RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Infanrix hexa, Pó e suspensão para suspensão injetável.
Vacina (adsorvida) contra difteria (D), tétano (T), tosse convulsa (componente acelular) (Pa), hepatite B (rADN) (HBV), poliomielite (inativado) (IPV) e *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado (Hib).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Toxoide da difteria[1]	não menos de 30 Unidades Internacionais (UI)
Toxoide do tétano[1]	não menos de 40 Unidades Internacionais (UI)
Antigénios *Bordetella pertussis*	
Toxoide da tosse convulsa (PT)[1]	25 microgramas
Hemaglutinina filamentosa (FHA)[1]	25 microgramas
Pertactina (PRN)[1]	8 microgramas
Antigénio de superfície da hepatite B (HBs)[2,3]	10 microgramas
Poliovírus (inativado) (IPV)	
tipo 1 (estirpe Mahoney)[4]	40 unidades de antigénio D
tipo 2 (estirpe MEF-1)[4]	8 unidades de antigénio D
tipo 3 (estirpe Saukett)[4]	32 unidades de antigénio D
Polissacárido de *Haemophilus influenzae* do tipo b (poliribosilribitol fosfato, PRP)[3] conjugado com toxoide do tétano como proteína transportadora	10 microgramas aproximadamente 25 microgramas

[1]adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado ($Al(OH)_3$) 0,5 miligrama Al^{3+}
[2]produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante
[3]adsorvido em fosfato de alumínio ($AlPO_4$) 0,32 miligrama Al^{3+}
[4]propagado em células VERO

A vacina pode conter quantidades residuais de formaldeído, neomicina e polimixina que são utilizados durante o processo de fabrico (ver seção 4.3).

Excipientes com efeito conhecido
Esta vacina contém 0,057 nanogramas de ácido para-aminobenzóico por dose e 0,0298 microgramas de fenilalanina por dose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e suspensão para suspensão injetável.
O componente difteria, tétano, tosse convulsa acelular, hepatite B, poliomielite inativado (DTPa-HBV-IPV) é uma suspensão branca turva.
O componente liofilizado *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é um pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Infanrix hexa é indicado na vacinação primária e de reforço de lactentes e crianças até aos 23 meses de idade contra difteria, tétano, tosse convulsa, hepatite B, poliomielite e doença causada por *Haemophilus influenzae* tipo b.

A utilização de Infanrix hexa deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O esquema de vacinação primária consiste em duas ou três doses (de 0,5 ml) que devem ser administradas de acordo com as recomendações oficiais (ver a tabela seguinte e a secção 5.1 para esquemas avaliados em ensaios clínicos).

A administração de doses de reforço deve ser baseada nas recomendações oficiais, contudo, no mínimo, deve ser administrada uma dose de vacina contra o Hib conjugado. Se a composição em antigénios estiver de acordo com as recomendações oficiais, Infanrix hexa poderá ser considerado como dose de reforço.

Vacinação primária	**Vacinação de reforço**	**Considerações gerais**
Lactentes de termo completo		
3 doses	Deve ser administrada uma dose de reforço.	• Deve ser respeitado um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses primárias. • A dose de reforço deve ser administrada pelo menos 6 meses após a última dose da vacinação primária e preferencialmente antes dos 18 meses de idade.
2 doses	Deve ser administrada uma dose de reforço.	• Deve ser respeitado um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses primárias. • A dose de reforço deve ser administrada pelo menos 6 meses após a última dose da vacinação primária e preferencialmente entre os 11 e os 13 meses de idade.
Lactentes de pré-termo nascidos após pelo menos 24 semanas de idade gestacional		
3 doses	Deve ser administrada uma dose de reforço.	• Deve ser respeitado um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses primárias. • A dose de reforço deve ser administrada pelo menos 6 meses após a última dose da vacinação primária e preferencialmente antes dos 18 meses de idade.

O calendário Esquema de Imunização Alargada (às 6, 10 e 14 semanas de idade) apenas pode ser utilizado se tiver sido dada uma dose de vacina contra a hepatite B à nascença.

Quando é administrada à nascença uma dose de vacina contra a hepatite B, Infanrix hexa pode ser utilizado como um substituto das doses suplementares da vacina contra a hepatite B, a partir das seis semanas de idade. Se, antes desta idade, for necessária uma segunda dose de vacina contra a hepatite B, deve ser usada uma vacina monovalente contra a hepatite B.

Devem ser mantidas as medidas imunoprofiláticas contra a hepatite B estabelecidas localmente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Infanrix hexa em crianças acima dos 36 meses de idade não foram ainda estabelecidas.
Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Infanrix hexa destina-se a injeção intramuscular profunda, preferencialmente em locais diferentes para injeções subsequentes.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou formaldeído, neomicina e polimixina.

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

Infanrix hexa está contraindicado se o lactente ou a criança até aos 23 meses de idade tiver tido uma encefalopatia de etiologia desconhecida, ocorrida nos 7 dias após vacinação anterior com uma vacina contendo tosse convulsa. Nestas circunstâncias, a vacinação contra a tosse convulsa deve ser descontinuada e o curso de vacinação deve ser continuado com vacinas contra difteria-tétano, hepatite B, poliomielite e Hib.

Tal como com outras vacinas, a administração de Infanrix hexa deve ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A vacinação deve ser precedida por uma revisão da história médica (especialmente no que respeita a vacinações anteriores e possível ocorrência de acontecimentos indesejáveis) e por um exame clínico.

Tal como com qualquer vacina, uma resposta imunitária protetora pode não ser obtida em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

Infanrix hexa não irá prevenir a doença causada por outros agentes patogénicos, além de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, vírus da hepatite B, vírus da poliomielite ou *Haemophilus influenzae* tipo b. No entanto, pode-se esperar que a hepatite D seja prevenida pela imunização, visto a hepatite D (causada pelo agente delta) não ocorrer na ausência de infeção pelo vírus da hepatite B.

No caso de se ter conhecimento da ocorrência de algum dos acontecimentos a seguir indicados, com uma relação temporal com a administração de uma vacina contendo tosse convulsa, a decisão de administrar mais doses de vacinas contendo tosse convulsa deve ser cuidadosamente ponderada:

- Temperatura ≥ 40,0°C no período de 48 horas após a vacinação, não provocada por outra causa identificável;
- Colapso ou estado semelhante ao estado de choque (episódio de hiporreatividade e hipotonia) no período de 48 horas após a vacinação;
- Choro persistente, incontrolável com duração ≥ 3 horas, que ocorra no período de 48 horas após a vacinação;
- Convulsões acompanhadas ou não de febre, que ocorram no período de 3 dias após a vacinação.

Podem existir circunstâncias, tais como uma elevada incidência de tosse convulsa, em que os potenciais benefícios excedam os possíveis riscos.

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve ter-se disponível de imediato tratamento médico adequado e supervisão médica para os casos raros de reação anafilática que possam ocorrer após administração da vacina.

Tal como para qualquer vacina, deve ser avaliado cuidadosamente o risco-benefício da imunização com Infanrix hexa ou do seu adiamento num lactente ou criança sofrendo de um novo episódio ou progressão de uma doença neurológica grave.

Infanrix hexa deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou problemas da coagulação, dado que nestes indivíduos pode ocorrer hemorragia após uma administração intramuscular.

Não administrar a vacina por via intravascular ou por via intradérmica.

Antecedentes de convulsões febris, história familiar de convulsões ou de Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI) não constituem uma contraindicação para a administração de Infanrix hexa. Os indivíduos vacinados com antecedentes de convulsões febris devem ser cuidadosamente monitorizados uma vez que os acontecimentos adversos podem ocorrer dentro de 2 a 3 dias após a vacinação.

O médico deverá ter em consideração que a taxa de reações febris é superior quando Infanrix hexa é administrado concomitantemente com uma vacina pneumocócica conjugada (PCV7, PCV10, PCV13) ou com uma vacina contra sarampo-papeira-rubéola-varicela (MMRV), comparativamente à verificada após a administração de Infanrix hexa isolado. Estas reações foram maioritariamente moderadas (inferior ou igual a 39°C) e transitórias (ver secções 4.5 e 4.8).

Foi observado um aumento na taxa de notificação de convulsões (com ou sem febre) e episódio de hiporreatividade e hipotonia com a administração concomitante de Infanrix hexa e Prevenar 13 (ver secção 4.8).

A administração profilática de antipiréticos antes ou imediatamente após a administração da vacina pode diminuir a incidência e a intensidade das reações febris após a vacinação. A informação clínica obtida com paracetamol e ibuprofeno sugere que a utilização profilática de paracetamol pode diminuir a taxa de febre, enquanto que o uso profilática de ibuprofeno mostrou um efeito limitado na redução da taxa de febre.
A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada nas crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.

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

Populações especiais

A infeção por VIH não é considerada como uma contraindicação. A resposta imunológica esperada pode não ser obtida após vacinação de doentes imunodeprimidos.

Informação clínica indica que Infanrix hexa pode ser administrado em lactentes de pré-termo, no entanto, tal como esperado nesta população, foi observada uma resposta imunológica menor para alguns antigénios (ver secção 4.8 e secção 5.1).

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes de muito pré-termo (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.
Como o benefício da vacinação é elevado nestes lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Interferência com testes laboratoriais

Atendendo que o antigénio polissacárido capsular Hib é excretado na urina, pode ser observado um teste positivo na urina dentro de 1-2 semanas após a vacinação. Devem ser realizados outros testes para a confirmação da infeção pelo Hib durante este período.

Excipientes com efeito conhecido

Infanrix hexa contém ácido para-aminobenzóico. Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas) e, excecionalmente, broncospasmo.
Esta vacina contém 0,0298 microgramas de fenilalanina por dose. A fenilalanina pode ser prejudicial se tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover adequadamente.

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isenta de sódio".
Esta vacina contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente "isenta de potássio".

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Infanrix hexa pode ser dado concomitantemente com as vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV7, PCV10 e PCV13), vacina meningocócica conjugada do serogrupo C (conjugados CRM_{197} e TT), vacina meningocócica conjugada dos serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugados TT), vacina contra o meningococo do grupo B (MenB), vacina oral contra o rotavírus e vacina contra sarampo-papeira-rubéola-varicela (MMRV).

Os dados não demonstraram interferência clinicamente relevante na resposta dos anticorpos a cada antigénio individual, apesar de ter sido observada uma resposta inconsistente dos anticorpos ao vírus da poliomielite tipo 2 na administração concomitante com Synflorix (seroproteção entre os 78% e 100%) e as taxas de resposta imunitária para o antigénio de PRP (Hib) do Infanrix hexa após a administração de 2 doses aos 2 e 4 meses de idade serem superiores aquando da administração concomitante com a vacina pneumocócica conjugada com o toxoide do tétano ou meningocócica. A relevância clínica destas observações permanece desconhecida.

Quando Infanrix hexa foi administrado concomitantemente com as vacinas MenB e pneumocócicas conjugadas, foram observados resultados inconsistentes entre os estudos para as respostas ao vírus da poliomielite inativado tipo 2, ao antigénio pneumocócico conjugado do serotipo 6B e ao antigénio pertactina da tosse convulsa, mas estes dados não sugerem interferência clinicamente significativa.

A informação proveniente de estudos clínicos revela que, quando Infanrix hexa é administrado concomitantemente com as vacinas pneumocócicas conjugadas, a taxa de reações febris é superior comparativamente à verificada após administração de Infanrix hexa isolado. A informação de um estudo clínico revela que quando Infanrix hexa é administrado concomitantemente com uma vacina MMRV, a taxa de reações febris é superior comparativamente à verificada após a administração de Infanrix hexa isolado e é semelhante à verificada após a administração da vacina MMRV isolada (ver secções 4.4 e 4.8). As respostas imunitárias não foram afetadas.

Devido ao aumento do risco de febre, dor no local da injeção, perda de apetite e irritabilidade quando Infanrix hexa foi administrado concomitante com a vacina MenB e com a vacina pneumocócica conjugada 7-valente, a administração das vacinas em separado deve ser considerada, quando possível.

Tal como com outras vacinas, nos doentes que estejam a fazer terapêutica imunossupressora pode não ser possível obter uma resposta adequada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Uma vez que Infanrix hexa não se destina a ser utilizado em adultos, não existe informação disponível nos seres humanos sobre o uso durante a gravidez ou aleitamento nem estudos adequados de reprodução em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Tal como tem sido observado para o DTPa e combinações contendo DTPa, foi notificado um aumento na reatogenicicidade local e febre após a vacinação de reforço com Infanrix hexa, relativamente à vacinação primária.

Tabela Resumo das reações adversas

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência por dose dos efeitos indesejáveis é referida do seguinte modo:

Muito frequentes:	(≥1/10)
Frequentes:	(≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes:	(≥1/1.000, <1/100)
Raros:	(≥1/10.000, <1/1.000)
Muito raros:	(<1/10.000)

As seguintes reações adversas associadas com a vacina foram notificadas durante os ensaios clínicos (informação proveniente de mais de 16.000 indivíduos) e durante a vigilância após a comercialização.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Linfadenopatia[2], trombocitopenia[2]
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações anafiláticas[2], reações anafilactoides (incluindo urticária)[2] Reações alérgicas (incluindo prurido)[2]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Choro não habitual, irritabilidade, agitação
	Frequentes	Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência
	Raros	Colapso ou estado semelhante ao estado de choque (episódio de hiporreatividade e hipotonia)[2]
	Muito raros	Convulsões (com ou sem febre)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Tosse
	Raros	Bronquite, apneia[2] [ver secção 4.4 para apneia em lactentes de muito pré-termo (≤ 28 semanas de gestação)]
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Erupção cutânea, angioedema[2]
	Muito raros	Dermatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre ≥ 38ºC, dor, vermelhidão, inchaço no local da injeção (≤ 50 mm)
	Frequentes	Febre > 39,5ºC, reações no local da injeção, incluindo endurecimento, inchaço local no local da injeção (> 50 mm)[1]
	Pouco frequentes	Inchaço difuso no membro onde foi administrada a injeção, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente[1], fadiga
	Raros	Inchaço de todo o membro onde foi administrada a injeção[1, 2], reações de inchaço extenso[2], massa no local da injeção[2], bolhas no local da injeção[2]

[1] As crianças primoimunizadas com vacinas contendo tosse convulsa acelular têm maior probabilidade de manifestarem reações de inchaço após a administração da dose de reforço, comparativamente às crianças primoimunizadas com vacinas contendo toda a célula. Estas reações resolveram-se em média ao fim de 4 dias.

[2] Reações adversas provenientes das notificações espontâneas.

- Experiência com a administração concomitante:

A análise das taxas de notificação pós-comercialização sugere um risco potencial aumentado de convulsões (com ou sem febre) e de episódio de hiporreatividade e hipotonia, quando comparando os grupos que notificaram a administração de Infanrix hexa e Prevenar 13 aos que notificaram a administração de Infanrix hexa isoladamente.

Nos ensaios clínicos em que foi administrado a alguns dos indivíduos vacinados Infanrix hexa concomitantemente com Prevenar (PCV7) como dose de reforço (4ª) de ambas as vacinas, a febre ≥

38,0ºC foi notificada em 43,4% dos lactentes em que Prevenar e Infanrix hexa foram administrados na mesma altura, em comparação a 30,5% dos lactentes em que a vacina hexavalente foi administrada isoladamente. A febre ≥ 39,5ºC foi observada em 2,6% e 1,5% dos lactentes em que foi administrado Infanrix hexa com ou sem Prevenar, respetivamente (ver seções 4.4 e 4.5). A incidência e gravidade de febre após a administração concomitante das duas vacinas na série primária foi inferior à observada após a dose de reforço.

A informação proveniente de estudos clínicos demonstrou incidências de febre semelhantes quando Infanrix hexa é administrado concomitantemente com outra vacina pneumocócica sacárida conjugada.

Num estudo clínico em que foi administrada a alguns dos indivíduos vacinados uma dose de reforço de Infanrix hexa concomitantemente com uma vacina contra sarampo-papeira-rubéola-varicela (MMRV), foi notificada febre ≥ 38,0ºC em 76,6% das crianças em que foi administrada a vacina MMRV e Infanrix hexa ao mesmo tempo, em comparação com 48% das crianças em que foi administrado Infanrix hexa isolado e 74,7% das crianças em que foi administrada a vacina MMRV isolada. Febre superior a 39,5ºC foi notificada em 18% das crianças em que foi administrado Infanrix hexa com vacina MMRV, em comparação com 3,3% das crianças em que foi administrado Infanrix hexa isolado e 19,3% das crianças em que foi administrada a vacina MMRV isolada (ver secções 4.4 e 4.5).

- Segurança em lactentes de pré-termo:

Infanrix hexa foi administrado a mais de 1000 lactentes de pré-termo (nascidos após um período de gestação de 24 a 36 semanas) em estudos de vacinação primária e em mais de 200 lactentes de pré-termo como uma dose de reforço no segundo ano de vida. Em estudos clínicos comparativos, foram observadas taxas de sintomas semelhantes em lactentes de pré-termo e de termo completo (ver secção 4.4 para informação relativa a apneia).

- Segurança em lactentes e crianças até aos 23 meses de idade cujas mães foram vacinadas com dTpa durante a gravidez

Em dois estudos clínicos, Infanrix hexa foi administrado a mais de 500 indivíduos cujas mães foram vacinadas com dTpa (n = 341) ou placebo (n = 346) durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 5.1). O perfil de segurança de Infanrix hexa foi semelhante, independentemente da exposição/não exposição ao dTpa durante a gravidez.

- Experiência com a vacina contra a hepatite B:

Em casos extremamente raros, têm sido notificados casos de reações alérgicas que mimetizam a doença do soro, paralisia, neuropatia, nevrite, hipotensão, vasculite, líquen plano, eritema multiforme, artrite, fraqueza muscular, síndrome de *Guillain-Barré*, encefalopatia, encefalite e meningite. Não foi estabelecida relação causal com a vacina.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Imunogenicidade

A imunogenicidade de Infanrix hexa foi avaliada em estudos clínicos a partir das 6 semanas de idade. A vacina foi avaliada em esquemas de vacinação primária de 2 doses e 3 doses, incluindo o calendário Esquema de Imunização Alargado, e como dose de reforço. Os resultados destes estudos clínicos encontram-se resumidos nas tabelas a seguir.

Após um esquema de vacinação primária de 3 doses, pelo menos 95,7% dos lactentes tinham desenvolvido níveis seroprotetores ou seropositivos de anticorpos contra cada um dos antigénios da vacina. Após a vacinação de reforço (após a dose 4), pelo menos 98,4% das crianças tinham desenvolvido níveis seroprotetores ou seropositivos de anticorpos contra cada um dos antigénios da vacina.

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos indicativos de seroproteção/seropositividade um mês após a vacinação primária de 3 doses e a vacinação de reforço com Infanrix hexa

Anticorpo (ponto de corte)	**Após a dose 3**				**Após a dose 4 (Vacinação de reforço durante o segundo ano de vida após um esquema de vacinação primária de 3 doses)**
	2-3-4 meses N= 196 (2 estudos)	**2-4-6 meses N= 1693 (6 estudos)**	**3-4-5 meses N= 1055 (6 estudos)**	**6-10-14 semanas N= 265 (1 estudo)**	**N=2009 (12 estudos)**
	%	**%**	**%**	**%**	**%**
Anti-difteria (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99.7	99.2	99.9
Anti-tétano (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 U EL./ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 U EL./ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U EL./ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio tipo 1 (diluição de 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio tipo 2 (diluição de 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9

Anti-Polio tipo 3 (diluição de 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N= número de indivíduos
* num subgrupo de lactentes em que a vacina contra a hepatite B não foi administrada à nascença, 77,7% dos indivíduos apresentaram títulos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml
** Após a dose de reforço, 98,4% dos indivíduos tinham uma concentração anti-PRP ≥ 1 µg/ml, indicativo de proteção de longa duração
† ponto de corte aceite como indicativo de proteção

Após um esquema de vacinação primária de 2 doses, pelo menos 84,3% dos lactentes tinham desenvolvido níveis seroprotetores ou seropositivos de anticorpos contra cada um dos antigénios da vacina. Após a vacinação completa de acordo com o esquema de vacinação primária de 2 doses e dose de reforço com Infanrix hexa, pelo menos 97,9% dos indivíduos tinham desenvolvido níveis seroprotetores ou seropositivos de anticorpos contra cada um dos antigénios da vacina.

De acordo com os diferentes estudos, a resposta imunitária ao antigénio PRP de Infanrix hexa após 2 doses administradas aos 2 e 4 meses de idade irá variar se for administrado concomitantemente com uma vacina conjugada com toxoide do tétano. Infanrix hexa irá conferir uma resposta imunitária anti-PRP (ponto de corte ≥ 0,15 µg/ml) em pelo menos 84% dos lactentes. Esta percentagem aumenta para 88% no caso de uso concomitante de uma vacina pneumocócica contendo toxoide do tétano como transportador e para 98% quando Infanrix hexa é administrado concomitantemente com uma vacina meningocócica conjugada com TT (ver secção 4.5).

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos indicativos de seroproteção/seropositividade um mês após a vacinação primária de 2 doses e a vacinação de reforço com Infanrix hexa

Anticorpo (ponto de corte)	**Após a dose 2**		**Após a dose 3**	
	2-4-12 meses de idade N=223 (1 estudo)	**3-5-11 meses de idade N=530 (4 estudos)**	**2-4-12 meses de idade N=196 (1 estudo)**	**3-5-11 meses de idade N=532 (3 estudos)**
	%	**%**	**%**	**%**
Anti-difteria (0,1 UI/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tétano (0,1 UI/ml) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 U EL./ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 U EL./ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U EL./ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio tipo 1 (diluição de 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio tipo 2 (diluição de 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4

Anti-Polio tipo 3 (diluição de 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 μg/ml) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N= número de indivíduos
† ponto de corte aceite como indicativo de proteção
* Após a dose de reforço, 94,4% dos indivíduos no esquema de 2-4-12 meses e 97,0% dos indivíduos no esquema de vacinação aos 3-5-11 meses tinham uma concentração anti-PRP ≥ 1 μg/ml, indicativo de proteção de longa duração.

Foram estabelecidas correlações serológicas de proteção para difteria, tétano, poliomielite, hepatite B e Hib. Não existe correlação serológica de proteção para a tosse convulsa. Contudo, como a resposta imunológica aos antigénios da tosse convulsa após administração de Infanrix hexa é equivalente à de Infanrix (DTPa), é expectável que a eficácia protetora das duas vacinas seja equivalente.

Eficácia na proteção contra a tosse convulsa

A proteção clínica do componente da tosse convulsa de Infanrix (DTPa), contra a tosse convulsa típica definida pela OMS (≥ 21 dias de tosse paroxística) foi demonstrada após a imunização primária de 3 doses nos estudos seguintes em formato tabular:

Estudo	**País**	**Esquema**	**Eficácia da vacina**	**Considerações**
Estudo de contactos domésticos (prospetivo, em ocultação)	Alemanha	3,4,5 meses	88,7%	Com base em dados recolhidos de contactos secundários em agregados domésticos onde havia um caso índice com tosse convulsa típica.
Estudo de eficácia (patrocinado pelo NIH)	Itália	2,4,6 meses	84%	Num seguimento da mesma coorte, a eficácia da vacina foi confirmada até aos 60 meses após conclusão da vacinação primária sem administração da dose de reforço de tosse convulsa.

Persistência da resposta imunitária

A persistência da resposta imunitária ao esquema de vacinação primária de 3 doses (aos 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 meses de idade) e dose de reforço (no segundo ano de vida) com Infanrix hexa foi avaliada em crianças com 4-8 anos de idade. Foi observada imunidade protetora contra os três tipos de vírus da poliomielite e PRP em pelo menos 91,0% das crianças e contra difteria e tétano em pelo menos 64,7% das crianças. Pelo menos 25,4% (anti-PT), 97,5% (anti-FHA) e 87,0% (anti-PRN) das crianças eram seropositivas contra os componentes da tosse convulsa.

Percentagem de indivíduos com títulos de anticorpos indicativos de seroproteção/seropositividade após a vacinação primária e a vacinação de reforço com Infanrix hexa

Anticorpo (ponto de corte)	**Crianças com 4-5 anos de idade**		**Crianças com 7-8 anos de idade**	
	N	**%**	**N**	**%**
Anti-difteria (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tétano (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 U EL./ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 U EL./ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U EL./ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio tipo 1 (diluição de 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio tipo 2 (diluição de 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio tipo 3 (diluição de 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = número de indivíduos
* Amostras analisadas por ELISA com concentrações de anticorpos anti-difteria < 0,1 UI/ml foram reanalisadas usando o ensaio de neutralização em células Vero (ponto de corte de seroproteção ≥ 0,016 UI/ml): 96,5% dos indivíduos estavam seroprotegidos
§ Número de indivíduos de 2 estudos clínicos

Relativamente à hepatite B, foi demonstrado que as concentrações de anticorpos seroprotetoras (≥ 10 mUI/ml) após um esquema de vacinação primária de 3 doses e dose de reforço com Infanrix hexa persistiram em ≥ 85% dos indivíduos com 4-5 anos de idade, em ≥ 72% dos indivíduos com 7-8 anos de idade, em ≥ 60% dos indivíduos com 12-13 anos de idade e em 53,7% dos indivíduos com 14-15 anos de idade. Adicionalmente, após um esquema de vacinação primária de 2 doses e dose de reforço, as concentrações de anticorpos seroprotetoras contra a hepatite B persistiram em ≥ 48% dos indivíduos com 11-12 anos de idade.

A memória imunológica para a hepatite B foi confirmada em crianças dos 4 aos 15 anos de idade. A estas crianças tinha sido administrado Infanrix hexa como vacinação primária e de dose de reforço na infância, e quando uma dose adicional de vacina monovalente HBV foi administrada, foi observada imunidade protetora em pelo menos 93% dos indivíduos.

Segurança em lactentes e crianças até aos 23 meses de idade cujas mães foram vacinadas com dTpa durante a gravidez

Em dois estudos clínicos foi avaliada a imunogenicidade de Infanrix hexa em lactentes e crianças até aos 23 meses de idade cujas mães saudáveis foram vacinadas com dTpa às 27-36 semanas de gravidez. Infanrix hexa foi administrado concomitantemente com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente a lactentes aos 2, 4 e 6 meses ou aos 2, 3 e 4 meses com esquemas de vacinação primária de três doses (n = 241), ou aos 3 e 5 meses ou aos 2 e 4 meses com esquemas de vacinação primária de duas doses (n = 27); e aos11 a 18 meses aos mesmos lactentes/crianças como dose de reforço (n = 229) .

Após a vacinação primária e de reforço, os dados imunológicos não demonstram interferência clinicamente relevante da vacinação materna com dTpa nas respostas dos lactentes e das crianças até aos 23 meses de idade à difteria, tétano, hepatite B, poliovírus inativado, *Haemophilus influenzae* tipo b ou antigénios pneumocócicos.

Foram observadas concentrações inferiores de anticorpos contra os antigénios da tosse convulsa após a vacinação primária (PT, FHA e PRN) e após a vacinação de reforço (PT, FHA) em lactentes e crianças até 23 meses de idade cujas mães foram vacinadas com dTpa durante a gravidez. Os níveis de aumento da concentração de anticorpos anti-tosse convulsa antes da dose de reforço até ao ponto de 1 mês após a dose de reforço estavam no mesmo intervalo nos lactentes e nas crianças até aos 23 meses de idade cujas mães foram vacinadas com dTpa ou com placebo, demonstrando uma primoimunização efetiva do sistema imunitário. Na ausência de correlações de proteção para a tosse convulsa, a relevância clínica destas observações continua a não ser completamente compreendida. Contudo, a informação epidemiológica atual sobre a doença da tosse convulsa após a implementação da imunização materna com a dTpa não sugerem qualquer relevância clínica desta interferência imunológica.

Imunogenicidade em lactentes de pré-termo

A imunogenicidade de Infanrix hexa foi avaliada em três estudos que incluíram aproximadamente 300 lactentes de pré-termo (nascidos após um período de gestação de 24 a 36 semanas) após um esquema de vacinação primária de 3 doses aos 2, 4 e 6 meses de idade. A imunogenicidade de uma dose de reforço administrada aos 18 até 24 meses de idade foi avaliada em aproximadamente 200 lactentes de pré-termo.

Um mês após a vacinação primária, pelo menos 98,7% dos indivíduos estavam seroprotegidos contra difteria, tétano e tipos 1 e 2 do vírus da poliomielite; pelo menos 90,9% tinham níveis seroprotetores de anticorpos contra hepatite B, PRP e antigénios do vírus da poliomielite tipo 3; e todos os indivíduos eram seropositivos para anticorpos contra FHA e PRN enquanto 94,9% eram seropositivos para anticorpos anti-PT.

Um mês após a dose de reforço, pelo menos 98,4% dos indivíduos tinham níveis seroprotetores ou seropositivos de anticorpos contra cada um dos antigénios exceto contra PT (pelo menos 96,8%) e hepatite B (pelo menos 88,7%). A resposta à dose de reforço em termos de proporção de aumento das concentrações de anticorpos (15 a 235 vezes) indica que os lactentes de pré-termo foram adequadamente primovacinados para todos os antigénios de Infanrix hexa.

Num estudo de seguimento realizado em 74 crianças, aproximadamente 2,5 a 3 anos após administração da dose de reforço, 85,3% das crianças ainda estavam seroprotegidas contra hepatite B e pelo menos 95,7% estavam seroprotegidas contra os três tipos de vírus da poliomielite e PRP.

Experiência após a comercialização

Os resultados de um seguimento a longo prazo na Suécia demonstraram que as vacinas de tosse convulsa acelular são eficazes nos lactentes quando administradas de acordo com o esquema de vacinação primária aos 3 e 5 meses, com uma dose de reforço administrada aproximadamente aos 12 meses. Contudo, os dados indicam que a proteção contra a tosse convulsa pode estar diminuída aos 7-8 anos de idade com o esquema aos 3-5-12 meses. Isto sugere que é necessária uma segunda dose de reforço da vacina contra a tosse convulsa em crianças com 5-7 anos de idade que foram previamente vacinadas seguindo este esquema particular de vacinação.

A efetividade do componente Hib de Infanrix hexa foi investigada através de um estudo extensivo de vigilância pós-comercialização realizado na Alemanha. Ao longo de um período de sete anos de seguimento, a efetividade dos componentes Hib de duas vacinas hexavalentes, das quais uma foi Infanrix hexa, foi de 89,6% para o esquema de vacinação primária completo e 100% para o esquema de vacinação primária completo mais uma dose de reforço (independentemente da vacina contra o Hib administrada na primovacinação).

Os resultados provenientes da vigilância nacional de rotina em curso em Itália demonstram que Infanrix hexa é efetivo no controlo da doença por Hib nos latentes, quando a vacina é administrada de acordo com o esquema de vacinação primária aos 3 e 5 meses, com a administração de uma dose de reforço aproximadamente aos 11 meses. Durante um período de seis anos que se iniciou em 2006, quando Infanrix hexa foi a principal vacina contendo o Hib administrada e com uma cobertura vacinal superior a 95%, a doença invasiva por Hib continuava a estar bem controlada, com quatro casos confirmados de Hib notificados em crianças italianas com idade inferior a 5 anos através da vigilância passiva.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é requerida para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam especial risco para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança, toxicidade específica, toxicidade de dose repetida e compatibilidade dos componentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó de Hib:
Lactose anidra

Suspensão de DTPa-HBV-IPV:
Cloreto de sódio (NaCl)
Meio 199 (como estabilizador contendo aminoácidos (incluindo fenilalanina), sais minerais (incluindo sódio e potássio), vitaminas (incluindo ácido para-aminobenzóico) e outras substâncias)
Água para preparações injetáveis.

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após reconstituição: é recomendado o uso imediato. Contudo, foi demonstrada estabilidade até 8 horas a 21°C após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A informação de estabilidade indica que os componentes da vacina são estáveis a temperaturas até 25ºC durante 72 horas. No final deste período, Infanrix hexa deve ser administrado ou eliminado. Esta informação destina-se a aconselhar os profissionais de saúde apenas em casos de desvio temporário da temperatura.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em um frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (butilo).

0,5 ml de suspensão em uma seringa pré-cheia (vidro tipo I) com travão de êmbolo (butilo).

Embalagens de 1 e 10, com ou sem agulha e uma embalagem múltipla de 5 embalagens, cada uma contendo 10 frascos para injetáveis e 10 seringas pré-cheias, sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o armazenamento, pode ser observado um líquido transparente e um depósito branco na seringa pré-cheia que contém a suspensão de DTPa-HBV-IPV. Isto é uma observação normal.

A seringa pré-cheia deve ser bem agitada, de modo a obter-se uma suspensão branca turva homogénea.

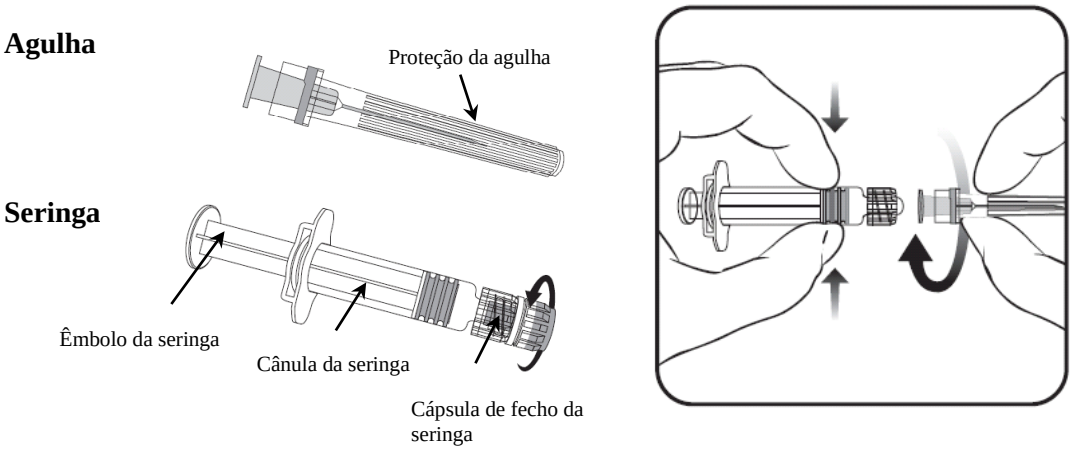
A vacina é reconstituída por adição de todo o conteúdo da seringa pré-cheia ao frasco para injetáveis que contém o pó. Antes da administração, a mistura deve ser bem agitada até o pó estar completamente dissolvido.

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

Antes da administração, a suspensão da vacina deve ser inspecionada visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Na eventualidade de se observar uma destas situações, não administrar a vacina.

A seringa pré-cheia pode ser fornecida com uma ponta com um tratamento de revestimento de cerâmica (*CCT*) ou com um sistema de rosca com uma tampa rígida de plástico (*PRTC*).

- ***Instruções para a utilização de uma seringa pré-cheia se fornecida com um sistema de rosca PRTC***



1. Segurar a **<u>cânula</u>** da seringa com uma mão (evitar segurar a seringa pelo êmbolo), desenroscar a cápsula de fecho da seringa, rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.

2. Para colocar a agulha na seringa, rodar a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até a sentir fixa (ver imagem).

3. Remover a proteção da agulha, que por vezes pode estar ligeiramente presa.

4. Reconstituir a vacina como descrito acima.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/021

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2000
Data da última renovação: 31 de agosto de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de abril de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu