

**GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC**

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Infanrix Hexa	QLVX-989-17
2		

Đơn đề nghị số: VN/INFH/0009/07

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: VPĐD GlaxoSmithKline Pte. Ltd.

Địa chỉ: 235 Đồng Khởi, TP.HCM

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin thuốc

Số giấy xác nhận: 0441/2017/XNTT/QLD

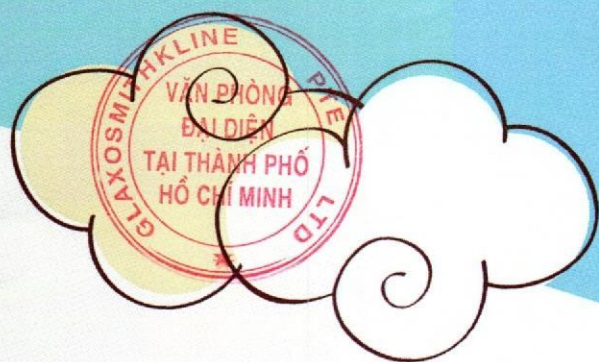
Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt





Infanrix TM 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



23/11/17 PM

1. Tên sản phẩm

Infanrix hexaTM 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 biến độc tố uốn ván có vai trò là protein chuyển chở: khoảng 25 microgram

¹ được hấp phụ trên aluminium hydroxide, hidrat hóa (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 AP³

⁴ được nhân lên trong các 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 hexaTM 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 hexaTM 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 nhắc	Những lưu ý chung
-------------------	-----------	-------------------

Trẻ đủ tháng

3 mũi	Có thể tiêm một mũi nhắc lại	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	Cần phải tiêm một mũi nhắc lại	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 từ 24 tuần tuổi thai trở lên

3 mũi	Cần phải tiêm một mũi nhắc lại	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.
-------	--------------------------------	---





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 hexa™** 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 ngừa viêm gan B đã được thiết lập ở 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 hexa™** 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, *Haemophilus influenzae* tuýp b (DTPa-HBV-IPV+Hib).

Cách dùng: **Infanrix hexa™** 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 hexa™** 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 hexa™** 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 hexa™** 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 bại liệt hay *Haemophilus influenza* 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;
- Trụy mạch hoặc tình trạng giống shock (giai đoạn nhược trương - giảm đáp ứng) trong vòng 48 giờ sau tiêm chủng;
- Quấy khóc kéo dài đủ 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, 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 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 và theo dõi thích hợp dự phòng tình huống xảy ra các phản ứng phản vệ hiếm gặp. Nên thận trọng khi tiêm **Infanrix hexa™** cho những đối tượng bị giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu vì xuất huyết có thể xảy ra sau khi tiêm bắp cho những đối tượng này. Không tiêm **Infanrix hexa™** vào tĩnh mạch hoặc trong da. Không chống chỉ định dùng **Infanrix hexa™** khi có tiền sử sốt co giật, tiền sử gia đình về co giật hay hội chứng đột tử ở trẻ (SIDS). Trẻ có tiền sử sốt co giật 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 hexa™** dùng cùng với vắc-xin ngừa phế cầu khuẩn liên hợp thì tỉ lệ phản ứng sốt cao hơn so với sau khi tiêm **Infanrix hexa™** đơn độc. Tăng tỉ lệ báo cáo về co giật (có hoặc không có sốt) và giai đoạn nhược trương giảm đáp ứng (HHE) khi sử dụng đồng thời **Infanrix hexa™** 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 thậm chí trước khi tiêm bất cứ vắc-xin nào như một phản ứng tâm lý với kim tiêm. Điều quan trọng là cần 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 dự đoán trong nhóm đối tượng này thì đáp ứng miễn dịch thấp hơn đối với một vài kháng nguyên (xem Tác dụng không mong muốn và Dược lực học). Cần cân nhắc nguy cơ tiềm tàng gây ngưng thở và cần theo dõi chức năng hô hấp trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm vắc-xin với các liều cơ bản cho trẻ sinh cực non (≤ 28 tuần tuổi thai) và đặc biệt ở những trẻ sinh non có phổi chưa trưởng thành. Do lợi ích cao của việc tiêm vắc-xin ở những trẻ này, 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 nước tiểu dương tính có thể quan sát được trong vòng 2 tuần sau khi tiêm chủng. Những xét nghiệm khác nên được thực hiện để khẳng định việc nhiễm Hib trong 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 cho thấy không có tương tác đáp ứng kháng thể tương ứng trên lâm sàng với từng 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 dữ liệu an toàn của vắc-xin khi sử dụng vắc-xin trong thai kỳ hoặc trong giai đoạn 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. Đối với vắc-xin DTPa và vắc-xin kết hợp chứa DTPa, đã có báo cáo về việc gia tăng phản ứng tại chỗ và sốt sau khi tiêm nhắc lại bằng **Infanrix hexa™** trong tiêm chủng cơ bản.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo 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 & nhiễm ký sinh trùng	Không phổ biến	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rối loạn chuyển hoá & 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	Có giật (có sốt hoặc không sốt)***
Rối loạn hô hấp, ngực & trung thất	Không phổ biến	Ho*
	Hiếm	Viêm phế quản
Rối loạn tiêu hoá	Phổ biến	Nôn, tiêu chảy
Rối loạn da & mô dưới da	Phổ biến	Ngứa*
	Hiếm	Phát ban
	Rất hiếm	Viêm da, mề đay*
Rối loạn toàn thân & 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 chai cứng
	Không phổ biến	Sưng lan tỏa quanh chi được tiêm 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 và 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 hexa™** và **Prevnam 13™/Prevenar 13™** so với nhóm chỉ tiêm vắc-xin **Infanrix hexa™**.

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.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu & hệ bạch huyết	Hiếm	Bệnh hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm	Phản ứng dị ứng (bao gồm phản ứng phản vệ và phản vệ)
Rối loạn hệ thần kinh	Hiếm	Trụy mạch hoặc tình trạng giống shock (gi đoạn nhược trương-giảm đáp ứng)***
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Hiếm	Ngưng thở *[Xem mục Cảnh báo và Thận trọng về chứng ngưng thở ở trẻ sinh cực non (sinh ≤ 28 tuần tuổi thai)]
Rối loạn da & mô dưới da	Hiếm	Phù mạch thần kinh*
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm	Hiếm	Phản ứng sung lan rộng, sung toàn bộ chi được tiêm vắc xin**, mụn nước tại chỗ tiêm

*Chỉ quan sát thấy với các vắc-xin khác chứa DTPa của GSK. **Phản ứng sung sau mũi tiêm nhắc thường xuất hiện ở trẻ tiêm chủng bằng vắc-xin ho gà và 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 hexa™** và **Prevnam 13™/Prevenar 13™** so với nhóm chỉ tiêm vắc-xin **Infanrix hexa™**.

An toàn trên trẻ sinh non: **Infanrix hexa™** đã được tiêm cho hơn 1000 trẻ sinh non (sinh sau tuổi thai từ 24 đến 36 tuần) trong các nghiên cứu với lịch tiêm chủng cơ bản và hơn 200 trẻ sinh non 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: Liệt, 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 giám sát hậu mãi sau khi tiêm vắc-xin viêm gan B của GlaxoSmithKline Biologicals cho trẻ < 2 tuổi. Chưa thiết lập được mối liên quan nhân quả đến việc tiêm vắc-xin. **Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc**

4.9. Quá liều: 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 ATC: 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 tiêm chủng cơ bản 2 mũi và 3 mũi, bao gồm cả lịch trình tiêm chủng Mở rộng và một mũi nhắc. Những kết quả của các nghiên cứu lâm sàng được tóm tắt trong bảng dưới đây. Sau một lịch trình tiêm chủng cơ bản 3 mũi, ít nhất 95,7% trẻ có huyết thanh bảo vệ hay huyết thanh dương tính đối với mỗi kháng nguyên trong vắc-xin. Sau khi tiêm nhắc lại (sau liều thứ 4), ít nhất 98,4% trẻ đạt mức huyết thanh bảo vệ hay huyết thanh dương tính đối với mỗi kháng nguyên trong vắc-xin.

Phg



Tỷ lệ phần trăm trẻ có nồng độ kháng thể $\geq$ giá trị ngưỡng một tháng sau 3 mũi tiêm chủng cơ bản và tiêm nhắc lại bằng Infanrix *hexa*TM

Kháng thể (giá trị ngưỡng)	Sau mũi 3				Sau mũi 4 (Mũi nhắc lại trong năm thứ hai sau liệu trình 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 tuần 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 nồng độ kháng HBs $\geq$ 10 mIU/ml

†: ngưỡng được chấp nhận như là dấu hiệu của bảo vệ





Tỷ lệ phần trăm đối tượng có nồng độ kháng thể $\geq$ giá trị ngưỡng một tháng sau lịch tiêm cơ bản 2 mũi và tiêm nhắc lại bằng Infanrix hexa™

Kháng thể (ngưỡng)	Sau mũi thứ 3 (Tiêm chủng ở 2-4-12 tháng tuổi) N= 196 (1 nghiên cứu)	Sau 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 (pha loãng 1/8) †	98,4%	99,8%
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. † Ngưỡng được chấp nhận như là dấu hiệu của bảo vệ. Mỗi tương quan huyết thanh học về mức bảo vệ đã được thiết lập đối với bạch hầu, uốn ván, bại liệt, viêm gan B và Hib. Đối với ho gà, không có mối tương quan huyết thanh học về mức 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 lực bảo vệ kháng ho gà

Hiệu lực bảo vệ của thành phần vắc-xin ho gà trong Infanrix™ ngừa các chủng ho gà điển hình theo định nghĩa của WHO (ho kịch phát $\geq$ 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	Hiệu quả vắc-xin	Cần nhắc
Nghiên cứu tiếp xúc với bệnh trong hộ gia đình (nghiên cứu tiến cứu, mù) Quốc gia: Đức Lịch tiêm chủng: 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 lực bảo vệ của vắc-xin (NIH tài trợ) Quốc gia: Ý Lịch tiêm chủng: 2, 4, 6 tháng	84%	Trong nghiên cứu theo dõi của cùng đoàn hệ, hiệu lực 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 vắc-xin ho gà



vắc-xin
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 tuổi thai từ 24 đến 36 tuần) sau một đợt tiêm chủng cơ bản 3 mũi lúc 2,4 và 6 tháng tuổi. Tính sinh miễn dịch của mũi tiêm nhắc 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 có huyết thanh bảo vệ kháng bạch hầu, uốn ván và bại liệt tuýp 1 và 2; ít nhất 90,9% có mức huyết thanh bảo vệ kháng kháng nguyên viêm gan B, PRP và kháng nguyên bại liệt tuýp 3; và tất cả các đối tượng có huyết thanh dương tính 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 huyết thanh bảo vệ hoặc huyết thanh dương tính kháng từng 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) cho thấy trẻ sinh non được cung cấp đầy đủ các kháng nguyên của **Infanrix hexa™**.

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

Duy trì đáp ứng miễn dịch

Sự duy trì đáp ứng miễn dịch với lịch trình cơ bản 3 liều và tiêm nhắc bằng **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.

Đối với viêm gan B, miễn dịch bảo vệ sau một lịch trình cơ bản 3 mũi và tiêm nhắc lại bằng **Infanrix hexa™** đã được duy trì trong ≥ 85% trẻ 4-5 tuổi và trong ≥ 72% trẻ từ 7-8 tuổi. Ngoài ra, sau lịch trình cơ bản 2 liều và tiêm nhắc lại, miễn dịch bảo vệ kháng viêm gan B được duy trì trong ≥ 48% các trẻ từ 11-12 tuổi. Trí nhớ miễn dịch trong viêm gan siêu vi B đã được xác nhận ở trẻ từ 4 đến 12 tuổi.

Những trẻ này được tiêm **Infanrix hexa™** trong lịch trình cơ bản và tiêm nhắc lại khi còn nhỏ và khi bổ sung một liều viêm gan B đơn giá thì 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 những trẻ đã tiêm chủng cơ bản theo phác đồ nêu trên được đề nghị 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 nghiên cứu thông qua một nghiên cứu giám sát hậu mãi mở rộng 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 có liều tiêm nhắc (bất kể loại vắc-xin Hib nào đã được sử dụng). **Infanrix hexa™** là vắc-xin chứa thành phần chính 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 tiếp tục được kiểm soát tốt có ít hơn 3 trường hợp được xác định mắc Hib mỗi năm ở trẻ dưới 5 tuổi 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. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng: Dữ 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 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 hexa™** 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 hexa™** 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 xy lạnh (DTPa-HBV-IPV), 2 kim tiêm và 1 lọ bột đông khô (Hib). Thành phần DTPa-HBV-IPV được đóng sẵn trong xy lạnh. Thành phần Hib được đóng trong lọ thủy tinh. Lọ và xy lạnh đóng sẵn được làm từ thủy tinh trung tính loại I, tuân theo các tiêu chuẩn của Dược 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 phần 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 xy lạnh 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 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 có giãn phù hợp để giảm thiểu mảnh cao su. Để đạt được điều này, nên giữ lọ chứa vắc-xin ở nhiệt độ phòng (25±3°C) ít nhất 5 phút trước khi gắn với xy lạnh đóng sẵn 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. Hiện tượng quan sát này là bình thường.

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

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

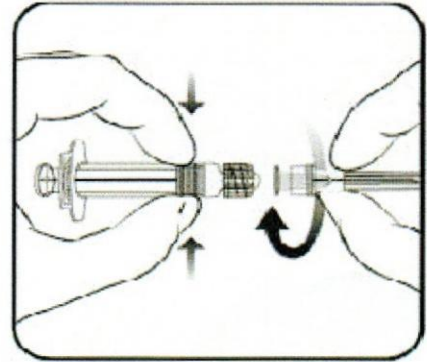
Handwritten signature



HƯỚNG DẪN CỤ THỂ CHO XY LẠNH ĐÓNG SẴN CÓ BỘ PHẬN NỐI CÓ KHÓA XOAY (PRTC)

Kim tiêm

Xy Lạnh



1

1. **Cầm thân xy lạnh bằng một tay (tránh cầm vào cần xy lạnh), tháo nắp xy lạnh bằng cách vặn ngược chiều kim đồng hồ**

2

2. **Để gắn kim tiêm vào xy lạnh, vặn kim tiêm theo chiều kim đồng hồ vào xy lạnh cho đến khi bạn cảm thấy đã chặt (xem hình).**

3

3. **Bỏ nắp bảo vệ kim tiêm, đôi khi thấy nắp này hơi chặt 1 chút.**

4

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 TẮM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

Arz

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, đóng 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. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 28/09/2016. INF 0916-IP11 1/070414. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 28/09/2016.

Xin vui lòng thông báo các tác dụng ngoại ý của thuốc về VPĐD GlaxoSmithKline Pte., Ltd tại Tp. HCM và Hà Nội hoặc theo số điện thoại di động 0963.905.235 hoặc email antoanthuoc@gsk.com. VPĐD GlaxoSmithKline Pte, Ltd tại HCM: cao ốc Metropolitan 701, 235 Đồng Khởi, Quận 1, Tp. HCM. VPĐD GlaxoSmithKline Pte, Ltd tại Hà Nội: Hà Nội Tower Center 704, 49 Hai Bà Trưng, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội.