la 14 ori după doza de rapel.

Răspunsuri imune la Hexacima la sugarii născuți de femei vaccinate cu Tdap în timpul sarcinii

Răspunsurile imune la antigenele Hexacima la sugari născuți la termen (109) și la sugari născuți prematur (90), născuți de femei vaccinate cu vaccin Tdap în timpul sarcinii (între 24 și 36 săptămâni de gestație) au fost evaluate după o schemă de vaccinare primară cu 3 doze la 2, 3 și 4 luni și o doză de rapel la vârsta de 13 luni (sugari născuți prematur) sau 15 luni (sugari născuți la termen).

La o lună după vaccinarea primară, toți subiecții au fost seroprotejați împotriva difteriei (≥ 0,01 UI/ml), tetanosului (≥ 0,01 UI/ml) și poliovirusurilor de tip 1 și 3 (≥ 8 (1/diluție)); 97,3% dintre subiecți au fost seroprotejați împotriva poliovirusului de tip 2 (≥ 8 (1 / diluție)); 94,6% dintre subiecți au fost seroprotejați împotriva hepatitei B (≥ 10 UI/ml) și 88,0% au fost seroprotejați împotriva bolilor invazive cauzate de Hib (≥ 0,15 µg/ml).

La o lună după doza de rapel, toți subiecții au fost seroprotejați împotriva difteriei (≥ 0,1 UI/ml), tetanosului (≥ 0,1 UI/ml) și tipurilor 1, 2 și 3 de poliovirus (≥ 8 (1/diluție)); 93,9% dintre subiecți au fost seroprotejați împotriva hepatitei B (≥ 10 UI/ml) și 94,0% au fost seroprotejați împotriva bolilor invazive cauzate de Hib (≥ 1 µg/ml).

În ceea ce privește pertussis, la o lună după vaccinarea primară 99,4% și 100% dintre subiecți au dezvoltat anticorpi ≥ 8 EU/ml împotriva antigenelor PT și, respectiv, FHA. La o lună după administrarea dozei de rapel, 99,4% dintre subiecți au dezvoltat anticorpi ≥ 8 EU/ml împotriva antigenelor PT și FHA. Concentrațiile anticorpilor împotriva pertussis au crescut de 5 până la 9 ori după vaccinarea primară și de 8 până la 19 ori după doza de rapel.

Răspunsurile imune la Hexacima la sugarii expuși la HIV

Răspunsurile imune la antigenele Hexacima la 51 de sugari expuși la HIV (9 infectați și 42 neinfectați) au fost evaluate după o schemă de vaccinare primară cu 3 doze administrate la vârsta de 6, 10 și 14 săptămâni și o doză de rapel administrată de la vârsta de 15 luni până la 18 luni.

La o lună după vaccinarea primară, toți sugarii au fost seroprotejați împotriva difteriei (≥ 0,01 UI/ml), tetanosului (≥ 0,01 UI/ml), virusului polio tipurile 1, 2 și 3 (≥ 8 (1/diluție), hepatitei B (≥ 10 UI/ml) și peste 97,6% pentru bolile invazive Hib (≥ 0,15 μg/ml).

La o lună după doza de rapel, toți subiecții au fost seroprotejați împotriva difteriei (≥ 0,1 UI/ml), tetanosului (≥ 0,1 UI/ml), virusului polio tipurile 1, 2 și 3 (≥ 8 (1/diluție), hepatitei B (≥10 UI/ml) și peste 96,6% pentru bolile invazive Hib (≥ 1 μg/ml).

În ceea ce privește pertussis, la o lună după vaccinarea primară, 100% dintre subiecți au dezvoltat anticorpi ≥ 8 EU/ml atât împotriva antigenelor PT, cât și împotriva antigenelor FHA. La o lună după doza de rapel, 100% dintre subiecți au dezvoltat anticorpi ≥ 8 EU/ml atât împotriva antigenelor PT, cât și împotriva antigenelor FHA. Ratele de seroconversie definite ca o creștere minimă de 4 ori comparativ cu nivelul prevaccinare (pre-doza 1) au fost de 100% în grupul expus la HIV și infectat pentru anti-PT și anti-FHA, și de 96,6% pentru anti-PT și 89,7% pentru anti-FHA în grupul expus la HIV și neinfectat.

Eficacitatea şi eficienţa în protecţia împotriva pertussisului

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 au demonstrat o reducere marcată a incidenţei pertussisului după administrarea celei de a doua doze, indiferent de vaccinul folosit.

Eficienţa în protecţia împotriva bolii invazive induse de Hib

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 vaccinare 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

Sucroză (zahăr)

Aminoacizi esenţiali inclusiv L-fenilalanină

Hidroxid de sodiu, acid acetic sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

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**

4 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ţine vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Datele de stabilitate indică stabilitatea componentelor vaccinului la temperaturi de până la 25°C pentru 72 de ore. La sfârșitul acestei perioade, Hexacima trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date sunt destinate pentru a ghida profesioniștii din domeniul sănătăţii doar în cazul unei variaţii temporare de temperatură.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Hexacima în seringi preumplute

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) echipată cu piston cu dop (halobutil) și un adaptor Luer Lock cu un capac protector (halobutil + polipropilenă).

Mărimi de ambalaj cu 1 sau 10 seringi preumplute fără ac(e).

Mărimi de ambalaj cu 1 sau 10 seringi preumplute cu ac(e) separat(e) (oțel inoxidabil).

Mărimi de ambalaj cu 1 sau 10 seringi preumplute cu ac(e) separat(e) (oțel inoxidabil) cu scut de siguranță (policarbonat).

Hexacima în flacoane

0,5 ml suspensie în flacon (sticlă de tip I) cu dop (halobutil).

Mărimi de ambalaj cu 10 flacoane.

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

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

Hexacima în seringi preumplute

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

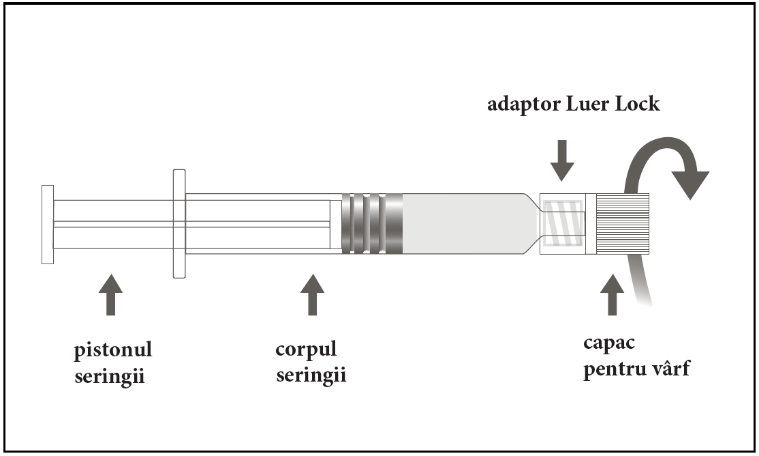
*Pregătirea pentru administrare*

Seringa cu suspensie injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul oricăror particule străine, scurgeri, activare prematură a pistonului sau etanșare defectuoasă a vârfului, aruncați seringa preumplută.

Seringa este destinată pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizată.

*Instrucțiuni de utilizare a seringii preumplute Luer Lock*

**Imaginea A: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârf rigid**



|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1:** Țineți adaptorul Luer Lock într-o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), deșurubați capacul vârfului răsucindu-l. |  |
| **Pasul 2:** Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în adaptorul Luer Lock al seringii până când se simte o ușoară rezistență. |  |

*Instrucțiuni de utilizare a acului de siguranță cu seringa preumplută Luer Lock*

|  |  |
| --- | --- |
| **Imaginea B: Ac de siguranță (interiorul carcasei)** | **Imaginea C: Componentele acului de siguranță (pregătite pentru utilizare)** |
| **capacul butucului**  **carcasă** | **scut de siguranță**  **dispozitiv de protecție** |

Urmați pașii 1 și 2 de mai sus pentru a pregăti seringa Luer Lock și acul pentru atașare.

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 3:** Scoateți carcasa acului de siguranță imediat. Acul este acoperit de scutul de siguranță și de dispozitivul de protecție.  **Pasul 4:**  **A:** Îndepărtați scutul de siguranță de pe ac și dinspre corpul seringii în unghiul indicat.  **B:** Trageți dispozitivul de protecție direct. |  |
| **Pasul 5:** După ce injectarea este completă, blocați (activați) scutul de siguranță folosind una dintre cele trei (3) tehnici ilustrate cu **o singură mână**: activarea la suprafață, cu degetul mare sau arătător.  Notă: Activarea este verificată printr-un „clic” sonor și/sau tactil. |  |
| **Pasul 6:** Inspectați vizual activarea scutului de siguranță. Scutul de siguranță trebuie să fie **complet blocat (activat)**, așa cum se arată în figura C. Notă: Când este complet blocat (activat), acul trebuie să fie înclinat față de scutul de siguranță.  Figura D arată că scutul de protecție **NU este complet blocat (nu este activat).** |  |

|  |
| --- |
| **Atenționare: Nu încercați să deblocați (dezactivați) dispozitivul de siguranță forțând acul să iasă din scutul de siguranță.** |

Hexacima în flacoane

Flaconul este destinat pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizat.

Înainte de administrare, flaconul trebuie agitat 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, flaconul trebuie aruncat.

O doză de 0,5 ml este extrasă cu ajutorul unei seringi.

Eliminare

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

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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franţa

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

Hexacima în flacoane

EU/1/13/828/001

Hexacima în seringi preumplute

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

EU/1/13/828/008

EU/1/13/828/009

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

Data primei autorizări: 17 Aprilie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 Ianuarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) substanţei(lor) biologic active

Sanofi Winthrop Industrie

1541 avenue Marcel Mérieux

69280 Marcy L'Etoile

Franţa

Sanofi Health Argentina S.A

Calle 8, N° 703 (esquina 5)

Parque Industrial Pilar (1629)

Provincia de Buenos Aires

Argentina

Sanofi Winthrop Industrie

Voie de L’Institut - Parc Industriel d'Incarville

BP 101, 27100 Val de Reuil

Franţa

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sanofi Winthrop Industrie

Voie de L’Institut - Parc Industriel d'Incarville

BP 101, 27100 Val de Reuil

Franţa

Sanofi Winthrop Industrie

1541 avenue Marcel Mérieux

69280 Marcy L'Etoile

Franţa

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

* **Eliberare oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS coincide cu actualizarea PMR, acestea pot fi depuse în acelaşi timp.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Hexacima – Cutie cu seringă preumplută fără ac, cu un ac separat, cu două ace separate. Ambalaj cu 1 sau 10 seringi.**

**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

DTaP-IPV-HB-Hib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O doză1 (0,5 ml) conţine:

* Anatoxină difterică ≥ 20 UI (30 Lf)
* Anatoxină tetanică ≥ 40 UI (10 Lf)
* Antigene Bordetella pertussis: Anatoxină pertussis/Hemaglutinină filamentoasă 25/25 µg
* Virus poliomielitic (Inactivat) tipurile 1/2/3 29/7/26 UD
* Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B 10 µg
* Polizaharidă *Haemophilus influenzae* tip b 12 µg

conjugat cu proteină tetanică 22-36 µg

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Hidrogenofosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu

Trometamol

Sucroză (zahăr)

Aminoacizi esenţiali, inclusiv L-fenilalanină

Hidroxid de sodiu, acid acetic sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Suspensie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută (0,5 ml) fără ac

10 seringi preumplute (0,5 ml) fără ac

1 seringă preumplută (0,5 ml) cu 1 ac

10 seringi preumplute (0,5 ml) cu 10 ace

1 seringă preumplută (0,5 ml) cu 2 ace

10 seringi preumplute (0,5 ml) cu 20 ace

1 seringă preumplută (0,5 ml) cu 1 ac de siguranță

10 seringi preumplute (0,5 ml) cu 10 ace de siguranță

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.

A se agita înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Scanați aici codul QR de inclus sau vizitați <https://hexacima.info.sanofi>

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ţine vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franţa

**12. 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

EU/1/13/828/008

EU/1/13/828/009

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Etichetă – Seringă preumplută**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Hexacima suspensie injectabilă

DTaP-IPV-HB-Hib

i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Hexacima – Cutie cu flacon. Ambalaj cu 10 flacoane.**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hexacima suspensie injectabilă

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

DTaP-IPV-HB-Hib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O doză1 (0,5 ml) conţine:

* Anatoxină difterică ≥ 20 UI (30 Lf)
* Anatoxină tetanică ≥ 40 UI (10 Lf)
* Antigene Bordetella pertussis: Anatoxină pertussis/Hemaglutinină filamentoasă 25/25 µg
* Virus poliomielitic (Inactivat) tipurile 1/2/3 29/7/26 UD
* Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B 10 µg
* Polizaharidă *Haemophilus influenzae* tip b 12 µg

conjugat cu proteină tetanică 22-36 µg

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Hidrogenofosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu

Trometamol

Sucroză (zahăr)

Aminoacizi esenţiali, inclusiv L-fenilalanină

Hidroxid de sodiu, acid acetic sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Suspensie injectabilă

10 flacoane (0,5 ml)

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.

A se agita înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Scanați aici codul QR de inclus sau vizitați <https://hexacima.info.sanofi>

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ţine vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franţa

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

EU/1/13/828/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Etichetă – Flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Hexacima suspensie injectabilă

DTaP-IPV-HB-Hib

i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**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

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de vaccinarea copilului dumneavoastră deoarece conţine informaţii importante pentru acesta.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Hexacima şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca Hexacima să fie administrat copilului dumneavoastră

3. Cum se administrează Hexacima

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Hexacima

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Hexacima şi pentru ce se utilizează**

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) este un vaccin utilizat pentru protecţia împotriva bolilor infecţioase.

Hexacima ajută la protecţia împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, hepatitei B, poliomielitei şi bolilor grave cauzate de *Haemophilus influenzae* tip b. Hexacima este administrat copiilor cu vârsta începând de la şase săptămâni.

Vaccinul acţionează prin determinarea organismului să producă propria protecţie (anticorpi) împotriva bacteriilor şi virusurilor care cauzează aceste infecţii diferite:

1. Difteria este o boală infecţioasă care afectează, de obicei, mai întâi gâtul. În gât, infecţia provoacă durere şi inflamaţie, care poate duce la sufocare. Bacteria care cauzează boala poate produce şi o toxină (otravă) care deteriorează inima, rinichii şi nervii.
2. Tetanosul (manifestat deseori prin încleştarea maxilarelor) este cauzat, de obicei, de bacteria tetanică care pătrunde într-o rană adâncă. Bacteria produce o toxină (otravă) care cauzează spasme musculare, ducând la incapacitatea de a respira şi posibilă sufocare.
3. Pertussisul (deseori denumit tuse convulsivă) este o infecţie bacteriană foarte puternică, care afectează căile respiratorii. Această infecţie determină tuse severă, care poate duce la probleme respiratorii. Tusea sună de multe ori ca un „horcăit”. Tusea poate dura o lună, două luni sau mai mult timp. Tusea convulsivă poate provoca, de asemenea, infecţii ale urechii, infecţii în piept (bronşite), care pot dura o perioadă lungă de timp, infecţii pulmonare (pneumonie), convulsii, leziuni cerebrale şi chiar moarte.
4. Hepatita B este cauzată de virusul hepatic B. Acesta determină umflarea (inflamarea) ficatului. La unele persoane virusul rămâne în organism mai mult timp şi poate genera în cele din urmă afecţiuni grave ale ficatului, inclusiv cancer la ficat.
5. Poliomielita (deseori denumită numai polio) este cauzată de un virus care afectează nervii. Poate duce la paralizie sau slăbiciune musculară, cel mai frecvent la nivelul picioarelor. Paralizia muşchilor care controlează respiraţia şi înghiţirea poate fi letală.
6. Infecţiile cu *Haemophilus influenzae* tip b (deseori denumit numai Hib) sunt infecţii bacteriene grave şi pot cauza meningită (inflamare a învelişului exterior al creierului), care poate duce la leziuni ale creierului, surditate, epilepsie sau orbire parţială. Infecţia poate cauza şi inflamare sau umflare a gâtului, determinând dificultăţi la înghiţire şi respiraţie. Infecţia poate afecta alte părţi ale organismului, cum sunt sângele, plămânii, pielea, oasele şi articulaţiile.

**Informaţii importante despre protecţia furnizată**

* Hexacima va ajuta la prevenirea acestor boli numai dacă acestea sunt cauzate de bacteriile sau virusurile vizate de vaccin. Copilul dumneavoastră poate contracta boli cu simptome similare, dacă acestea sunt cauzate de alte bacterii sau virusuri.
* Vaccinul nu conţine bacterii sau virusuri vii şi nu poate cauza niciuna dintre bolile infecţioase împotriva cărora oferă protecţie.
* Acest vaccin nu protejează împotriva infecţiilor cauzate de alte tipuri de *Haemophilus influenzae* şi nici împotriva meningitei provocate de alte microorganisme.
* Hexacima nu va proteja împotriva hepatitei determinate de infecţia cu alte microorganisme, cum sunt virusul hepatitei A, virusul hepatitei C şi virusul hepatitei E.
* Deoarece simptomele hepatitei B se dezvoltă în timp mai lung, este posibil ca o infecţie nediagnosticată cu virusul hepatitei B să fie prezentă la momentul vaccinării. În astfel de cazuri, este posibil ca vaccinul să nu prevină infecţia cu virusul hepatitei B.
* Similar oricărui vaccin, este posibil ca Hexacima să nu protejeze 100% dintre copiii cărora le este administrat.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca Hexacima să fie administrat copilului dumneavoastră**

Pentru a vă asigura că Hexacima este adecvat pentru copilul dumneavoastră, este important să vă adresaţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vreunul dintre punctele de mai jos este valabil în cazul copilului dumneavoastră.Dacă există ceva ce nu înţelegeţi, cereţi-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale să vă explice.

**Nu utilizaţi Hexacima în cazul în care copilul dumneavoastră:**

* a prezentat tulburări respiratorii sau umflare a feţei (reacţii anafilactice) după administrarea Hexacima.
* a avut o reacţie alergică

- la substanţele active,

- la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6,

- la glutaraldehidă, formaldehidă, neomicină, streptomicină sau polimixină B, deoarece aceste substanţe sunt utilizate în timpul procesului de fabricaţie,

- după administrarea anterioară a Hexacima sau a oricăror vaccinuri împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, poliomielitei, hepatitei B sau Hib.

* a avut o reacţie severă care i-a afectat creierul (encefalopatie) în decurs de 7 zile de la administrarea anterioară a unei doze de vaccin împotriva pertussisului (pertussis acelular sau din celule întregi).
* are o afecţiune necontrolată prin tratament sau o boală severă care afectează creierul (tulburare neurologică necontrolată prin tratament) şi sistemul nervos sau epilepsie necontrolată prin tratament.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte de vaccinare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră:

* are temperatură moderată sau mare sau o boală acută (de exemplu febră, durere în gât, tuse, răceală sau gripă). Este posibil să fie necesar ca vaccinarea cu Hexacima să fie amânată până când starea copilului dumneavoastră se ameliorează.
* a prezentat oricare dintre următoarele evenimente după administrarea vaccinului împotriva pertussisului, deoarece trebuie luată în considerare cu atenţie decizia de a administra doze suplimentare de vaccin care conţine pertussis:

- febră de 40°C sau mai mare în decurs de 48 de ore de la vaccinare, neprovocată de o altă cauză identificabilă.

- colaps sau stare similară şocului, cu episod hipotonic-hiporesponsiv (scădere a nivelului de energie) în decurs de 48 de ore de la vaccinare.

- plâns persistent, neconsolabil, care durează 3 ore sau mai mult, survenit în decurs de 48 de ore de la vaccinare.

- convulsii cu sau fără febră, survenite în decurs de 3 zile de la vaccinare.

* a avut anterior sindromul Guillain-Barré (inflamaţie temporară a nervilor, care provoacă durere, paralizie şi sensibilitate) sau nevrită brahială (durere severă şi diminuare a mobilităţii la nivelul braţului şi umărului) după ce i s-a administrat vaccinul care conţine anatoxină tetanică (o formă inactivată a toxinei tetanosului). În acest caz, decizia de a administra suplimentar orice vaccin care conţine anatoxină tetanică trebuie evaluată de medicul dumneavoastră.
* urmează un tratament care îi suprimă sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului) sau are orice boală care determină slăbirea sistemului imunitar. În aceste cazuri, răspunsul imun la vaccin poate fi diminuat. În mod normal, se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul tratamentului sau până la ameliorarea bolii. Totuşi, copiilor cu probleme de lungă durată la nivelul sistemului imunitar, cum sunt cei infectaţi cu HIV (SIDA), li se poate administra Hexacima, însă protecţia nu poate fi la fel de bună ca la copiii cu sistem imunitar sănătos.
* are o boală acută sau cronică, inclusiv diminuare a funcţiei rinichilor sau insuficienţă renală cronică (incapacitate a rinichilor de a funcţiona corect)
* are o boală nediagnosticată a creierului sau are epilepsie care nu este controlată prin tratament. Medicul dumneavoastră va evalua beneficiile potenţiale oferite de vaccinare.
* are orice probleme ale sângelui care cauzează apariţia de vânătăi sau sângerarea cu uşurinţă, pentru o perioadă îndelungată, după tăieturi minore. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să i se administreze Hexacima copilului dumneavoastră.

Sincopa (leşinul) poate apărea după sau chiar înainte de orice injecție administrată cu ajutorul unui ac. Prin urmare, spuneți medicului dumneavosatră sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră a leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

**Hexacima împreună cu alte medicamente sau vaccinuri**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente sau vaccinuri.

Hexacima poate fi administrat în acelaşi timp cu alte vaccinuri, cum sunt vaccinurile pneumococice, vaccinurile împotriva rujeolei (pojarului), oreionului, rubeolei, vaccinurile împotriva varicelei, vaccinurile împotriva rotavirusului sau vaccinurile meningococice.

Când se administrează în acelaşi timp cu alte vaccinuri, Hexacima se va administra în locuri diferite de injectare.

**Hexacima conține fenilalanină, potasiu și sodiu**

Hexacima conține 85 micrograme fenilalanină per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Hexacima conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) și sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține potasiu” și „nu conține sodiu”.

**3. Cum se administrează Hexacima**

Hexacima va fi administrat copilului dumneavoastră de către medici sau asistente instruiţi în utilizarea vaccinurilor şi care sunt pregătiţi să trateze orice reacţie alergică severă mai puţin frecventă la injecţie (vezi pct. 4. Reacţii adverse posibile)

Hexacima este administrat sub formă de injecţie într-un muşchi (cale de administrare intramusculară i.m.) din partea superioară a piciorului sau braţului copilului. Vaccinul nu va fi administrat niciodată într-un vas de sânge, în piele sau sub piele.

Doza recomandată este după cum urmează:

Primul ciclu de vaccinare (vaccinarea primară)

Copilului dumneavoastră i se vor administra fie două injecții la un interval de două luni, fie trei injecţii la un interval de una până la două luni (la interval de cel puțin patru săptămâni). Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu programul local de vaccinare.

Injecţii suplimentare (rapel)

După primul ciclu de injecţii, copilului dumneavoastră i se va administra o doză de rapel, în conformitate cu recomandările locale, la cel puţin 6 luni după ultima doză din primul ciclu. Medicul dumneavoastră vă va spune când trebuie administrată această doză.

**Dacă copilului dumneavoastră nu i se admnistrează o doză de Hexacima**

În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se administrează o injecţie conform programului stabilit, este important să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu o asistentă care să decidă când se va administra doza omisă.

Este important să urmaţi instrucţiunile primite de la medic sau asistentă, astfel încât copilul dumneavoastră să finalizeze ciclul de injecţii, în caz contrar copilul dumneavoastră poate să nu fie complet protejat împotriva acestor boli.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii alergice grave (reacție anafilactică)**

Dacă vreunul dintre aceste simptome apare după părăsirea locului în care i s-a administrat injecţia copilului dumneavoastră, trebuie să vă adresaţi IMEDIAT unui medic:

* dificultăţi la respiraţie
* albăstrire a limbii sau buzelor
* o erupţie pe piele
* umflare a feţei sau gâtului
* stare generală de rău, gravă, apărută brusc, cu scădere a tensiunii arteriale, care determină amețeli și pierdere a conștienței, cu bătăi rapide ale inimii asociate cu tulburări respiratorii.

Atunci când apar, aceste semne sau simptome (semne sau simptome de reacție anafilactică) evoluează de obicei rapid după administrarea injecţiei şi în timp ce copilul se află încă la clinică sau în cabinetul medicului.

După administrarea acestui vaccin, reacţiile alergice grave reprezintă o posibilitate rară (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane).

**Alte reacţii adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele reacţii adverse, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

* Reacţiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- pierdere a poftei de mâncare (anorexie)

- plâns

- somnolenţă

- vărsături

- febră (temperatură de 38°C sau mai mare)

- iritabilitate

- durere, înroşire sau inflamaţie la nivelul locului de injectare

* Reacţiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- plâns anormal (plâns prelungit)

- diaree

- întărire (induraţie) la nivelul locului de injectare

* Reacţiile adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- reacţie alergică

- febră mare (temperatură de 39,6°C sau mai mare)

- umflătură (nodul) la nivelul locului de injectare

* Reacţiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sunt:

- erupţie pe piele

- reacţii extinse la nivelul locului de injectare (la o distanţă mai mare de 5 cm), inclusiv umflare extinsă a membrului, de la locul de injectare până dincolo de una sau ambele articulaţii. Aceste reacţii încep în decurs de 24-72 ore după vaccinare, pot fi asociate cu înroşire, încălzire, sensibilitate sau durere la nivelul locului de injectare şi se ameliorează în decurs de 3-5 zile, fără a necesita tratament.

- crize convulsive (convulsii însoţite sau nu de febră)

* Reacţiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane) sunt:

- episoade în care copilul manifestă o stare similară şocului sau este palid, fără vigoare şi nereceptiv o perioadă de timp (reacţii hipotonice sau episoade hipotonice hiporesponsive - EHH).

**Reacţii adverse potenţiale**

Alte reacţii adverse nemenţionate mai sus au fost raportate ocazional în cazul administrării altor vaccinuri împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, poliomielitei, hepatitei B sau Hib şi nu au fost raportate direct în cazul administrării Hexacima:

* Inflamaţia temporară a nervilor care cauzează durere, paralizie şi sensibilitate (sindrom Guillain-Barré) şi durerea severă şi scăderea mobilităţii braţului şi umărului (nevrită brahială) au fost raportate după administrarea unui vaccin împotriva tetanosului.
* Inflamaţia mai multor nervi care cauzează tulburări senzoriale sau slăbiciune la nivelul membrelor (poliradiculonevrită), paralizie la nivelul feţei, tulburări de vedere, reducere bruscă sau pierdere a vederii (nevrită optică), boala inflamatorie a creierului şi a măduvei spinării (demielinizare a sistemului nervos central, scleroză multiplă) au fost raportate după administrarea unui vaccin care conţine antigen pentru hepatita B.
* Umflare sau inflamare a creierului (encefalopatie/encefalită).
* La sugarii născuţi foarte prematur (la 28 de săptămâni de sarcină sau înainte), timp de 2 - 3 zile după vaccinare, pot să apară intervale mai lungi decât cele normale între respiraţii.
* Umflarea unuia sau ambelor membre inferioare care poate să apară însoţită de o modificare a culorii pielii (piele de culoare albăstruie - cianoză), înroşire, zone mici care sângerează sub piele (purpură tranzitorie) şi plâns sever a fost raportată după vaccinarea cu vaccinuri care conţin *Haemophilus influenzae* tip b.Dacă apare această reacţie, acest lucru se întâmplă în special după primele injecţii şi în decursul primelor câteva ore după vaccinare.Toate simptomele vor dispărea complet în decurs de 24 de ore, fără a necesita tratament.

**Raportarea reacţiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct 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). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Hexacima**

Nu lăsaţi acest vaccin la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie şi etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ţine vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Hexacima**

Substanţele active per doză (0,5 ml)1 sunt:

Anatoxină difterică nu mai puţin de 20 UI2,4 (30 Lf)

Anatoxină tetanică nu mai puţin de 40 UI3,4 (10 Lf)

Antigene de *Bordetella* *pertussis*

Anatoxină pertussis 25 micrograme

Hemaglutinină filamentoasă 25 micrograme

Virus poliomielitic (Inactivat)5

Tip 1 (Mahoney) 29 unităţi de antigen D6

Tip 2 (MEF-1) 7 unităţi de antigen D6

Tip 3 (Saukett) 26 unităţi de antigen D6

Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B7 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) și nu mai puțin de 30 UI ca valoare medie

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

4 Sau activitatea echivalentă determinată printr-o evaluare a imunogenității

5 Cultivat pe celule Vero

6 Aceste cantități de antigen sunt strict aceleași cu cele exprimate anterior ca 40-8-32 unități de antigen D, pentru virusul de tip 1, 2 și respectiv 3, atunci când sunt măsurate printr-o altă metodă imunochimică adecvată

7 Produs în celule de drojdie Hansenula polymorpha, prin tehnologia ADN recombinat

Celelalte componente sunt:

Hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, trometamol, sucroză (zahăr), aminoacizi esenţiali, inclusiv L-fenilalanină, hidroxid de sodiu şi/sau acid acetic şi/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH‑ului) şi apă pentru preparate injectabile.

Vaccinul poate contine urme de glutaraldehidă, formaldehidă, neomicină, streptomicină şi polimixină B.

**Cum arată Hexacima şi conţinutul ambalajului**

Hexacima este furnizat sub formă de suspensie injectabilă în seringă preumplută (0,5 ml).

Hexacima este disponibil în cutii care conţin 1 sau 10 seringi preumplute, fără ac ataşat.

Hexacima este disponibil în cutii care conţin 1 sau 10 seringi preumplute, cu 1 ac separat.

Hexacima este disponibil în cutii care conţin 1 sau 10 seringi preumplute, cu 2 ace separate.

Hexacima este disponibil în cutii care conţin 1 sau 10 seringi preumplute, cu 1 ac de siguranță separat.

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

După agitare, aspectul normal al vaccinului este o suspensie albicioasă, tulbure.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franţa

Fabricantul

Sanofi Winthrop Industrie, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Franţa

Sanofi Winthrop Industrie, Voie de L’Institut - Parc Industriel d'Incarville, BP 101, 27100 Val de Reuil, Franţa

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tel: +32 2 710.54.00 | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: +370 5 236 91 40 |
| --- | --- |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Teл.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tel: +32 2 710.54.00 |
| **Česká republika**  Sanofi s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt  Tel: +36 1 505 0055 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tel: +45 4516 7000 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394 275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 54 54 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130 | **Nederland**  Sanofi B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: +372 640 10 30 | **Norge**  Sanofi-aventis Norge AS  Tel: + 47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30.210.8009111 | **Österreich**  Sanofi-Aventis GmbH  Tel: +43 (1) 80185-0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  Sanofi sp. z o.o.  Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**  Sanofi Winthrop Industrie  Tel: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  Tel: + 353 (0) 1 4035 600 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o  Tel: +386 1 2355 100 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Tel: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd.  Τηλ.: +357 22 741741 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 8-634 50 00 |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: +371 6 6164 750 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente:<http://www.ema.europa.eu>.

Cele mai recente informaţii despre acest vaccin sunt disponibile la următoarea adresă URL: <https://hexacima.info.sanofi> sau prin scanarea codului QR, cu ajutorul unui smartphone (telefon inteligent):

Codul QR de inclus

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

* Agitaţi seringa preumplută, astfel încât conţinutul să devină omogen.
* Hexacima nu trebuie amestecat cu alte medicamente.
* Hexacima trebuie administrat intramuscular. Locurile de injectare recomandate sunt zona antero-laterală superioară a coapsei (loc de injectare preferat) sau muşchiul deltoid la copiii mai mari (posibil după vârsta de 15 luni).  
  Nu trebuie utilizată calea intradermică sau intravenoasă. A nu se administra prin injecţie intravasculară: asiguraţi-vă că acul nu penetrează un vas sanguin.
* Nu utilizaţi seringile preumplute dacă cutia este deteriorată.

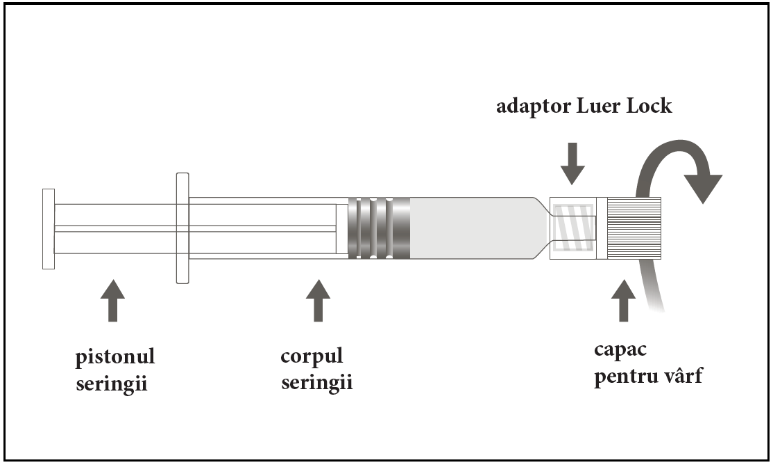
**Pregătirea pentru administrare**

Seringa cu suspensie injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul oricăror particule străine, scurgeri, activare prematură a pistonului sau etanșare defectuoasă a vârfului, aruncați seringa preumplută.

Seringa este destinată pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizată.

*Instrucțiuni de utilizare a seringii preumplute Luer Lock*

**Imaginea A: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârf rigid**



|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1:** Țineți adaptorul Luer Lock într-o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), deșurubați capacul vârfului răsucindu-l. |  |
| **Pasul 2:** Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în adaptorul Luer Lock al seringii până când se simte o ușoară rezistență. |  |

<*Instrucțiuni de utilizare a acului de siguranță cu seringa preumplută Luer Lock*

|  |  |
| --- | --- |
| **Imaginea B: Ac de siguranță (interiorul carcasei)** | **Imaginea C: Componentele acului de siguranță (pregătite pentru utilizare)** |
| **capacul butucului**  **carcasă** | **scut de siguranță**  **dispozitiv de protecție** |

*Urmați pașii 1 și 2 de mai sus pentru a pregăti seringa Luer Lock și acul pentru atașare*

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 3:** Scoateți carcasa acului de siguranță imediat. Acul este acoperit de scutul de siguranță și de dispozitivul de protecție.  **Pasul 4:**  **A:** Îndepărtați scutul de siguranță de pe ac și dinspre corpul seringii în unghiul indicat.  **B:** Trageți dispozitivul de protecție direct. |  |
| **Pasul 5:** După ce injectarea este completă, blocați (activați) scutul de siguranță folosind una dintre cele trei (3) tehnici ilustrate cu **o singură mână**: activarea la suprafață, cu degetul mare sau arătător.  Notă: Activarea este verificată printr-un „clic” sonor și/sau tactil. |  |
| **Pasul 6:** Inspectați vizual activarea scutului de siguranță. Scutul de siguranță trebuie să fie **complet blocat (activat)**, așa cum se arată în figura C. Notă: Când este complet blocat (activat), acul trebuie să fie înclinat față de scutul de siguranță.  Figura D arată că scutul de protecție **NU este complet blocat (nu este activat).** |  |

|  |
| --- |
| **Atenționare: Nu încercați să deblocați (dezactivați) dispozitivul de siguranță forțând acul să iasă din scutul de siguranță.** |

>

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

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Hexacima suspensie injectabilă**

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

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de vaccinarea copilului dumneavoastră deoarece conţine informaţii importante pentru acesta.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Hexacima şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca Hexacima să fie administrat copilului dumneavoastră

3. Cum se administrează Hexacima

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Hexacima

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Hexacima şi pentru ce se utilizează**

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) este un vaccin utilizat pentru protecţia împotriva bolilor infecţioase.

Hexacima ajută la protecţia împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, hepatitei B, poliomielitei şi bolilor grave cauzate de *Haemophilus influenzae* tip b. Hexacima este administrat copiilor cu vârsta începând de la şase săptămâni.

Vaccinul acţionează prin determinarea organismului să producă propria protecţie (anticorpi) împotriva bacteriilor şi virusurilor care cauzează aceste infecţii diferite:

1. Difteria este o boală infecţioasă care afectează, de obicei, mai întâi gâtul. În gât, infecţia provoacă durere şi inflamaţie, care poate duce la sufocare. Bacteria care cauzează boala poate produce şi o toxină (otravă) care deteriorează inima, rinichii şi nervii.
2. Tetanosul (manifestat deseori prin încleştarea maxilarelor) este cauzat, de obicei, de bacteria tetanică care pătrunde într-o rană adâncă. Bacteria produce o toxină (otravă) care cauzează spasme musculare, ducând la incapacitatea de a respira şi posibilă sufocare.
3. Pertussisul (deseori denumit tuse convulsivă) este o infecţie bacteriană foarte puternică, care afectează căile respiratorii. Această infecţie determină tuse severă, care poate duce la probleme respiratorii. Tusea sună de multe ori ca un „horcăit”. Tusea poate dura o lună, două luni sau mai mult timp. Tusea convulsivă poate provoca, de asemenea, infecţii ale urechii, infecţii în piept (bronşite), care pot dura o perioadă lungă de timp, infecţii pulmonare (pneumonie), convulsii, leziuni cerebrale şi chiar moarte.
4. Hepatita B este cauzată de virusul hepatic B. Acesta determină umflarea (inflamarea) ficatului. La unele persoane virusul rămâne în organism mai mult timp şi poate genera în cele din urmă afecţiuni grave ale ficatului, inclusiv cancer la ficat.
5. Poliomielita (deseori denumită numai polio) este cauzată de un virus care afectează nervii. Poate duce la paralizie sau slăbiciune musculară, cel mai frecvent la nivelul picioarelor. Paralizia muşchilor care controlează respiraţia şi înghiţirea poate fi letală.
6. Infecţiile cu *Haemophilus influenzae* tip b (deseori denumit numai Hib) sunt infecţii bacteriene grave şi pot cauza meningită (inflamare a învelişului exterior al creierului), care poate duce la leziuni ale creierului, surditate, epilepsie sau orbire parţială. Infecţia poate cauza şi inflamare sau umflare a gâtului, determinând dificultăţi la înghiţire şi respiraţie. Infecţia poate afecta alte părţi ale organismului, cum sunt sângele, plămânii, pielea, oasele şi articulaţiile.

**Informaţii importante despre protecţia furnizată**

* Hexacima va ajuta la prevenirea acestor boli numai dacă acestea sunt cauzate de bacteriile sau virusurile vizate de vaccin. Copilul dumneavoastră poate contracta boli cu simptome similare, dacă acestea sunt cauzate de alte bacterii sau virusuri.
* Vaccinul nu conţine bacterii sau virusuri vii şi nu poate cauza niciuna dintre bolile infecţioase împotriva cărora oferă protecţie.
* Acest vaccin nu protejează împotriva infecţiilor cauzate de alte tipuri de *Haemophilus influenzae* şi nici împotriva meningitei provocate de alte microorganisme.
* Hexacima nu va proteja împotriva hepatitei determinate de infecţia cu alte microorganisme, cum sunt virusul hepatitei A, virusul hepatitei C şi virusul hepatitei E.
* Deoarece simptomele hepatitei B se dezvoltă în timp mai lung, este posibil ca o infecţie nediagnosticată cu virusul hepatitei B să fie prezentă la momentul vaccinării. În astfel de cazuri, este posibil ca vaccinul să nu prevină infecţia cu virusul hepatitei B.
* Similar oricărui vaccin, este posibil ca Hexacima să nu protejeze 100% dintre copiii cărora le este administrat.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca Hexacima să fie administrat copilului dumneavoastră**

Pentru a vă asigura că Hexacima este adecvat pentru copilul dumneavoastră, este important să vă adresaţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vreunul dintre punctele de mai jos este valabil în cazul copilului dumneavoastră.Dacă există ceva ce nu înţelegeţi, cereţi-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale să vă explice.

**Nu utilizaţi Hexacima în cazul în care copilul dumneavoastră:**

* a prezentat tulburări respiratorii sau umflare a feţei (reacţii anafilactice) după administrarea Hexacima.
* a avut o reacţie alergică

- la substanţele active,

- la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6,

- la glutaraldehidă, formaldehidă, neomicină, streptomicină sau polimixină B, deoarece aceste substanţe sunt utilizate în timpul procesului de fabricaţie,

- după administrarea anterioară a Hexacima sau a oricăror vaccinuri împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, poliomielitei, hepatitei B sau Hib.

* a avut o reacţie severă care i-a afectat creierul (encefalopatie) în decurs de 7 zile de la administrarea anterioară a unei doze de vaccin împotriva pertussisului (pertussis acelular sau din celule întregi).
* are o afecţiune necontrolată prin tratament sau o boală severă care afectează creierul (tulburare neurologică necontrolată prin tratament) şi sistemul nervos sau epilepsie necontrolată prin tratament.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte de vaccinare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră:

* are temperatură moderată sau mare sau o boală acută (de exemplu febră, durere în gât, tuse, răceală sau gripă). Este posibil să fie necesar ca vaccinarea cu Hexacima să fie amânată până când starea copilului dumneavoastră se ameliorează.
* a prezentat oricare dintre următoarele evenimente după administrarea vaccinului împotriva pertussisului, deoarece trebuie luată în considerare cu atenţie decizia de a administra doze suplimentare de vaccin care conţine pertussis:

- febră de 40°C sau mai mare în decurs de 48 de ore de la vaccinare, neprovocată de o altă cauză identificabilă.

- colaps sau stare similară şocului, cu episod hipotonic-hiporesponsiv (scădere a nivelului de energie) în decurs de 48 de ore de la vaccinare.

- plâns persistent, neconsolabil, care durează 3 ore sau mai mult, survenit în decurs de 48 de ore de la vaccinare.

- convulsii cu sau fără febră, survenite în decurs de 3 zile de la vaccinare.

* a avut anterior sindromul Guillain-Barré (inflamaţie temporară a nervilor, care provoacă durere, paralizie şi sensibilitate) sau nevrită brahială (durere severă şi diminuare a mobilităţii la nivelul braţului şi umărului) după ce i s-a administrat vaccinul care conţine anatoxină tetanică (o formă inactivată a toxinei tetanosului). În acest caz, decizia de a administra suplimentar orice vaccin care conţine anatoxină tetanică trebuie evaluată de medicul dumneavoastră.
* urmează un tratament care îi suprimă sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului) sau are orice boală care determină slăbirea sistemului imunitar. În aceste cazuri, răspunsul imun la vaccin poate fi diminuat. În mod normal, se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul tratamentului sau până la ameliorarea bolii. Totuşi, copiilor cu probleme de lungă durată la nivelul sistemului imunitar, cum sunt cei infectaţi cu HIV (SIDA), li se poate administra Hexacima, însă protecţia nu poate fi la fel de bună ca la copiii cu sistem imunitar sănătos.
* are o boală acută sau cronică, inclusiv diminuare a funcţiei rinichilor sau insuficienţă renală cronică (incapacitate a rinichilor de a funcţiona corect)
* are o boală nediagnosticată a creierului sau are epilepsie care nu este controlată prin tratament. Medicul dumneavoastră va evalua beneficiile potenţiale oferite de vaccinare.
* are orice probleme ale sângelui care cauzează apariţia de vânătăi sau sângerarea cu uşurinţă, pentru o perioadă îndelungată, după tăieturi minore. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să i se administreze Hexacima copilului dumneavoastră.

Sincopa (leşinul) poate apărea după sau chiar înainte de orice injecție administrată cu ajutorul unui ac. Prin urmare, spuneți medicului dumneavosatră sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră a leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

**Hexacima împreună cu alte medicamente sau vaccinuri**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente sau vaccinuri.

Hexacima poate fi administrat în acelaşi timp cu alte vaccinuri, cum sunt vaccinurile pneumococice, vaccinurile împotriva rujeolei (pojarului), oreionului, rubeolei, vaccinurile împotriva varicelei, vaccinurile împotriva rotavirusului sau vaccinurile meningococice.

Când se administrează în acelaşi timp cu alte vaccinuri, Hexacima se va administra în locuri diferite de injectare.

**Hexacima conține fenilalanină, potasiu și sodiu**

Hexacima conține 85 micrograme fenilalanină per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Hexacima conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) și sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține potasiu” și „nu conține sodiu”.

**3. Cum se administrează Hexacima**

Hexacima va fi administrat copilului dumneavoastră de către medici sau asistente instruiţi în utilizarea vaccinurilor şi care sunt pregătiţi să trateze orice reacţie alergică severă mai puţin frecventă la injecţie (vezi pct. 4. Reacţii adverse posibile)

Hexacima este administrat sub formă de injecţie într-un muşchi (cale de administrare intramusculară i.m.) din partea superioară a piciorului sau braţului copilului. Vaccinul nu va fi administrat niciodată într-un vas de sânge, în piele sau sub piele.

Doza recomandată este după cum urmează:

Primul ciclu de vaccinare (vaccinarea primară)

Copilului dumneavoastră i se vor administra fie două injecții la un interval de două luni, fie trei injecții la un interval de una până la două luni (la interval de cel puțin patru săptămâni). Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu programul local de vaccinare.

Injecţii suplimentare (rapel)

După primul ciclu de injecţii, copilului dumneavoastră i se va administra o doză de rapel, în conformitate cu recomandările locale, la cel puţin 6 luni după ultima doză din primul ciclu. Medicul dumneavoastră vă va spune când trebuie administrată această doză.

**Dacă copilului dumneavoastră nu i se administrează o doză de Hexacima**

În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se administrează o injecţie conform programului stabilit, este important să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu o asistentă care să decidă când se va administra doza omisă.

Este important să urmaţi instrucţiunile primite de la medic sau asistentă, astfel încât copilul dumneavoastră să finalizeze ciclul de injecţii, în caz contrar copilul dumneavoastră poate să nu fie complet protejat împotriva acestor boli.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii alergice grave (reacție anafilactică)**

Dacă vreunul dintre aceste simptome apare după părăsirea locului în care i s-a administrat injecţia copilului dumneavoastră, trebuie să vă adresaţi IMEDIAT unui medic:

* dificultăţi la respiraţie
* albăstrire a limbii sau buzelor
* o erupţie pe piele
* umflare a feţei sau gâtului
* stare generală de rău, gravă, apărută brusc, cu scădere a tensiunii arteriale, care determină amețeli și pierdere a conștienței, cu bătăi rapide ale inimii asociate cu tulburări respiratorii.

Atunci când apar, aceste semne sau simptome (semne sau simptome de reacție anafilactică) evoluează de obicei rapid după administrarea injecţiei şi în timp ce copilul se află încă la clinică sau în cabinetul medicului.

După administrarea acestui vaccin, reacţiile alergice grave reprezintă o posibilitate rară (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane).

**Alte reacţii adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele reacţii adverse, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

* Reacţiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- pierdere a poftei de mâncare (anorexie)

- plâns

- somnolenţă

- vărsături

- febră (temperatură de 38°C sau mai mare)

- iritabilitate

- durere, înroşire sau inflamaţie la nivelul locului de injectare

* Reacţiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- plâns anormal (plâns prelungit)

- diaree

- întărire (induraţie) la nivelul locului de injectare

* Reacţiile adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- reacţie alergică

- febră mare (temperatură de 39,6°C sau mai mare)

- umflătură (nodul) la nivelul locului de injectare

* Reacţiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sunt:

- erupţie pe piele

- reacţii extinse la nivelul locului de injectare (la o distanţă mai mare de 5 cm), inclusiv umflare extinsă a membrului, de la locul de injectare până dincolo de una sau ambele articulaţii. Aceste reacţii încep în decurs de 24-72 ore după vaccinare, pot fi asociate cu înroşire, încălzire, sensibilitate sau durere la nivelul locului de injectare şi se ameliorează în decurs de 3-5 zile, fără a necesita tratament.

- crize convulsive (convulsii însoţite sau nu de febră)

* Reacţiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane) sunt:

- episoade în care copilul manifestă o stare similară şocului sau este palid, fără vigoare şi nereceptiv o perioadă de timp (reacţii hipotonice sau episoade hipotonice hiporesponsive - EHH).

**Reacţii adverse potenţiale**

Alte reacţii adverse nemenţionate mai sus au fost raportate ocazional în cazul administrării altor vaccinuri împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, poliomielitei, hepatitei B sau Hib şi nu au fost raportate direct în cazul administrării Hexacima:

* Inflamaţia temporară a nervilor care cauzează durere, paralizie şi sensibilitate (sindrom Guillain-Barré) şi durerea severă şi scăderea mobilităţii braţului şi umărului (nevrită brahială) au fost raportate după administrarea unui vaccin împotriva tetanosului.
* Inflamaţia mai multor nervi care cauzează tulburări senzoriale sau slăbiciune la nivelul membrelor (poliradiculonevrită), paralizie la nivelul feţei, tulburări de vedere, reducere bruscă sau pierdere a vederii (nevrită optică), boala inflamatorie a creierului şi a măduvei spinării (demielinizare a sistemului nervos central, scleroză multiplă) au fost raportate după administrarea unui vaccin care conţine antigen pentru hepatita B.
* Umflare sau inflamare a creierului (encefalopatie/encefalită).
* La sugarii născuţi foarte prematur (la 28 de săptămâni de sarcină sau înainte), timp de 2 - 3 zile după vaccinare, pot să apară intervale mai lungi decât cele normale între respiraţii.
* Umflarea unuia sau ambelor membre inferioare care poate să apară însoţită de o modificare a culorii pielii (piele de culoare albăstruie - cianoză), înroşire, zone mici care sângerează sub piele (purpură tranzitorie) şi plâns sever a fost raportată după vaccinarea cu vaccinuri care conţin *Haemophilus influenzae* tip b.Dacă apare această reacţie, acest lucru se întâmplă în special după primele injecţii şi în decursul primelor câteva ore după vaccinare.Toate simptomele vor dispărea complet în decurs de 24 de ore, fără a necesita tratament.

**Raportarea reacţiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct 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). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament

**5. Cum se păstrează Hexacima**

Nu lăsaţi acest vaccin la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie şi etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ţine vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Hexacima**

Substanţele active per doză (0.5 ml)1 sunt:

Anatoxină difterică nu mai puţin de 20 UI2,4 (30 Lf)

Anatoxină tetanică nu mai puţin de 40 UI3,4 (10 Lf)

Antigene de *Bordetella* *pertussis*

Anatoxină pertussis 25 micrograme

Hemaglutinină filamentoasă 25 micrograme

Virus poliomielitic (Inactivat)5

Tip 1 (Mahoney) 29 unităţi de antigen D6

Tip 2 (MEF-1) 7 unităţi de antigen D6

Tip 3 (Saukett) 26 unităţi de antigen D6

Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B7 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) și nu mai puțin de 30 UI ca valoare medie

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

4 Sau activitatea echivalentă determinată printr-o evaluare a imunogenității

5 Cultivat pe celule Vero

6 Aceste cantități de antigen sunt strict aceleași cu cele exprimate anterior ca 40-8-32 unități de antigen D, pentru virusul de tip 1, 2 și respectiv 3, atunci când sunt măsurate printr-o altă metodă imunochimică adecvată

7 Produs în celule de drojdie Hansenula polymorpha, prin tehnologia ADN recombinat

Celelalte componente sunt:

Hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, trometamol, sucroză (zahăr), aminoacizi esenţiali inclusiv L-fenilalanină, hidroxid de sodiu şi/sau acid acetic şi/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH‑ului) şi apă pentru preparate injectabile.

Vaccinul poate contine urme de glutaraldehidă, formaldehidă, neomicină, streptomicină şi polimixină B.

**Cum arată Hexacima şi conţinutul ambalajului**

Hexacima este furnizat sub formă de suspensie injectabilă în flacon (0,5 ml).

Hexacima este disponibil în cutii care conţin 10 flacoane.

După agitare, aspectul normal al vaccinului este o suspensie albicioasă, tulbure.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franţa

Fabricantul

Sanofi Winthrop Industrie, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Franţa

Sanofi Winthrop Industrie, Voie de L’Institut - Parc Industriel d'Incarville, BP 101, 27100 Val de Reuil, Franţa

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

| **België/** **Belgique /Belgien**  Sanofi Belgium  Tel: +32 2 710.54.00 | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: +370 5 236 91 40 |
| --- | --- |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Teл.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tel: +32 2 710.54.00 |
| **Česká republika**  Sanofi s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt  Tel: +36 1 505 0055 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tel: +45 4516 7000 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394 275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 54 54 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130 | **Nederland**  Sanofi B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: +372 640 10 30 | **Norge**  Sanofi-aventis Norge AS  Tel: + 47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30.210.8009111 | **Österreich**  Sanofi-Aventis GmbH  Tel: +43 (1) 80185-0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  Sanofi sp. z o.o.  Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**  Sanofi Winthrop Industrie  Tel: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  Tel: + 353 (0) 1 4035 600 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o  Tel: +386 1 2355 100 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Tel: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd.  Τηλ.: +357 22 741741 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 8-634 50 00 |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: +371 6 6164 750 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente:<http://www.ema.europa.eu>.

Cele mai recente informaţii despre acest vaccin sunt disponibile la următoarea adresă URL: <https://hexacima.info.sanofi> sau prin scanarea codului QR, cu ajutorul unui smartphone (telefon inteligent):

Codul QR de inclus

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

* Flaconul este destinat pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizat.
* Agitaţi flaconul astfel încât conţinutul să devină omogen.
* O doză de 0,5 ml este extrasă cu ajutorul unei seringi.
* Hexacima nu trebuie amestecat cu alte medicamente.
* Hexacima trebuie administrat intramuscular. Locurile de injectare recomandate sunt zona antero-laterală superioară a coapsei (loc de injectare preferat) sau muşchiul deltoid la copiii mai mari (posibil după vârsta de 15 luni).  
  Nu trebuie utilizată calea intradermică sau intravenoasă. A nu se administra prin injecţie intravasculară: asiguraţi-vă că acul nu penetrează un vas sanguin.
* Nu utilizaţi flacoanele dacă cutia este deteriorată.

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