

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK

Body text size: 6.5pt

Smallest text size: 5.5pt

Microtext: Yes

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/03/2017



PHARMA CODE N° 457

Biologicals Additional Information Panel
Material weight: Family 2
Removable parts n.: N/A
2D Pharmacode value: N/A

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved. RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability. GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life

Keep out of the sight and reach of children/ A conserver hors de la vue et de la portée des enfants/ Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños
 Read the package leaflet before use/ Consulter la notice avant utilisation/ Antes de usar, leer el instructivo anexo
 Medicinal product subject to medical prescription/ Produit médicamenteux soumis à prescription médicale/ Producto medicinal sujeto a prescripción médica

After reconstitution/ Après reconstitution/ Después de la reconstitución, 1 dose/dosis (0.5 ml) contains/contient/contiene :

Diphtheria toxoid/ Anatoxine diphtérique/ Toxoïde diftérico min 30 I.U./U.I.
 Tetanus toxoid/ Anatoxine tétanique/ Toxoïde tétanique min 40 I.U./U.I.
 Bordetella pertussis antigens/ Antigènes de Bordetella pertussis/ Antígenos de Bordetella pertussis
 Pertussis toxoid/ Anatoxine pertussique/ Toxoïde de la toslerina ... 25 µg
 Filamentous Haemagglutinin/ Hémagglutinine filamenteuse/ Hemaglutina filamentosa 25 µg
 Pertactin/ Pertactine/ Pertactina 8 µg

Infanrix hexa™
 Powder and suspension for suspension for injection in pre-filled syringe
 Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue pré-remplie

The lyophilised powder (Hib) must be reconstituted with DTPa-HBV-IPV suspension
 La poudre lyophilisée (Hib) doit être reconstituée avec la suspension DTPa-VHB-VPI
 El polvo liofilizado (Hib) debe ser reconstituido con la suspensión de DTPa-VHB-IPV

1 dose/ dosis (0.5 ml)

DTPa-HBV-IPV in pre-filled syringe + freeze dried Hib in vial + 2 needles
 DTPa-VHB-VPI en seringue pré-remplie + Hib lyophilisé en flacon + 2 aiguilles
 DTPa-VHB-IPV en jeringa prellenada + Hib liofilizada en vial + 2 agujas

Infanrix hexa™
 Powder and suspension for suspension for injection in pre-filled syringe
 Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue pré-remplie

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
 Rue de l'Institut, 89
 B-1330 Rixensart, Belgium
 ©2014 GSK group of companies
 Infanrix hexa is a trade mark of the GSK group of companies

Hepatitis B surface antigen/ Antigène de surface du virus de l'hépatite B/ Antígeno de superficie de hepatitis B 10 µg
 Poliovirus (inactivated) type 1, 2, 3/ Poliovirus inactivés type 1, 2, 3/ Virus de la polio inactivados tipo 1, 2, 3 40, 8, 32 DU/Unités antigène D/ UD
 Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus toxoid as carrier protein/ Polysaccharide d'Haemophilus influenzae de type b conjugué à l'anatoxine tétanique/ Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b conjugado al toxoïde tétánico 10 µg

Shake well after reconstitution/ Bien agiter après reconstitution/ Agitar bien después de reconstituir
 Protect from light/ A conserver à l'abri de la lumière/ Debe protegerse de la luz
 Do not freeze/ Ne pas congeler/ No congelar
 Storage/ Cons.: 2°C/ 8°C
 Inj./ Inyec.: IM

Combined diphtheria-tetanus acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and Haemophilus influenzae type b vaccine
 Vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélique inactive, de l'hépatite B, et de l'Haemophilus influenzae type b
 Vacuna combinada antidiférica, antitetánica, antitosferina acelular, antihépatitis B, antipoliomielítica inactivada y antiHaemophilus influenzae tipo b

gsk

472424

LOT/IMFD/EXP

55x24x133 A14

PHARMA CODE N° 457

Vị trí dán tem doanh nghiệp nhập khẩu

Vị trí dán nhãn phụ

Infanrix ^{hexa} 6

1 dose/dosis (0.5 ml)
DTPa-HBV-IPV for reconstitution
of Hib vaccine/ DTPa-HBV-IPV
pour reconstitution du vaccin Hib/
DTPa-HBV-IPV para reconstitución
de la vacuna Hib
Inj./Inoc.: I.M.
Storage/Cons.: +2°C/ +8°C
Do not freeze/ Ne pas congeler/
No congelar
GSK Biologicals s.a.
Rixensart - Belgium

LOT/NUMERO

414820

[Handwritten signature]





Handwritten signature

LOT/MEXP:
473675

1 dose/dosis (0.5 ml)
Hib vaccine to be reconstituted with DTPa-HBV-IPV
Vaccin Hib à reconstituer avec DTPa-HBV-IPV
Vacuna Hib para reconstituir con DTPa-HBV-IPV
Inj./Injec.: LM, GSK Biologicals s.a.
Storage/Cons.: +2°C/+8°C Pitersart - Belgium

Infanrix hexa **6**



NHÃN PHỤ
INFANRIX HEXA™

Rx Thuốc bán theo đơn. Hộp chứa 1 lọ vắc-xin đông khô (Hib), 1 bơm tiêm đóng sẵn chứa hỗn dịch vắc xin (DTPa-HBV-IPV) và 2 kim tiêm. **Hỗn dịch tiêm** sau khi hoàn nguyên chứa: Biện độc tố bạch hầu không ít hơn 30 IU. Biện độc tố uốn ván không ít hơn 40IU. Biện độc tố ho gà 25 µg. Filamentous Haemagglutinin 25 µg. Pertactin 8 µg. Kháng nguyên bề mặt viêm gan B 10 µg. Virus bại liệt (bất hoạt) tuýp1 : 40DU; tuýp 2 : 8DU; tuýp 3 : 32 DU. Polysaccharide *Haemophilus influenzae* tuýp b cộng hợp biện độc tố uốn ván : 10 µg. **Đường dùng:** tiêm bắp. SĐK: QLVX-XXXX-XX. **Số lô SX:** xem LOT, **NSX:** xem MFD; **HD:** xem EXP. **Nhà sản xuất hoạt chất và xuất xưởng :** GlaxoSmithKline Biologicals SA (89 Rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Bỉ). **Nhà sản xuất dạng bào chế, đóng ống, đông khô và đóng gói:** GlaxoSmithKline Biologicals_Rue des Aulnois, 637_59230 Saint Amand Les Eaux, Pháp. **Bảo quản:** +2°C đến +8°C, không để đông đá, tránh ánh sáng. **Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác:** xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

INF/SV0051/V2

Tem doanh nghiệp nhập khẩu



DNNK: SAPHARCO
18-20 Nguyễn Trãi, Tp. Q.4, TP.HCM
ĐƠN VỊ: CT TNHH ZWELLIG
PHARMA VIETNAM TP.HCM

Handwritten signature in blue ink

Vertical red stamp or mark on the right edge of the page

Rx



INFANRIX HEXA™

Vắc-xin kết hợp bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, viêm gan B, bại liệt bất hoạt và vắc-xin *Haemophilus influenzae* tuýp b

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

1. Tên sản phẩm

Infanrix hexa™

Vắc-xin kết hợp bạch hầu-uốn ván-ho gà vô bào, viêm gan B, bại liệt bất hoạt và Vắc-xin *Haemophilus influenzae* tuýp b.

2. Thành phần định tính và định lượng

Sau hoàn nguyên, 1 liều (0,5 ml) có chứa:

Biến độc tố bạch hầu¹ không ít hơn 30 Đơn vị Quốc tế (IU)
Biến độc tố uốn ván¹ không ít hơn 40 Đơn vị Quốc tế (IU)

Kháng nguyên *Bordetella pertussis*

Biến độc tố ho gà (PT)¹ 25 microgram

Filamentous Haemagglutinin (FHA)¹ 25 microgram

Pertactin (PRN)¹ 8 microgram

Kháng nguyên bề mặt Viêm gan B (HBs)^{2,3} 10 microgram

Virus bại liệt (bất hoạt) (IPV)

tuýp 1 (chủng Mahoney)⁴ 40 đơn vị kháng nguyên D

tuýp 2 (chủng MEF-1)⁴ 8 đơn vị kháng nguyên D

tuýp 3 (chủng Saukett)⁴ 32 đơn vị kháng nguyên D

Polysaccharide *Haemophilus influenzae* tuýp b 10 microgram

(polyribosylribitol phosphate, PRP)³

cộng hợp với protein mang là biến độc tố uốn ván khoảng 25 microgram

¹ được hấp phụ trên aluminium hydroxide, hydrated (Al(OH)₃) 0.5 milligram Al³⁺

² được sản xuất trên tế bào nấm men (*Saccharomyces cerevisiae*) bằng công nghệ ADN tái tổ hợp

³ được hấp phụ trên aluminium phosphate (AlPO₄) 0.32 milligram Al³⁺

⁴ được nhân lên trên dòng tế bào VERO

Thành phần DTPa-HBV-IPV là hỗn dịch màu trắng đục. Trong quá trình bảo quản, có thể quan sát thấy tủa trắng và phần nước nổi trong. Đây là hiện tượng bình thường.

Thành phần Hib là bột màu trắng.

Về thành phần tá dược, xem phần Danh sách tá dược.

3. Dạng bào chế

Bột đông khô (Hib) và hỗn dịch (DTPa-HBV-IPV) để pha hỗn dịch tiêm.

4. Đặc tính lâm sàng

4.1. Chỉ định điều trị

Infanrix hexa™ được chỉ định để tiêm chủng cơ bản và tiêm nhắc lại cho trẻ phòng ngừa bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B, bại liệt và *Haemophilus influenzae* tuýp b.

4.2. Liều lượng và cách dùng

Liều lượng

Lịch tiêm chủng cơ bản gồm hai hoặc ba mũi (0,5 ml) nên được áp dụng theo những khuyến cáo chính thức (xem *Dược lực học* cho những lịch đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng). **Infanrix hexa™** có thể xem xét để tiêm nhắc lại nếu thành phần kháng nguyên phù hợp với các khuyến cáo chính thức. .

Tiêm chủng cơ bản	Tiêm chủng tăng cường	Những lưu ý chung
Trẻ đủ tháng		
3 mũi	Một mũi nhắc lại có thể được tiêm.	<ul style="list-style-type: none">• Khoảng cách giữa các mũi tiêm cơ bản ít nhất là một tháng.• Mũi nhắc lại nên được tiêm ít nhất 6 tháng sau mũi cơ bản cuối cùng và tốt hơn là trước 18 tháng tuổi.
2 mũi	Một mũi nhắc lại có thể được tiêm.	<ul style="list-style-type: none">• Khoảng cách giữa các mũi tiêm cơ bản ít nhất là một tháng.• Mũi nhắc lại nên được tiêm ít nhất 6 tháng sau mũi cơ bản cuối cùng và tốt hơn là từ 11 đến 13 tháng tuổi.
Trẻ sinh non sau ít nhất 24 tuần tuổi thai		
3 mũi	Một mũi nhắc lại có thể được tiêm.	<ul style="list-style-type: none">• Khoảng cách giữa các mũi tiêm cơ bản ít nhất là

		<p>một tháng.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mũi nhắc lại nên được tiêm ít nhất 6 tháng sau mũi cơ bản cuối cùng và tốt hơn là trước 18 tháng tuổi.
--	--	--

Chỉ nên áp dụng theo lịch của Chương trình tiêm chủng mở rộng (vào 6, 10, 14 tuần tuổi) khi trẻ đã được tiêm 1 liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh.

Khi đã tiêm phòng 1 liều viêm gan B lúc sinh, có thể sử dụng **Infanrix hexaTM** để thay thế cho liều vắc-xin viêm gan B bổ sung từ 6 tuần tuổi. Nếu cần tiêm liều vắc-xin viêm gan B bổ sung trước 6 tuần tuổi thì nên sử dụng vắc-xin viêm gan B đơn giá.

Nên duy trì các biện pháp dự phòng miễn dịch phòng viêm gan B đã được thiết lập mỗi nước.

Các kết hợp khác giữa các kháng nguyên đã được nghiên cứu qua các thử nghiệm lâm sàng sau khi tiêm chủng cơ bản bằng **Infanrix hexaTM** và có thể được sử dụng cho liều nhắc lại: bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào (DTPa); bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, *Haemophilus influenzae* tuýp b (DTPa+Hib); bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, bại liệt bất hoạt, *Haemophilus influenzae* tuýp b (DTPa-IPV+Hib) và bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, viêm gan B, bại liệt bất hoạt và *Haemophilus influenzae* tuýp b (DTPa-HBV-IPV+Hib).

Cách dùng

Infanrix hexaTM được dùng qua đường tiêm bắp sâu.

4.3. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược hoặc chất tồn dư nào (xem phần *Thành phần định tính và định lượng* và *Danh sách tá dược*).

Quá mẫn sau mũi tiêm vắc-xin bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B, bại liệt hoặc Hib trước đó.

Chống chỉ định dùng **Infanrix hexaTM** nếu trẻ có biểu hiện bệnh não không rõ nguyên nhân trong vòng 7 ngày sau tiêm chủng vắc-xin có chứa thành phần ho gà trước đó. Trong những trường hợp này, nên ngừng tiêm vắc-xin ho gà và tiếp tục lịch tiêm chủng với vắc-xin bạch hầu-uốn ván, viêm gan B, bại liệt bất hoạt và Hib.

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt

Giống như các vắc-xin khác, nên hoãn tiêm **Infanrix hexaTM** cho các đối tượng đang sốt cao cấp tính. Không chống chỉ định khi có biểu hiện nhiễm khuẩn nhẹ.

Nên hỏi tiền sử y khoa trước khi tiêm chủng (nhất là việc tiêm chủng trước đó và khả năng có thể xảy ra các tác dụng ngoại ý) và kiểm tra lâm sàng.

Có thể không phải toàn bộ các trẻ được tiêm vắc-xin đều có đáp ứng miễn dịch bảo vệ (xem *Dược lực học*).

Infanrix hexaTM sẽ không ngăn ngừa được bệnh gây ra bởi các tác nhân khác ngoài *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus viêm gan B, virus

Handwritten signature

bại liệt hay *Haemophilus influenzae* tuýp b, Tuy nhiên, người ta cho rằng viêm gan D có thể được ngăn ngừa bằng miễn dịch vì viêm gan D (gây ra bởi tác nhân delta) không xảy ra trong trường hợp không nhiễm viêm gan B.

Nếu bất kỳ biểu hiện nào dưới đây được biết là đã xảy ra trong khoảng thời gian tiêm chủng với vắc-xin ho gà, cần thận trọng khi quyết định sử dụng tiếp vắc-xin có chứa thành phần ho gà.

- Nhiệt độ $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ trong vòng 48 giờ mà không phát hiện nguyên nhân nào khác;
- Suy sụp hoặc tình trạng giống shock (giai đoạn nhược trương - giảm đáp ứng) trong vòng 48 giờ sau tiêm chủng;
- Quấy khóc kéo dài dễ không nín ≥ 3 giờ, xuất hiện trong vòng 48 giờ sau tiêm chủng;
- Co giật kèm hoặc không kèm theo sốt, xuất hiện trong vòng 3 ngày sau tiêm chủng.

Trong một vài trường hợp, như khi tỷ lệ mắc bệnh ho gà cao, thì lợi ích tiềm tàng là vượt trội các nguy cơ có thể xảy ra.

Ở những trẻ có các rối loạn thần kinh tiến triển, bao gồm các chứng co thắt ở trẻ nhũ nhi, động kinh không kiểm soát hoặc bệnh não tiến triển, tốt hơn nên hoãn tiêm vắc-xin ho gà (vô bào hoặc toàn tế bào) cho đến khi bệnh khỏi hoặc ổn định. Tuy nhiên, quyết định có tiêm phòng hay không cần tùy thuộc từng trường hợp cụ thể sau khi đã cân nhắc kỹ lưỡng về nguy cơ và lợi ích của việc tiêm phòng.

Cũng như tất cả các vắc-xin dạng tiêm, luôn có sẵn các biện pháp điều trị y tế và theo dõi thích hợp để phòng phản ứng phản vệ có thể xảy ra sau tiêm chủng, mặc dù rất hiếm.

Nên thận trọng khi tiêm **Infanrix hexaTM** cho những đối tượng bị giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu vì có thể xảy ra hiện tượng chảy máu sau khi tiêm bắp cho những đối tượng này.

Không tiêm **Infanrix hexaTM** vào tĩnh mạch hoặc trong da.

Không chống chỉ định dùng **Infanrix hexaTM** khi có tiền sử co giật do sốt, tiền sử gia đình về co giật hay hội chứng tử vong đột ngột ở nhũ nhi (SIDS). Trẻ có tiền sử co giật do sốt nên được theo dõi chặt chẽ khi tiêm vắc-xin vì có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn trong vòng 2 đến 3 ngày sau tiêm.

Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng khi **Infanrix hexaTM** dùng cùng với chủng ngừa phế cầu khuẩn liên hợp, tỉ lệ phản ứng sốt xảy ra cao hơn so với sau khi tiêm **Infanrix hexaTM** đơn độc.

Báo cáo tỉ lệ co giật (có hoặc không có sốt) và đợt giảm đáp ứng trương lực (HHE) tăng lên đã được quan sát với việc sử dụng đồng thời **Infanrix hexaTM** và Prevenar 13 (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Điều trị hạ sốt nên được bắt đầu theo hướng dẫn điều trị tại mỗi nước.

Ngất (xiu) có thể xảy ra sau hoặc trước khi tiêm như một phản ứng tâm lý liên quan đến kim tiêm. Điều quan trọng là có những biện pháp để tránh bị chấn thương do ngất.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Nhiễm virus HIV không được xem là chống chỉ định. Có thể không đạt được đáp ứng miễn dịch như mong đợi sau khi tiêm chủng cho những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Dữ liệu lâm sàng cho thấy có thể tiêm **Infanrix hexa™** cho trẻ sinh non, tuy nhiên, như đã mong đợi trong nhóm đối tượng này, đã quan sát thấy đáp ứng miễn dịch thấp hơn đối với một vài kháng nguyên (xem *Tác dụng không mong muốn* và *Dược lực học*).

Khi tiêm vắc-xin với các liều cơ bản cho trẻ sinh rất non (sinh dưới 28 tuần mang thai) và đặc biệt ở những trẻ sinh non có phổi chưa phát triển đầy đủ, có nguy cơ tiềm tàng gây ngưng thở tạm thời và cần kiểm soát chức năng phổi trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm vắc-xin. Do lợi ích của việc tiêm vắc-xin ở những trẻ này là cao, vì vậy không nên trì hoãn hay từ chối việc tiêm phòng.

Ảnh hưởng đến xét nghiệm

Do kháng nguyên vỏ polysaccharide của Hib được bài tiết vào nước tiểu, xét nghiệm dương tính trong nước tiểu có thể quan sát được trong vòng 2 tuần sau khi tiêm chủng. Những xét nghiệm khác nên được thực hiện để xác nhận việc nhiễm Hib trong suốt giai đoạn này.

4.5. Tương tác

Infanrix hexa™ có thể dùng đồng thời với các vắc-xin phế cầu liên hợp, MenC liên hợp, MenACWY liên hợp, rotavirus, sởi, quai bị, rubella và thủy đậu. Dữ liệu không cho thấy tương tác liên quan trên lâm sàng về đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên riêng biệt.

Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng khi tiêm đồng thời **Infanrix hexa™** với vắc-xin phế cầu liên hợp, tỉ lệ phản ứng sốt cao hơn so với khi tiêm **Infanrix hexa™** đơn độc (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt để biết hướng dẫn về vắc-xin phế cầu liên hợp)

Cũng như các vắc-xin khác, có thể không đạt được đáp ứng miễn dịch như mong đợi ở những bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch.

4.6. Thai kỳ và cho con bú

Do **Infanrix hexa™** không được sử dụng cho người lớn nên không có đầy đủ số liệu về việc sử dụng vắc-xin trong thai kỳ hoặc cho con bú.

4.7. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không áp dụng.

4.8. Tác dụng không mong muốn

• Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Tính an toàn trình bày dưới đây dựa trên dữ liệu từ hơn 16.000 trẻ.

Như đã quan sát thấy từ vắc-xin DTPa và vắc-xin kết hợp chứa DTPa, đã có báo cáo về việc tăng sinh phản ứng tại chỗ và sốt sau khi tiêm nhắc lại bằng **Infanrix hexa™** so với tiêm chủng cơ bản.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo được phân loại theo tần suất như sau:

Rất phổ biến: $\geq 1/10$

Phổ biến: $\geq 1/100$ đến $<1/10$

Không phổ biến: $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$
 Hiếm: $\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$
 Rất hiếm: $< 1/10000$

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Không phổ biến	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Rất phổ biến	Mất cảm giác ngon miệng
Rối loạn tâm thần	Rất phổ biến	Kích thích, quấy khóc bất thường, khó ngủ
	Phổ biến	Bồn chồn
Rối loạn thần kinh	Không phổ biến	Ngủ lơ mơ
	Rất hiếm	Co giật (có sốt hoặc không sốt)***
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Không phổ biến	Ho*
	Hiếm	Viêm phế quản
Rối loạn tiêu hoá	Phổ biến	Nôn, tiêu chảy
Rối loạn da và dưới da	Phổ biến	Ngứa*
	Hiếm	Phát ban
	Rất hiếm	Viêm da, mày đay*
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm	Rất phổ biến	Đau, đỏ, sưng tại chỗ tiêm ($\leq 50\text{mm}$), sốt $\geq 38^\circ\text{C}$, mệt mỏi
	Phổ biến	Sưng tại chỗ tiêm ($> 50\text{mm}$)**, sốt $> 39,5^\circ\text{C}$, phản ứng tại chỗ tiêm bao gồm sưng cứng
	Không phổ biến	Sưng lan tỏa quanh chỗ tiêm, đôi khi lan đến khớp gần kề**

*Chỉ quan sát thấy với các vắc-xin khác chứa DTPa của GSK.

**Phản ứng sưng sau mũi nhắc lại thường xuất hiện ở trẻ tiêm chủng bằng vắc-xin ho gà vô bào nhiều hơn so với trẻ tiêm chủng bằng vắc-xin ho gà toàn tế bào. Phản ứng này thường chấm dứt sau khoảng 4 ngày.

*** Phân tích tỷ lệ báo cáo dữ liệu hậu mãi cho thấy tiêm tăng một sự tăng nguy cơ co giật (có hoặc không sốt) và HHE khi so sánh nhóm được báo cáo tiêm **Infanrix hexaTM** và **Prevnar 13TM/Prevenar 13TM** so với nhóm chỉ tiêm vắc-xin **Infanrix hexaTM**

• **Dữ liệu hậu mãi**

Những tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc dưới đây được báo cáo trong suốt quá trình giám sát hậu mãi.

<u>Phân loại cơ quan</u>	<u>Tần suất</u>	<u>Tác dụng không mong muốn</u>
<u>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</u>	<u>Hiếm</u>	<u>Bệnh hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu</u>
<u>Rối loạn hệ miễn dịch</u>	<u>Hiếm</u>	Phản ứng dị ứng (bao gồm phản ứng phản vệ và á phản vệ)
<u>Rối loạn hệ thần kinh</u>	<u>Hiếm</u>	Suy sụp hoặc tình trạng giống shock (tình trạng nhược trương-giảm đáp ứng) ***
<u>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</u>	<u>Hiếm</u>	Ngưng thở tạm thời*[Xem mục <i>Cảnh báo và Thận trọng</i> về nguy cơ ngưng thở tạm thời ở trẻ sinh rất non (sinh dưới 28 tuần mang thai)]
<u>Rối loạn da và mô dưới da</u>	<u>Hiếm</u>	Phù mạch thần kinh*
<u>Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm</u>	<u>Hiếm</u>	Phản ứng sưng lan rộng, sưng tại cánh tay tiêm vắc-xin**, mụn nước tại chỗ tiêm

- Chỉ quan sát thấy với các vắc-xin khác chứa DTPa của GSK.

**Phản ứng sưng sau mũi nhắc lại thường xuất hiện ở trẻ tiêm chủng bằng vắc-xin ho gà vô bào nhiều hơn so với trẻ tiêm chủng bằng vắc-xin ho gà toàn tế bào. Phản ứng này thường chấm dứt sau khoảng 4 ngày.

*** Phân tích tỷ lệ báo cáo dữ liệu hậu mãi cho thấy tiềm tàng một sự tăng nguy cơ co giật (có hoặc không sốt) và HHE khi so sánh nhóm được báo cáo tiêm **Infanrix hexaTM** và **PrevnarTM/PrevenarTM** so với nhóm chỉ tiêm vắc-xin **Infanrix hexaTM**

- **An toàn trên trẻ sinh non**

Infanrix hexaTM đã được dùng cho hơn 1000 trẻ sinh non (sinh sau thời gian mang thai từ 24 đến 36 tuần) trong các nghiên cứu với lịch tiêm chủng cơ bản và hơn 200 trẻ sinh non như mũi nhắc lại trong năm thứ hai. Trong các nghiên cứu so sánh, những tỉ lệ tương tự về triệu chứng được quan sát thấy ở trẻ sinh non và trẻ sinh đủ tháng.

- **Kinh nghiệm với Vắc-xin viêm gan B**

Mất cảm giác, bệnh về thần kinh, bệnh não, viêm não, viêm màng não, phản ứng dị ứng, bệnh giả huyết thanh, viêm dây thần kinh, hạ huyết áp, viêm mạch, lichen phẳng, ban đỏ đa hình, viêm khớp, yếu cơ đã được báo cáo trong thời gian điều tra hậu mãi sau khi tiêm vắc-xin viêm gan B của GlaxoSmithKline Biologicals cho trẻ < 2 tuổi. Chưa thiết lập được mối liên quan về nhân quả đến việc tiêm vắc-xin.

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

4.9. Quá liều

Lawal

Không có dữ liệu đầy đủ

5. Các đặc tính dược học

5.1. Dược lực học

Nhóm dược lý – điều trị: Vắc-xin phối hợp vi khuẩn và vi-rút, mã ACT: J07CA09.

Tính sinh miễn dịch

Tính sinh miễn dịch của **Infanrix hexa™** được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng từ 6 tuần tuổi. Vắc-xin được đánh giá trong lịch trình 2 mũi và 3 mũi cơ bản, bao gồm cả lịch trình cho Chương trình Tiêm chủng Mở rộng và như là một mũi nhắc lại. Những kết quả của các nghiên cứu lâm sàng này được tóm tắt trong bảng dưới đây.

Sau một lịch trình tiêm chủng 3 mũi cơ bản, ít nhất 95,7% trẻ đã tăng mức kháng thể bảo vệ thần kinh hoặc dương tính trong huyết thanh đối với mỗi kháng nguyên vắc-xin. Sau khi tiêm nhắc lại (sau liều thứ 4), ít nhất 98,4% trẻ đạt mức kháng thể bảo vệ hay kháng thể dương tính trong huyết thanh đối với mỗi kháng nguyên vắc-xin.

Tỷ lệ phần trăm trẻ có hiệu giá kháng thể \geq giới hạn định lượng một tháng sau 3 mũi tiêm chủng cơ bản và nhắc lại bằng *Infanrix hexa™*

Kháng thể (giới hạn)	Sau mũi 3				Sau mũi 4 (Mũi nhắc lại trong năm thứ hai sau 3 mũi cơ bản)	
	2-3-4 tháng N=196 (2 nghiên cứu)	2-4-6 tháng N=1693 (6 nghiên cứu)	3-4-5 tháng N=1055 (6 nghiên cứu)	6-10-14 tháng N=265 (1 nghiên cứu)		N=2009 (12 nghiên cứu)
	%	%	%	%		%
Kháng bạch cầu (0,1 IU/ml) †	100.0	99.8	99.7	99.2	99.9	
Kháng uốn ván (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0	100.0	99.6	99.9	
Kháng PT (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	99.8	99.6	99.9	
Kháng FHA (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	
Kháng PRN (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	99.7	98.9	99.5	
Kháng HBs (10 mIU/ml) †	99.5	98.9	98.0	98.5*	98.4	

Kháng bại liệt tuýp 1 (pha loãng 1/8) †	100.0	99.9	99.7	99.6	99.9
Kháng bại liệt tuýp 2 (pha loãng 1/8) †	97.8	99.3	98.9	95.7	99.9
Kháng bại liệt tuýp 3 (pha loãng 1/8) †	100.0	99.7	99.7	99.6	99.9
Kháng PRP (0.15 µg/ml) †	96.4	96.6	96.8	97.4	99.7

N: Số đối tượng nghiên cứu

*trong nhóm trẻ không tiêm vắc-xin viêm gan B khi sinh, 77,7% trẻ có hiệu giá kháng HBs ≥ 10 mIU/ml

†: giới hạn chấp nhận như là dấu hiệu của khả năng bảo vệ

Tỷ lệ phần trăm trẻ có hiệu giá kháng thể \geq giới hạn định lượng một tháng sau tiêm 2 mũi cơ bản và nhắc lại bằng *Infanrix hexa*TM

Kháng thể (giới hạn)	Trước mũi thứ 3 (Tiêm chủng ở 2-4-12 tháng tuổi) N= 196 (1 nghiên cứu)	Trước mũi thứ 3 (Tiêm chủng ở 3-5-11 tháng tuổi) N= 532 (3 nghiên cứu)
	%	%
Kháng bạch hầu (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0
Kháng uốn ván (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0
Kháng PT (5 EL.U/ml)	99,5	100,0
Kháng FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0
Kháng PRN (5 EL.U/ml)	100,0	99,2
Kháng HBs (10 mIU/ml) †	99,8	98,9
Kháng bại liệt tuýp 1	98,4	99,8

(pha loãng 1/8) †		
Kháng bại liệt tuýp 2 (pha loãng 1/8) †	98,4	99,4
Kháng bại liệt tuýp 3 (pha loãng 1/8) †	97,9	99,2
Kháng PRP (0,15 mcg/ml)	100,0	99,6

N=số đối tượng nghiên cứu

†Giới hạn chấp nhận như là dấu hiệu của khả năng bảo vệ

Tuy nhiên, do đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên ho gà sau khi tiêm **Infanrix hexa™** là tương tự như **Infanrix™** nên hiệu quả bảo vệ của 2 vắc-xin này là tương đương.

Hiệu quả trong bảo vệ kháng ho gà

Hiệu quả bảo vệ của thành phần vắc xin ho gà trong **Infanrix™** chống ho gà điển hình theo định nghĩa của WHO (ho kịch phát ≥ 21 ngày) được chứng minh sau khi tiêm chủng 3 liều cơ bản trong nghiên cứu được trình bày trong bảng dưới đây :

Nghiên cứu	Quốc gia	Lịch tiêm chủng	Hiệu quả vắc xin	Cần nhắc
Nghiên cứu tiếp xúc với bệnh trong hộ gia đình (nghiên cứu tiến cứu, mù)	Đức	3,4,5 tháng	88,7%	Dựa trên dữ liệu thu thập từ những người tiếp xúc thứ phát trong các hộ gia đình có trường hợp bị nhiễm ho gà điển hình
Nghiên cứu về hiệu quả bảo vệ của vắc xin (NIH tài trợ)	Italy	2,4,6 tháng	84%	Trong nghiên cứu tiếp theo cùng đoàn hệ, hiệu quả bảo vệ đã được khẳng định là kéo dài đến 60 tháng kể từ khi hoàn thành liệu trình tiêm chủng cơ bản mà không tiêm nhắc lại bằng vắc xin ho gà

Tính sinh miễn dịch trên trẻ sinh non

Tính sinh miễn dịch của **Infanrix hexa™** được đánh giá qua ba nghiên cứu trên khoảng 300 trẻ sinh non (sinh ra sau 24 đến 36 tuần thai) sau đợt tiêm chủng cơ bản 3 mũi ở 2,4 và 6 tháng tuổi. Tính sinh miễn dịch của mũi nhắc lại ở 18 đến 24 tháng tuổi được đánh giá trên xấp xỉ 200 trẻ sinh non.

Một tháng sau tiêm chủng cơ bản, ít nhất 98,7% các đối tượng được bảo vệ huyết thanh kháng bạch hầu, uốn ván và sốt bại liệt tuýp 1 và 2; ít nhất 90,9% có kháng thể bảo vệ kháng nguyên viêm gan B, PRP và kháng nguyên bại liệt tuýp 3; và tất cả các đối tượng có huyết thanh dương tính với kháng thể kháng FHA và PRN trong khi 94,9% có huyết thanh dương tính với kháng thể kháng PT.

Một tháng sau mũi nhắc lại, ít nhất 98,4% đối tượng có mức kháng thể bảo vệ trong huyết thanh hoặc huyết thanh dương tính kháng mỗi kháng nguyên trừ kháng nguyên PT (ít nhất 96,8%) và viêm gan B (ít nhất 88,7%). Đáp ứng đối với mũi nhắc lại thể hiện ở sự tăng nồng độ kháng thể (từ 15 đến 235 lần) chỉ ra rằng trẻ sinh non đã được cung cấp đầy đủ tất cả các kháng nguyên của **Infanrix hexa™**.

Trong một nghiên cứu tiến cứu, khoảng 2,5 đến 3 năm sau mũi nhắc lại, 85,3% trẻ em vẫn được bảo vệ huyết thanh kháng viêm gan B và ít nhất 95,7% được bảo vệ huyết thanh kháng ba tuýp bại liệt và PRP.

Duy trì đáp ứng miễn dịch

Sự duy trì đáp ứng miễn dịch với lịch trình 3 liều cơ bản và nhắc lại với **Infanrix hexa™** đã được đánh giá trên trẻ em 4-8 tuổi. Miễn dịch bảo vệ kháng ba tuýp virus bại liệt và PRP được quan sát trong ít nhất 91,0% trẻ em và kháng bạch cầu, uốn ván trong ít nhất 64,7% trẻ em. Ít nhất 25,4% (kháng PT), 97,5% (kháng FHA) và 87,0% (kháng PRN) trẻ em có huyết thanh dương tính đối với các kháng nguyên ho gà.

Liên quan đến viêm gan B, miễn dịch bảo vệ sau một lịch trình 3 mũi cơ bản và nhắc lại với **Infanrix hexa™** đã được duy trì trong $\geq 85\%$ đối tượng từ 4-5 tuổi và trong $\geq 72\%$ đối tượng từ 7-8 tuổi. Ngoài ra, sau lịch trình 2 liều cơ bản và nhắc lại, miễn dịch bảo vệ kháng viêm gan B được duy trì trong $\geq 48\%$ các đối tượng từ 11-12 tuổi.

Trí nhớ miễn dịch với viêm gan siêu vi B đã được xác nhận ở trẻ em từ 4 đến 12 tuổi. Những trẻ này được tiêm **Infanrix hexa™** như là mũi cơ bản và nhắc lại khi còn nhỏ và khi bổ sung một liều viêm gan B đơn giá, miễn dịch bảo vệ đạt được ở ít nhất 96,8% đối tượng.

Dữ liệu hậu mãi

Kết quả theo dõi lâu dài ở Thụy Điển cho thấy vắc-xin ho gà vô bào có hiệu quả ở trẻ tiêm chủng cơ bản theo lịch 3 và 5 tháng với mũi nhắc lại vào khoảng tháng 12. Tuy nhiên, dữ liệu cho thấy khả năng bảo vệ chống lại bệnh ho gà có thể yếu đi khi trẻ được 7-8 tuổi. Do đó với những trẻ đã tiêm chủng cơ bản theo phác đồ nêu trên, nên tiêm mũi nhắc lại thứ 2 vắc-xin ho gà khi trẻ được 5-7 tuổi.

Hiệu quả bảo vệ của thành phần Hib của **Infanrix Hexa™** được điều tra thông qua một nghiên cứu giám sát hậu mãi quy mô lớn được tiến hành tại Đức. Sau hơn 7 năm theo dõi, hiệu quả của thành phần Hib của 2 vắc-xin 6 giá trị, trong đó có **Infanrix Hexa™**, là 89,6%

sau loạt tiêm chủng cơ bản và 100% sau loạt tiêm chủng cơ bản và liều nhắc (bất kể loại vắc-xin Hib nào đã được sử dụng trong tiêm chủng cơ bản).

Infanrix hexaTM là vắc xin chứa thành phần chủ yếu là Hib có tại Ý từ năm 2006. Vắc xin này được tiêm theo lịch tiêm chủng 3,5 và 11 tháng và đã được bao phủ trên 95%. Bệnh Hib đang tiếp tục được kiểm soát tốt, không có nhiều hơn 3 trường hợp được xác định mắc Hib mỗi năm ở trẻ dưới 5 tuổi được xác định mắc được báo cáo mỗi năm từ 2006 đến 2011 ở Ý.

5.2. Dược động học

Không yêu cầu đánh giá đặc tính dược động học đối với vắc-xin.

5.3. Các nghiên cứu lâm sàng

Xem phần *Dược lực học*.

5.4. Số liệu an toàn tiền lâm sàng

Số liệu tiền lâm sàng không cho thấy bất lợi đặc biệt cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về an toàn, độc tính đặc hiệu, độc tính liều nhắc lại và tính tương thích của các thành phần.

6. Các đặc tính dược học

6.1. Danh sách tá dược

Lactose, sodium chloride (NaCl), Medium 199 (có vai trò là chất hấp phụ, chất ổn định chứa amino acid, muối khoáng và các vitamine), nước pha tiêm.

Potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20 và 80, glycine, formaldehyde, neomycin sulphate, polymyxin B sulphate là những chất tồn dư từ quá trình sản xuất.

6.2. Tương kỵ

Không trộn **Infanrix hexaTM** với vắc-xin khác trong cùng bơm tiêm.

6.3. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Hạn dùng của Vắc-xin được ghi trên nhãn và vỏ hộp.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Infanrix hexaTM nên được bảo quản ở +2°C đến +8°C.

Không để đông đá hỗn dịch DTPa-HBV-IPV và vắc-xin đã hoàn nguyên. Loại bỏ nếu vắc-xin bị đông đá.

Tránh ánh sáng.

Nên tuân thủ khuyến cáo về điều kiện bảo quản vắc-xin trong quá trình vận chuyển.

Nghiên cứu độ ổn định cho thấy các thành phần vắc-xin ổn định ở nhiệt độ lên tới 25 °C trong 72 tiếng. Dữ liệu này được dùng để hướng dẫn cho cán bộ y tế trong trường hợp chỉ tạm thời phơi nhiễm nhiệt độ.

6.5. Quy cách đóng gói

Hộp chứa 1 bơm tiêm (DTPa-HBV-IPV), 2 kim tiêm và 1 lọ bột đông khô (Hib).

Thành phần DTPa-HBV-IPV được đóng sẵn trong bơm tiêm. Thành phần Hib được đóng trong lọ thủy tinh.

Lọ và bơm tiêm đóng sẵn. Lọ và bơm tiêm được làm từ thủy tinh trung tính loại I, tuân theo các tiêu chuẩn của Dược điển Châu Âu.

6.6. Hướng dẫn sử dụng/xử lý

Nên lắc kỹ hỗn dịch DTPa-HBV-IPV để tạo hỗn dịch trắng đục đồng nhất. Nên kiểm tra bằng mắt xem hỗn dịch DTPa-HBV-IPV và bột Hib xem có phân tử lạ và /hoặc bất kỳ thay đổi nào về mặt vật lý hay không. Loại bỏ vắc-xin nếu có bất kỳ thay đổi nào.

Infanrix Hexa™ được hoàn nguyên bằng cách cho toàn bộ phần vắc-xin chứa trong bơm tiêm vào lọ chứa bột Hib. Hỗn hợp này nên được lắc kỹ cho đến khi bột tan hoàn toàn trong hỗn dịch.

Nguyên tắc của thực hành lâm sàng tốt là chỉ nên tiêm một vắc-xin khi vắc-xin đó đã được đưa về nhiệt độ phòng. Hơn nữa, lọ chứa vắc-xin tại nhiệt độ phòng đảm bảo nắp cao su co giãn phù hợp để giảm thiểu mảnh cao su. Để đạt được điều này, nên để lọ chứa vắc-xin ở nhiệt độ phòng ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) ít nhất 5 phút trước khi nối với bơm tiêm và hoàn nguyên vắc-xin.

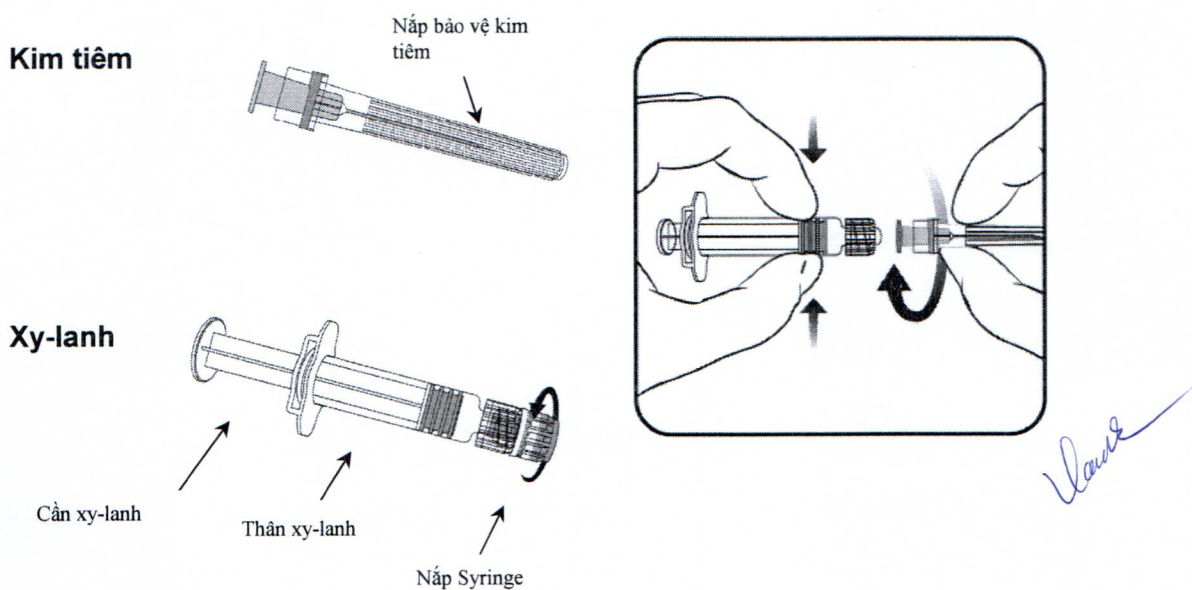
Vắc-xin sau khi hoàn nguyên là hỗn dịch có màu hơi đục hơn so với hỗn dịch ban đầu. Đây là một hiện tượng quan sát bình thường.

Vắc-xin sau hoàn nguyên nên được kiểm tra bằng mắt thường để quan sát bất kỳ phân tử lạ /hoặc đặc điểm vật lý nhìn thấy bất thường. Loại bỏ vắc-xin nếu quan sát thấy bất thường.

Nên tiêm vắc-xin ngay sau khi hoàn nguyên. Tuy nhiên có thể giữ vắc-xin đến 8 giờ ở nhiệt độ phòng (21°C).

Rút hết phần vắc-xin trong lọ.

- Hướng dẫn cụ thể cho xi-lanh đóng sẵn có bộ phận nối có khóa xoay (PRTC)



1. Cầm thân xy-lanh bằng một tay (tránh cầm vào cần xy-lanh), tháo nắp xy-lanh bằng cách vặn ngược chiều kim đồng hồ.
2. Để gắn kim tiêm vào xi-lanh, vặn kim tiêm theo chiều kim đồng hồ vào xy-lanh cho đến khi bạn cảm thấy đã chặt (xem hình).
3. Bỏ nắp bảo vệ kim tiêm, đôi khi thấy nắp này hơi chặt 1 chút.
4. Tiêm vắc-xin.

Nên hủy bỏ sản phẩm không được sử dụng hoặc vật liệu không dùng theo quy định.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

Nhà sản xuất hoạt chất và chịu trách nhiệm xuất xưởng:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

89 rue de l'Institut

BE-1330 Rixensart, Bỉ.

Nhà sản xuất dạng bào chế, đóng ống, đông khô và đóng gói:

GlaxoSmithKline Biologicals

Rue des Aulnois, 637

59230 Saint Amand Les Eaux, Pháp.

Infanrix hexa™ là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline Group of companies.

Dựa trên phiên bản GDS15/ IPI 11 ban hành ngày 07/04/2014

INF 0916-IPI11/070414

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 28/09/2016



TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy