CÔNG TY TNHH MỘT THÀNH VIÊN DƯỢC SÀI GÒN (SAPHARCO)	CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: 371 /SGP-KD V/v *thay đổi quy cách Hexaxim*	*TP.Hồ Chí Minh, ngày 01 tháng 06 năm 2022*

Kính gửi:

- Quý Sở Y tế
- Quý Bệnh viện
- Quý Trung tâm

Công ty TNHH Một Thành Viên Dược Sài Gòn (Sapharco) trân trọng cảm ơn sự hợp tác và hỗ trợ của Quý Đơn vị trong thời gian qua.

Sapharco xin điều chỉnh thông tin về việc tăng hạn dùng của sản phẩm Hexaxim như sau:

Tên Sản phẩm	Tên hoạt chất, hàm lượng- nồng độ	Số đăng ký	Hãng sản xuất- Nước sản xuất	Hạn dùng	Hạn dùng sau điều chỉnh
HEXAXIM	Mỗi liều 0,5ml chứa: Giải độc tố bạch hầu: không dưới 20 IU; Giải độc tố uốn ván: không dưới 40 IU; Kháng nguyên Bordetella pertussis: Giải độc tố ho gà (PT): 25mcg, Ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA): 25mcg; Virus bại liệt (bất hoạt): Týp 1 (Mahoney): 40 đơn vị kháng nguyên D, Týp 2 (MEF-1): 8 đơn vị kháng nguyên D, Týp 3 (Saukett): 32 đơn vị kháng nguyên D; Kháng nguyên bề mặt viêm gan B: 10mcg; Polysaccharide của Haemophilus influenzae týp b (Polyribosylribitol Phosphate): 12mcg cộng hợp với protein uốn ván 22-36 mcg.	QLVX-1076-17	Sanofi Pasteur - Pháp	**36 tháng**	**48 tháng**

Sapharco xin gửi đính kèm tài liệu, Công văn số 3416/QLD-ĐK ngày 28/04/2022 của Cục Quản Lý Dược về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp GĐKLH của các sản phẩm trên để chứng minh sự điều chỉnh này và thay đổi này không ảnh hưởng đến giá trúng thầu và chất lượng sản phẩm.

Trân trọng kính chào./.

Nơi nhận :
- Như trên;
- Lưu: P. KD

KT.TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN MỘT THÀNH VIÊN DƯỢC SÀI GÒN

Nguyễn Huy Quang

BỘ Y TẾ **CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: 3916 /QLD-ĐK V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp GĐKLH	*Hà Nội, ngày 28 tháng 4 năm 2022*

Kính gửi: Sanofi Pasteur

Địa chỉ: 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Pháp

Cục Quản lý Dược nhận được hồ sơ số tiếp nhận 64/VXSP ngày 17/03/2022 của công ty về việc bổ sung hồ sơ số tiếp nhận 26/TĐVXSP ngày 28/01/2021 về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành.

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ kết luận tại Biên bản thẩm định hồ sơ đăng ký thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý về việc thay đổi một số nội dung trong hồ sơ chất lượng, thay đổi mẫu nhãn, hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Hexaxim, số đăng ký: QLVX-1076-17.

Bảng so sánh nội dung đã được phê duyệt so với nội dung đề nghị thay đổi, mẫu nhãn, bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

Phần hồ sơ chất lượng gửi Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế được đóng dấu của Cục Quản lý Dược kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng, an toàn và hiệu quả đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, thuốc trên không được nhập khẩu với các nội dung đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về sản xuất và lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:
- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Phòng QLCLT (để p/h);
- Viện KDQG VX & SPYT (để p/h);
- Lưu: VT, ĐK (Diu).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Nguyễn Thành Lâm

Une dose[1] (0,5 ml) contient :
- Anatoxine diphtérique ..... ≥ 20 UI
- Anatoxine tétanique ..... ≥ 40 UI
- Antigènes de *Bordetella pertussis* :
  Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse ..... 25/25 µg
- Virus poliomyélitique (inactivé) Types 1/2/3 ..... 40/8/32 Unités d'antigène D
- Antigène de surface de l'hépatite B ..... 10 µg
- Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b ..... 12 µg
  conjugué à la protéine tétanique ..... 22-36 µg

[1] Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al3+)

Liste des excipients
Phosphate disodique, phosphate monopotassique, trométamol, saccharose, acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Agiter avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
À conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Hexaxim

Suspension injectable en seringue préremplie / Suspension for injection in pre-filled syringe / Suspensión inyectable en jeringa prellenada

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

Vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (acelular, compuesta), la hepatitis B (ADN recombinante), la poliomielitis (inactivada), y *Haemophilus influenzae* de tipo b (conjugada), adsorbida

1 seringue préremplie (0,5 ml) avec 2 aiguilles
1 pre-filled syringe (0.5 ml) with 2 needles
1 jeringa prellenada (0,5 ml) con 2 agujas

DTaP-IPV-HB-Hib

Voie intramusculaire
Intramuscular use
Vía intramuscular

SANOFI PASTEUR

Hexaxim
1 seringue/jeringa - 0,5 ml
1 dose/dosis

Hexaxim
1 seringue - 0,5 ml - 1 dose

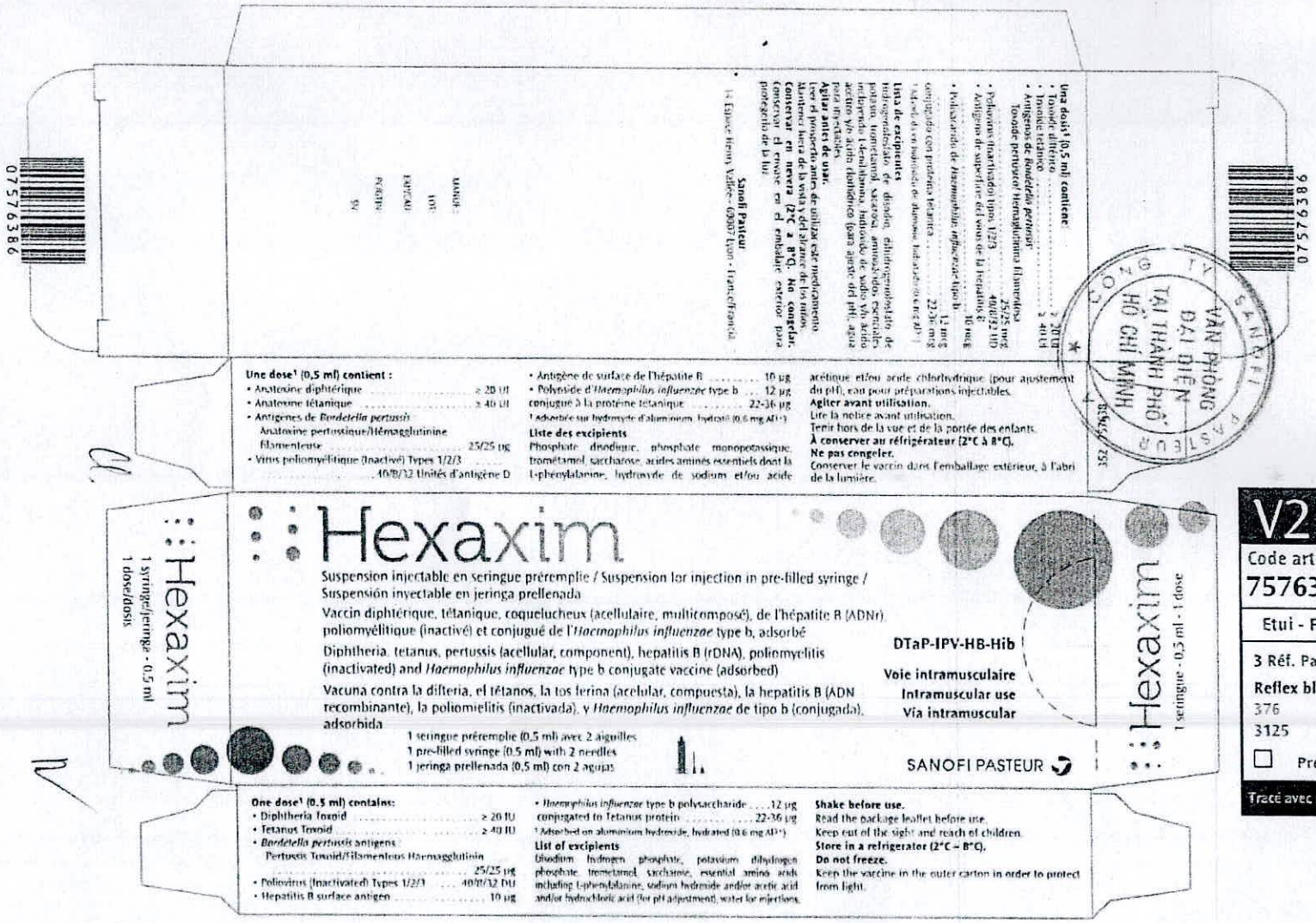
One dose[1] (0.5 ml) contains:
- Diphtheria Toxoid ..... ≥ 20 IU
- Tetanus Toxoid ..... ≥ 40 IU
- *Bordetella pertussis* antigens :
  Pertussis toxoid/Filamentous Haemagglutinin ..... 25/25 µg
- Poliovirus (inactivated) Types 1/2/3 ..... 40/8/32 DU
- Hepatitis B surface antigen ..... 10 µg
- *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide ..... 12 µg
  conjugated to Tetanus protein ..... 22-36 µg

[1] Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al3+)

List of excipients
Disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, trometamol, saccharose, essential amino acids including L-phenylalanine, sodium hydroxide and/or acetic acid and/or hydrochloric acid (for pH adjustment), water for injections.

Shake before use.
Read the package leaflet before use.
Keep out of the sight and reach of children.
Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the vaccine in the outer carton in order to protect from light.

V2	25/06/2019 - AN/CT
Code article	Sanofi Pasteur
757638	XFAE
Etui - Format : 48,5 x 22,5 x 141,5 mm	
3 Réf. Pantone Coated :	
Reflex blue	
376	
3125	
☐ Présence de tramé	
Tracé avec prédécoupe/pattes collées	Vernis avec réserve



V2	25/06/2019 - AN/CT
Code article 757638	Sanofi Pasteur XFAE
Etui - Format : 48,5 x 22,5 x 141,5 mm	
3 Réf. Pantone Coated : Reflex blue 376 3125	
☐ Présence de tramé	
Tracé avec prédécoupe/pattes collées	Vernis avec réserve

CÔNG TY TNHH SANOFI PASTEUR VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

352 757636

Vaccin/Vaccine/Vacuna DTaP-IPV-HB-Hib

Hexaxim

Sanofi Pasteur

IM - 1 dose/dosis = 0.5 ml
Agiter avant utilisation/Shake before use/Agitar antes de usar

Manuf. :

Lot :

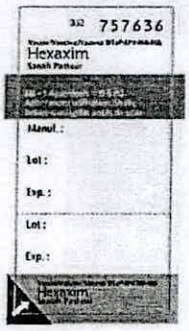
Exp. :

Lot :

Exp. :

Vaccin/Vaccine/Vacuna DTaP-IPV-HB-Hib
Hexaxim
Sanofi Pasteur

V1	21/06/2019 - AN/CT
Code article 757636	Sanofi Pasteur XFAE
SPECIFICITE(S) MLE	SPECIFICITE(S) VDR
Etiquette 1 détachable - Format : 23 x 46 mm	
■ seringue ☐ flacon ☐ ampoule	
4 Réf. Pantone Coated : Black 376 3125	
Aplat Blanc	Tracé



HEXAXIM, Nhãn phụ hộp 1 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) kèm theo 02 kim tiêm

Nội dung nhãn phụ

℞ **Thuốc kê đơn**

HEXAXIM

Vắc-xin hấp phụ bạch hầu, uốn ván, ho gà (vô bào), viêm gan B (rDNA), bại liệt (bất hoạt) và *Haemophilus influenzae* týp b cộng hợp

Hỗn dịch tiêm. Hộp 1 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) vắc xin, kèm theo 2 kim tiêm.
Hoạt chất trong 1 liều 0,5 ml vắc-xin:
Giải độc tố bạch hầu ≥ 20 IU
Giải độc tố uốn ván ≥ 40 IU
Kháng nguyên *Bordetella pertussis* gồm giải độc tố ho gà 25 mcg, ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA) 25 mcg
Virus bại liệt (bất hoạt) týp 1 40 DU, týp 2 8 DU, týp 3 32 DU
Kháng nguyên bề mặt viêm gan B 10 mcg
Polysaccharide *Haemophilus influenzae* týp b 12 mcg cộng hợp với protein uốn ván 22-36 mcg
Tiêm bắp. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C). Không để đông băng. Giữ vắc xin trong hộp các-tông để ánh sáng không chiếu vào vắc xin. Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em. Lắc trước khi dùng.
Tiêu chuẩn SX: TCCS. Số lô SX, NSX và HD: xem Lot, Manuf. và Exp. trên bao bì. Ngày hết hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hạn dùng (EXP.) trên bao bì.
SX bởi **SANOFI PASTEUR** tại Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil – Pháp

DNNK: Số ĐK: QLVX-1076-17

Nhãn phụ thực tế, kích thước 48 x 95 mm

℞ Thuốc bán theo đơn

HEXAXIM

Vắc-xin hấp phụ bạch hầu, uốn ván, ho gà (vô bào), viêm gan B (rDNA), bại liệt (bất hoạt) và *Haemophilus influenzae* týp b cộng hợp

Hỗn dịch tiêm. Hộp 1 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) vắc xin, kèm theo 2 kim tiêm.
Hoạt chất trong 1 liều 0,5 ml vắc-xin:
Giải độc tố bạch hầu ≥ 20 IU
Giải độc tố uốn ván ≥ 40 IU
Kháng nguyên *Bordetella pertussis* gồm giải độc tố ho gà 25 mcg, ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA) 25 mcg
Virus bại liệt (bất hoạt) týp 1 40 DU, týp 2 8 DU, týp 3 32 DU
Kháng nguyên bề mặt viêm gan B 10 mcg
Polysaccharide *Haemophilus influenzae* týp b 12 mcg cộng hợp với protein uốn ván 22-36 mcg.
Tiêm bắp. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C). Không để đông băng. Giữ vắc xin trong hộp các-tông để ánh sáng không chiếu vào vắc xin. Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em. Lắc trước khi dùng.
Tiêu chuẩn SX: TCCS. Số lô SX, NSX và HD: xem Lot, Manuf. và Exp. trên bao bì. Ngày hết hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hạn dùng (EXP.) trên bao bì
SX bởi SANOFI PASTEUR tại Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil – Pháp

DNNK Số ĐK: QLVX-1076-17

BẢNG SO SÁNH CÁC NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
℞ Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc	℞ Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc	
HEXAXIM **Vắc-xin hấp phụ bạch hầu, uốn ván, ho gà (vô bào), viêm gan B (rDNA), bại liệt (bất hoạt) và *Haemophilus influenzae* týp b cộng hợp.**	HEXAXIM **Vắc-xin hấp phụ bạch hầu, uốn ván, ho gà (vô bào), viêm gan B (rDNA), bại liệt (bất hoạt) và *Haemophilus influenzae* týp b cộng hợp.**	
Hỗn dịch tiêm.	Hỗn dịch tiêm.	
Để xa tầm tay trẻ em. **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.** **Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**	**Để xa tầm tay trẻ em.** **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.** **Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**	
THÀNH PHẦN Trong 1 liều (0,5 ml): Thành phần hoạt chất[1]: • Giải độc tố bạch hầu.....không dưới 20 IU[2] • Giải độc tố uốn ván .....không dưới 40 IU[2] • Kháng nguyên *Bordetella pertussis* Giải độc tố ho gà (PT) .....25 microgram Ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA)..... 25 microgram • Virus bại liệt (bất hoạt)[3] Týp 1 (Mahoney)..... 40 đơn vị kháng nguyên D[4] Týp 2 (MEF-1) ..... 8 đơn vị kháng nguyên D[4] Týp 3 (Saukett)..... 32 đơn vị kháng nguyên D[4] • Kháng nguyên bề mặt viêm gan B[5].....10 microgram • Polysaccharide *Haemophilus influenzae* týp b12 microgram (Polyribosylribitol Phosphate) cộng hợp với protein uốn ván .....22-36 microgram	THÀNH PHẦN Trong 1 liều (0,5 ml): Thành phần hoạt chất[1]: • Giải độc tố bạch hầu.....không dưới 20 IU[2] • Giải độc tố uốn ván .....không dưới 40 IU[2,3] • Kháng nguyên *Bordetella pertussis* Giải độc tố ho gà (PT) .....25 microgram Ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA)..... 25 microgram • Virus bại liệt (bất hoạt)[4] Týp 1 (Mahoney)..... 40 đơn vị kháng nguyên D[5] Týp 2 (MEF-1) ..... 8 đơn vị kháng nguyên D[5] Týp 3 (Saukett)..... 32 đơn vị kháng nguyên D[5] • Kháng nguyên bề mặt viêm gan B[6].....10 microgram • Polysaccharide *Haemophilus influenzae* týp b12 microgram (Polyribosylribitol Phosphate) cộng hợp với protein uốn ván .....22-36 microgram	Bổ sung chú thích số [3]: "*hoặc có hoạt tính tương đương được xác định qua đánh giá tính sinh miễn dịch*" trong mục THÀNH PHẦN đã nộp trong Hồ sơ đăng ký thay đổi nhỏ Mã hồ sơ **223/TĐVXSP**, nộp ngày **05/08/2019**. Hồ sơ bổ sung Hồ sơ đăng ký thay đổi nhỏ nộp ngày **25/02/2020** - Mã tiếp nhận **37** (theo

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
[1] được hấp phụ trên hydroxyt nhôm, hydrat-hóa (0,6 mg Al^{3+}) [2] là giới hạn dưới của độ tin cậy (p= 0,95) [3] được sản xuất trên tế bào Vero [4] hoặc tương đương lượng kháng nguyên được xác định bằng một phương pháp hóa miễn dịch thích hợp [5] được sản xuất trên tế bào nấm men *Hansenula polymorpha* bằng công nghệ DNA tái tổ hợp Thành phần tá dược: Disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, trometamol, saccharose, các axít amin thiết yếu bao gồm L-phenylalanin và nước pha tiêm. Vắc-xin có thể chứa 1 lượng rất ít (vết) của glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin và polymyxin B được dùng trong qui trình sản xuất (xem mục **"CHỐNG CHỈ ĐỊNH"**).	[1] được hấp phụ trên hydroxyt nhôm, hydrat-hóa (0,6 mg Al^{3+}) [2] là giới hạn dưới của độ tin cậy (p= 0,95) **[3] hoặc có hoạt tính tương đương được xác định qua đánh giá tính sinh miễn dịch** [4] được sản xuất trên tế bào Vero [5] hoặc tương đương lượng kháng nguyên được xác định bằng một phương pháp hóa miễn dịch thích hợp [6] được sản xuất trên tế bào nấm men *Hansenula polymorpha* bằng công nghệ DNA tái tổ hợp Thành phần tá dược: Disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, trometamol, saccharose, các axít amin thiết yếu bao gồm L-phenylalanin, **natri hydroxit và/ hoặc axit axetic và/ hoặc axit hydrochloric (để điều chỉnh pH)** và nước pha tiêm. Vắc-xin có thể chứa 1 lượng rất ít (vết) của glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin và polymyxin B được dùng trong qui trình sản xuất (xem mục **"CHỐNG CHỈ ĐỊNH"**).	yêu cầu của Cục Quản Lý Dược tại Công văn **20172/QLD-ĐK** đề ngày **03/12/2019**).
DẠNG BÀO CHẾ Hỗn dịch tiêm. Hexaxim là một hỗn dịch trắng đục.	**DẠNG BÀO CHẾ** Hỗn dịch tiêm. Hexaxim là một hỗn dịch trắng đục.	
CHỈ ĐỊNH Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) được chỉ định để tiêm chủng cơ bản và tiêm nhắc lại cho trẻ nhỏ và trẻ đi chập chững từ 6 tuần tuổi để phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B, bại liệt và các bệnh xâm lấn do *Haemophilus influenzae* týp b (Hib) gây ra. Vắc-xin này cần được sử dụng đúng theo các khuyến cáo chính thức.	**CHỈ ĐỊNH** Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) được chỉ định để tiêm chủng cơ bản và tiêm nhắc lại cho trẻ nhỏ và trẻ đi chập chững từ 6 tuần tuổi để phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B, bại liệt và các bệnh xâm lấn do *Haemophilus influenzae* týp b (Hib) gây ra. Vắc-xin này cần được sử dụng đúng theo các khuyến cáo chính thức.	
LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG *LIỀU DÙNG* Tiêm chủng cơ bản:	**LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** *LIỀU DÙNG* Tiêm chủng cơ bản:	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
Loạt tiêm chủng cơ bản gồm 3 liều (cách nhau ít nhất 4 tuần) hoặc 2 liều (cách nhau ít nhất 8 tuần) phù hợp với các khuyến cáo chính thức. Có thể sử dụng tất cả các lịch tiêm vắc-xin, kể cả lịch tiêm của Chương trình Tiêm chủng Mở Rộng (TCMR) của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) lúc 6, 10, 14 tuần tuổi, dù lúc sinh có tiêm liều vắc-xin viêm gan B hay không. Khi có tiêm liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh, có thể dùng Hexaxim cho những liều vắc-xin viêm gan B bổ sung. Có thể sử dụng lịch tiêm chủng cơ bản xen kẽ lục giá/lục giá/lục giá hoặc lục giá/ngũ giá/lục giá bằng Hexaxim và 1 loại vắc-xin ngũ giá DTaP-IPV/Hib từ lúc 6 tuần tuổi theo các hướng dẫn chính thức. Nếu cần tiêm liều vắc-xin viêm gan B thứ hai trước tuổi này, nên sử dụng vắc-xin viêm gan B đơn giá. <u>Tiêm nhắc lại:</u> Sau khi tiêm chủng cơ bản với 3 liều Hexaxim, nên tiêm một liều nhắc lại. Sau khi tiêm chủng cơ bản với 2 liều Hexaxim, phải tiêm một liều nhắc lại. Nên tiêm liều nhắc lại ít nhất 6 tháng sau liều cơ bản cuối cùng và phù hợp với các khuyến cáo chính thức. Tối thiểu phải tiêm một liều vắc-xin Hib. <u>Ngoài ra:</u> Nếu không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, cần tiêm một liều vắc-xin viêm gan B nhắc lại. Có thể xem xét dùng Hexaxim để làm liều nhắc lại. Sau khi tiêm chủng 3 liều theo Chương trình Tiêm Chủng Mở Rộng của WHO với Hexaxim (lúc 6, 10, 14 tuần tuổi) và không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, thì phải tiêm một liều vắc-xin viêm gan B nhắc lại. Tối thiểu, nên tiêm một liều vắc-xin bại liệt nhắc lại. Có thể xem xét dùng Hexaxim để làm liều nhắc lại.	Loạt tiêm chủng cơ bản gồm 3 liều (cách nhau ít nhất 4 tuần) hoặc 2 liều (cách nhau ít nhất 8 tuần) phù hợp với các khuyến cáo chính thức. Có thể sử dụng tất cả các lịch tiêm vắc-xin, kể cả lịch tiêm của Chương trình Tiêm chủng Mở Rộng (TCMR) của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) lúc 6, 10, 14 tuần tuổi, dù lúc sinh có tiêm liều vắc-xin viêm gan B hay không. Khi có tiêm liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh, có thể dùng Hexaxim cho những liều vắc-xin viêm gan B bổ sung. Có thể sử dụng lịch tiêm chủng cơ bản xen kẽ lục giá/lục giá/lục giá hoặc lục giá/ngũ giá/lục giá bằng Hexaxim và 1 loại vắc-xin ngũ giá DTaP-IPV/Hib từ lúc 6 tuần tuổi theo các hướng dẫn chính thức. Nếu cần tiêm liều vắc-xin viêm gan B thứ hai trước tuổi này, nên sử dụng vắc-xin viêm gan B đơn giá. <u>Tiêm nhắc lại:</u> Sau khi tiêm chủng cơ bản với 3 liều Hexaxim, nên tiêm một liều nhắc lại. Sau khi tiêm chủng cơ bản với 2 liều Hexaxim, phải tiêm một liều nhắc lại. Nên tiêm liều nhắc lại ít nhất 6 tháng sau liều cơ bản cuối cùng và phù hợp với các khuyến cáo chính thức. Tối thiểu phải tiêm một liều vắc-xin Hib. <u>Ngoài ra:</u> Nếu không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, cần tiêm một liều vắc-xin viêm gan B nhắc lại. Có thể xem xét dùng Hexaxim để làm liều nhắc lại. Sau khi tiêm chủng 3 liều theo Chương trình Tiêm Chủng Mở Rộng của WHO với Hexaxim (lúc 6, 10, 14 tuần tuổi) và không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh, thì phải tiêm một liều vắc-xin viêm gan B nhắc lại. Tối thiểu, nên tiêm một liều vắc-xin bại liệt nhắc lại. Có thể xem xét dùng Hexaxim để làm liều nhắc lại.	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
Khi có tiêm liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh, sau loạt tiêm chủng cơ bản 3 liều, có thể dùng Hexaxim hoặc một vắc-xin ngũ giá DTaP-IPV/Hib để tiêm nhắc lại. Có thể dùng Hexaxim làm liều nhắc lại trên người trước đó đã được tiêm chủng với một vắc-xin lục giá khác hoặc đã tiêm với một vắc-xin ngũ giá DTaP-IPV/Hib kết hợp một vắc-xin viêm gan B đơn giá. **Các quần thể trẻ em khác** Tính an toàn và hiệu lực của Hexaxim ở trẻ dưới 6 tuần tuổi chưa được chứng minh. Hiện không có dữ liệu. Hiện không có dữ liệu ở trẻ lớn trên 24 tháng xem mục **"TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN" và "ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC")**	Khi có tiêm liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh, sau loạt tiêm chủng cơ bản 3 liều, có thể dùng Hexaxim hoặc một vắc-xin ngũ giá DTaP-IPV/Hib để tiêm nhắc lại. Có thể dùng Hexaxim làm liều nhắc lại trên người trước đó đã được tiêm chủng với một vắc-xin lục giá khác hoặc đã tiêm với một vắc-xin ngũ giá DTaP-IPV/Hib kết hợp một vắc-xin viêm gan B đơn giá. **Các quần thể trẻ em khác** Tính an toàn và hiệu lực của Hexaxim ở trẻ dưới 6 tuần tuổi chưa được chứng minh. Hiện không có dữ liệu. Hiện không có dữ liệu ở trẻ lớn trên 24 tháng xem mục **"TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN" và "ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC")**	
CÁCH DÙNG Hexaxim phải được tiêm bắp (IM). Vị trí tiêm được khuyên dùng là mặt trước-ngoài của phần trên đùi và vùng cơ delta ở trẻ lớn hơn (từ 15 tháng tuổi trở lên). • Trước khi tiêm, phải lắc bơm tiêm nạp sẵn vắc xin hay lọ vắc xin để có được một hỗn dịch trắng đục đồng nhất. • Quan sát hỗn dịch bằng mắt trước khi tiêm. Nếu thấy có bất kỳ hạt tiểu phân lạ nào và/hoặc thay đổi màu sắc, hình thức, thì phải hủy bỏ bơm tiêm nạp sẵn vắc xin hay lọ vắc xin. • Đối với Hexaxim đóng trong bơm tiêm không gắn kim: phải gắn kim thật chặt vào bơm tiêm bằng cách xoay kim một phần tư vòng tròn. • Đối với Hexaxim đóng trong lọ: dùng bơm tiêm rút một liều 0,5 ml để tiêm. • Không được trộn chung Hexaxim với các sản phẩm thuốc khác. • Không được tiêm trong da hoặc tiêm tĩnh mạch. Không được tiêm vào mạch máu: cần chắn chắn là kim tiêm không đâm xuyên vào trong lòng mạch máu.	*CÁCH DÙNG* Hexaxim phải được tiêm bắp (IM). Vị trí tiêm được khuyên dùng là mặt trước-ngoài của phần trên đùi và vùng cơ delta ở trẻ lớn hơn (từ 15 tháng tuổi trở lên). • Trước khi tiêm, phải lắc bơm tiêm nạp sẵn vắc xin hay lọ vắc xin để có được một hỗn dịch trắng đục đồng nhất. • Quan sát hỗn dịch bằng mắt trước khi tiêm. Nếu thấy có bất kỳ hạt tiểu phân lạ nào và/hoặc thay đổi màu sắc, hình thức, thì phải hủy bỏ bơm tiêm nạp sẵn vắc xin hay lọ vắc xin. • Đối với Hexaxim đóng trong bơm tiêm không gắn kim: phải gắn kim thật chặt vào bơm tiêm bằng cách xoay kim một phần tư vòng tròn. • Đối với Hexaxim đóng trong lọ: dùng bơm tiêm rút một liều 0,5 ml để tiêm. • Không được trộn chung Hexaxim với các sản phẩm thuốc khác. • Không được tiêm trong da hoặc tiêm tĩnh mạch. Không được tiêm vào mạch máu: cần chắn chắn là kim tiêm không đâm xuyên vào trong lòng mạch máu.	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
CHỐNG CHỈ ĐỊNH **Không được dùng Hexaxim nếu:** Tiền sử trước đây bị phản ứng phản vệ sau khi tiêm Hexaxim. Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong thành phần của vắc xin, với các dư lượng vết (glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin và polymyxin B), với vắc-xin ho gà bất kỳ, hoặc trước đây từng bị phản ứng quá mẫn sau khi tiêm Hexaxim hoặc sau khi tiêm vắc-xin chứa các thành phần tương tự. Chống chỉ định tiêm chủng với Hexaxim nếu đối tượng có bệnh lý não không rõ nguyên nhân, xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm một vắc-xin chứa thành phần ho gà (vắc-xin ho gà toàn tế bào hoặc vô bào). Trong những trường hợp này, nên ngừng tiêm vắc-xin ho gà và có thể tiếp tục quá trình tiêm chủng với các vắc-xin bạch hầu, uốn ván, viêm gan B, bại liệt và Hib. Không nên tiêm vắc-xin ho gà cho người có rối loạn thần kinh không kiểm soát hoặc động kinh không kiểm soát cho đến khi bệnh được điều trị, bệnh ổn định và lợi ích rõ ràng vượt trội nguy cơ.	**CHỐNG CHỈ ĐỊNH** **Không được dùng Hexaxim nếu:** Tiền sử trước đây bị phản ứng phản vệ sau khi tiêm Hexaxim. Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong thành phần của vắc xin, với các dư lượng vết (glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin và polymyxin B), với vắc-xin ho gà bất kỳ, hoặc trước đây từng bị phản ứng quá mẫn sau khi tiêm Hexaxim hoặc sau khi tiêm vắc-xin chứa các thành phần tương tự. Chống chỉ định tiêm chủng với Hexaxim nếu đối tượng có bệnh lý não không rõ nguyên nhân, xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm một vắc-xin chứa thành phần ho gà (vắc-xin ho gà toàn tế bào hoặc vô bào). Trong những trường hợp này, nên ngừng tiêm vắc-xin ho gà và có thể tiếp tục quá trình tiêm chủng với các vắc-xin bạch hầu, uốn ván, viêm gan B, bại liệt và Hib. Không nên tiêm vắc-xin ho gà cho người có rối loạn thần kinh không kiểm soát hoặc động kinh không kiểm soát cho đến khi bệnh được điều trị, bệnh ổn định và lợi ích rõ ràng vượt trội nguy cơ.	
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG Hexaxim không phòng được bệnh do các tác nhân gây bệnh khác gây ra ngoài *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus viêm gan B, virus bại liệt hoặc *Haemophilus influenzae* týp b. Tuy vậy, có thể tin rằng việc tiêm chủng sẽ phòng ngừa được viêm gan D vì viêm gan D (do tác nhân delta gây ra) không xảy ra nếu không bị nhiễm viêm gan B. Hexaxim không bảo vệ chống lại viêm gan do các tác nhân khác gây ra như viêm gan A, viêm gan C và viêm gan E hoặc do các tác nhân gây bệnh gan khác. Vì viêm gan B có thời kỳ ủ bệnh dài, ở thời điểm tiêm vắc-xin có thể đã bị nhiễm virus viêm gan B nhưng không được phát	**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG** Hexaxim không phòng được bệnh do các tác nhân gây bệnh khác gây ra ngoài *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus viêm gan B, virus bại liệt hoặc *Haemophilus influenzae* týp b. Tuy vậy, có thể tin rằng việc tiêm chủng sẽ phòng ngừa được viêm gan D vì viêm gan D (do tác nhân delta gây ra) không xảy ra nếu không bị nhiễm viêm gan B. Hexaxim không bảo vệ chống lại viêm gan do các tác nhân khác gây ra như viêm gan A, viêm gan C và viêm gan E hoặc do các tác nhân gây bệnh gan khác. Vì viêm gan B có thời kỳ ủ bệnh dài, ở thời điểm tiêm vắc-xin có thể đã bị nhiễm virus viêm gan B nhưng không được phát	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
hiện ra. Trong trường hợp ấy, vắc-xin này không ngừa được viêm gan B. Hexaxim không bảo vệ phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn do các týp *Haemophilus influenzae* khác gây ra hoặc phòng ngừa viêm màng não do những nguyên nhân khác. Nên lưu ý rằng không có vắc-xin nào có thể bảo vệ hoàn toàn, suốt đời ở tất cả những người được tiêm chủng. <u>Trước khi tiêm chủng</u> Nên hoãn tiêm chủng ở những người có sốt hoặc nhiễm khuẩn cấp tính từ trung bình đến nặng. Sự hiện diện của một nhiễm khuẩn nhỏ và/hoặc sốt nhẹ không buộc phải hoãn tiêm chủng. Trước khi tiêm vắc-xin nên xem lại bệnh sử của đối tượng (đặc biệt những lần tiêm chủng trước đó và những phản ứng bất lợi có thể có). Việc sử dụng Hexaxim phải được cân nhắc cẩn thận ở những người có tiền sử phản ứng nặng hoặc nghiêm trọng trong vòng 48 giờ sau khi tiêm một vắc-xin chứa những thành phần tương tự. Trước khi tiêm bất kỳ sinh phẩm nào, người phụ trách tiêm chủng phải áp dụng mọi biện pháp dự phòng có thể để đề phòng phản ứng dị ứng hoặc bất kỳ phản ứng nào khác. Như khi dùng tất cả các vắc-xin dạng tiêm khác, điều trị nội khoa và giám sát thích hợp nên luôn luôn sẵn sàng để xử trí trong trường hợp xảy ra phản ứng phản vệ sau khi tiêm vắc-xin. Nếu biết người dự định tiêm vắc-xin từng bị bất kỳ biến cố nào sau đây sau khi tiêm một vắc-xin chứa thành phần ho gà, quyết định dùng thêm những liều vắc-xin chứa thành phần ho gà cần được xem xét cẩn thận: • Sốt ≥ 40°C trong vòng 48 giờ không phải do một nguyên nhân khác có thể xác định được; • Trụy tim mạch hoặc trạng thái giống sốc (cơn giảm đáp ứng - giảm trương lực) trong vòng 48 giờ sau tiêm vắc-xin;	hiện ra. Trong trường hợp ấy, vắc-xin này không ngừa được viêm gan B. Hexaxim không bảo vệ phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn do các týp *Haemophilus influenzae* khác gây ra hoặc phòng ngừa viêm màng não do những nguyên nhân khác. Nên lưu ý rằng không có vắc-xin nào có thể bảo vệ hoàn toàn, suốt đời ở tất cả những người được tiêm chủng. <u>Trước khi tiêm chủng</u> Nên hoãn tiêm chủng ở những người có sốt hoặc nhiễm khuẩn cấp tính từ trung bình đến nặng. Sự hiện diện của một nhiễm khuẩn nhỏ và/hoặc sốt nhẹ không buộc phải hoãn tiêm chủng. Trước khi tiêm vắc-xin nên xem lại bệnh sử của đối tượng (đặc biệt những lần tiêm chủng trước đó và những phản ứng bất lợi có thể có). Việc sử dụng Hexaxim phải được cân nhắc cẩn thận ở những người có tiền sử phản ứng nặng hoặc nghiêm trọng trong vòng 48 giờ sau khi tiêm một vắc-xin chứa những thành phần tương tự. Trước khi tiêm bất kỳ sinh phẩm nào, người phụ trách tiêm chủng phải áp dụng mọi biện pháp dự phòng có thể để đề phòng phản ứng dị ứng hoặc bất kỳ phản ứng nào khác. Như khi dùng tất cả các vắc-xin dạng tiêm khác, điều trị nội khoa và giám sát thích hợp nên luôn luôn sẵn sàng để xử trí trong trường hợp xảy ra phản ứng phản vệ sau khi tiêm vắc-xin. Nếu biết người dự định tiêm vắc-xin từng bị bất kỳ biến cố nào sau đây sau khi tiêm một vắc-xin chứa thành phần ho gà, quyết định dùng thêm những liều vắc-xin chứa thành phần ho gà cần được xem xét cẩn thận: • Sốt ≥ 40°C trong vòng 48 giờ không phải do một nguyên nhân khác có thể xác định được; • Trụy tim mạch hoặc trạng thái giống sốc (cơn giảm đáp ứng - giảm trương lực) trong vòng 48 giờ sau tiêm vắc-xin;	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
• Khóc dai dẳng không dỗ được kéo dài ≥ 3 giờ, xảy ra trong vòng 48 giờ sau tiêm vắc-xin; • Co giật có hoặc không có sốt, xảy ra trong vòng 3 ngày sau tiêm vắc-xin. Có một số tình huống, như tỉ lệ mắc bệnh ho gà cao, khi đó các lợi ích tiềm năng vượt trội các nguy cơ có thể có. Tiền sử sốt cao co giật, tiền sử gia đình có co giật hoặc hội chứng đột tử ở trẻ nhỏ (Sudden Infant Death syndrome-SIDS) không phải là chống chỉ định đối với việc sử dụng Hexaxim. Những trẻ có tiền sử sốt cao co giật cần được theo dõi sát vì các biến cố bất lợi có thể xảy ra trong vòng 2 đến 3 ngày sau khi tiêm vắc-xin. Nếu hội chứng Guillain-Barré hoặc viêm đám rối thần kinh cánh tay đã từng xảy ra sau khi tiêm vắc-xin chứa giải độc tố uốn ván, quyết định dùng vắc-xin chứa giải độc tố uốn ván phải dựa trên sự cân nhắc cẩn thận giữa các lợi ích tiềm năng và các nguy cơ có thể có, như đã hoàn tất loạt tiêm chủng cơ bản hay chưa. Việc tiêm vắc-xin thường được dành cho người chưa tiêm chủng cơ bản đầy đủ (tức là đã tiêm ít hơn 3 liều). Tính sinh miễn dịch của vắc-xin này có thể giảm do điều trị ức chế miễn dịch hoặc suy giảm miễn dịch. Nên hoãn tiêm vắc-xin cho đến khi kết thúc một điều trị như vậy hoặc khỏi bệnh. Mặc dù vậy, việc tiêm chủng cho người bị suy giảm miễn dịch mạn tính như nhiễm HIV vẫn được khuyến cáo ngay cả khi đáp ứng kháng thể có thể hạn chế. <u>Các quần thể đặc biệt:</u> Không có dữ liệu trên trẻ sinh non. Tuy nhiên, có thể nhận thấy đáp ứng miễn dịch thấp hơn và không biết rõ mức bảo vệ lâm sàng. Đáp ứng miễn dịch với vắc-xin này chưa được nghiên cứu trong bối cảnh tính đa hình di truyền. Trên người suy thận mạn, đáp ứng thấp với viêm gan B đã được nhận thấy và nên xem xét dùng những liều vắc-xin viêm gan B	• Khóc dai dẳng không dỗ được kéo dài ≥ 3 giờ, xảy ra trong vòng 48 giờ sau tiêm vắc-xin; • Co giật có hoặc không có sốt, xảy ra trong vòng 3 ngày sau tiêm vắc-xin. Có một số tình huống, như tỉ lệ mắc bệnh ho gà cao, khi đó các lợi ích tiềm năng vượt trội các nguy cơ có thể có. Tiền sử sốt cao co giật, tiền sử gia đình có co giật hoặc hội chứng đột tử ở trẻ nhỏ (Sudden Infant Death syndrome-SIDS) không phải là chống chỉ định đối với việc sử dụng Hexaxim. Những trẻ có tiền sử sốt cao co giật cần được theo dõi sát vì các biến cố bất lợi có thể xảy ra trong vòng 2 đến 3 ngày sau khi tiêm vắc-xin. Nếu hội chứng Guillain-Barré hoặc viêm đám rối thần kinh cánh tay đã từng xảy ra sau khi tiêm vắc-xin chứa giải độc tố uốn ván, quyết định dùng vắc-xin chứa giải độc tố uốn ván phải dựa trên sự cân nhắc cẩn thận giữa các lợi ích tiềm năng và các nguy cơ có thể có, như đã hoàn tất loạt tiêm chủng cơ bản hay chưa. Việc tiêm vắc-xin thường được dành cho người chưa tiêm chủng cơ bản đầy đủ (tức là đã tiêm ít hơn 3 liều). Tính sinh miễn dịch của vắc-xin này có thể giảm do điều trị ức chế miễn dịch hoặc suy giảm miễn dịch. Nên hoãn tiêm vắc-xin cho đến khi kết thúc một điều trị như vậy hoặc khỏi bệnh. Mặc dù vậy, việc tiêm chủng cho người bị suy giảm miễn dịch mạn tính như nhiễm HIV vẫn được khuyến cáo ngay cả khi đáp ứng kháng thể có thể hạn chế. <u>Các quần thể đặc biệt:</u> Không có dữ liệu trên trẻ sinh non. Tuy nhiên, có thể nhận thấy đáp ứng miễn dịch thấp hơn và không biết rõ mức bảo vệ lâm sàng. Đáp ứng miễn dịch với vắc-xin này chưa được nghiên cứu trong bối cảnh tính đa hình di truyền. Trên người suy thận mạn, đáp ứng thấp với viêm gan B đã được nhận thấy và nên xem xét dùng những liều vắc-xin viêm gan B	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
bổ sung tùy theo mức kháng thể chống kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (anti-HBsAg). Thận trọng khi dùng Không được tiêm vào mạch máu, tiêm trong da hoặc tiêm dưới da. Như tất cả các vắc-xin dùng đường tiêm khác, phải thận trọng khi sử dụng vắc-xin này cho người bị giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu vì có thể bị chảy máu sau khi tiêm bắp. Nên xét đến nguy cơ ngưng thở tiềm tàng và sự cần thiết phải theo dõi hô hấp từ 48 đến 72 giờ khi tiêm loạt tiêm chủng cơ bản cho trẻ sinh quá non (sinh ≤ 28 tuần tuổi thai) và đặc biệt là trẻ có tiền sử chưa trưởng thành chức năng hô hấp. Vì tiêm chủng có lợi ích cao ở nhóm trẻ này, không nên từ chối hoặc hoãn tiêm chủng. Ảnh hưởng trên xét nghiệm cận lâm sàng Vì kháng nguyên polysaccharide vỏ Hib được bài tiết trong nước tiểu, có thể thấy xét nghiệm nước tiểu dương tính trong vòng 1 đến 2 tuần sau tiêm vắc-xin. Trong khoảng thời gian này, nên thực hiện các xét nghiệm khác để xác định nhiễm Hib.	bổ sung tùy theo mức kháng thể chống kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (anti-HBsAg). Thận trọng khi dùng Không được tiêm vào mạch máu, tiêm trong da hoặc tiêm dưới da. Như tất cả các vắc-xin dùng đường tiêm khác, phải thận trọng khi sử dụng vắc-xin này cho người bị giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu vì có thể bị chảy máu sau khi tiêm bắp. Nên xét đến nguy cơ ngưng thở tiềm tàng và sự cần thiết phải theo dõi hô hấp từ 48 đến 72 giờ khi tiêm loạt tiêm chủng cơ bản cho trẻ sinh quá non (sinh ≤ 28 tuần tuổi thai) và đặc biệt là trẻ có tiền sử chưa trưởng thành chức năng hô hấp. Vì tiêm chủng có lợi ích cao ở nhóm trẻ này, không nên từ chối hoặc hoãn tiêm chủng. Ảnh hưởng trên xét nghiệm cận lâm sàng Vì kháng nguyên polysaccharide vỏ Hib được bài tiết trong nước tiểu, có thể thấy xét nghiệm nước tiểu dương tính trong vòng 1 đến 2 tuần sau tiêm vắc-xin. Trong khoảng thời gian này, nên thực hiện các xét nghiệm khác để xác định nhiễm Hib.	
SỬ DỤNG VẮC-XIN CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ Không áp dụng. Vắc-xin này không dùng cho phụ nữ tuổi sinh đẻ.	**SỬ DỤNG VẮC-XIN CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ** Không áp dụng. Vắc-xin này không dùng cho phụ nữ tuổi sinh đẻ.	
ẢNH HƯỞNG CỦA VẮC-XIN LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC Không áp dụng. Vắc-xin này chỉ dùng ở trẻ em.	**ẢNH HƯỞNG CỦA VẮC-XIN LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC** Không áp dụng. Vắc-xin này chỉ dùng ở trẻ em.	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA VẮC-XIN Dữ liệu về việc tiêm Hexaxim đồng thời với vắc-xin cộng hợp polysaccharide Phế cầu khuẩn không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Dữ liệu về việc tiêm một liều Hexaxim nhắc lại đồng thời với vắc-xin sởi-quai bị-rubella không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Có thể có một sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể của Hexaxim và vắc-xin thủy đậu và không nên tiêm những vắc-xin này cùng một lúc. Dữ liệu về việc sử dụng đồng thời với vắc-xin rotavirus không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Dữ liệu về việc tiêm Hexaxim đồng thời với vắc-xin cộng hợp Não mô cầu nhóm C hoặc vắc-xin cộng hợp Não mô cầu nhóm A,C, W-135 và Y không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Nếu xem xét dùng đồng thời với vắc-xin khác, nên tiến hành tiêm các vắc-xin ở những vị trí tiêm riêng biệt. Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của vắc-xin, không trộn lẫn Hexaxim với các vắc-xin hoặc thuốc khác. Chưa có báo cáo nào về sự tương tác lâm sàng có ý nghĩa với các điều trị hoặc sinh phẩm khác, trừ liệu pháp ức chế miễn dịch (xem mục **"CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG"**).	TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA VẮC-XIN Dữ liệu về việc tiêm Hexaxim đồng thời với vắc-xin cộng hợp polysaccharide Phế cầu khuẩn không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Dữ liệu về việc tiêm một liều Hexaxim nhắc lại đồng thời với vắc-xin sởi-quai bị-rubella không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Có thể có một sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể của Hexaxim và vắc-xin thủy đậu và không nên tiêm những vắc-xin này cùng một lúc. Dữ liệu về việc sử dụng đồng thời với vắc-xin rotavirus không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Dữ liệu về việc tiêm Hexaxim đồng thời với vắc-xin cộng hợp Não mô cầu nhóm C hoặc vắc-xin cộng hợp Não mô cầu nhóm A,C, W-135 và Y không cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trong đáp ứng kháng thể với mỗi kháng nguyên. Nếu xem xét dùng đồng thời với vắc-xin khác, nên tiến hành tiêm các vắc-xin ở những vị trí tiêm riêng biệt. Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của vắc-xin, không trộn lẫn Hexaxim với các vắc-xin hoặc thuốc khác. Chưa có báo cáo nào về sự tương tác lâm sàng có ý nghĩa với các điều trị hoặc sinh phẩm khác, trừ liệu pháp ức chế miễn dịch (xem mục **"CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG"**).	
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN ***Tóm tắt đặc tính an toàn*** Trong các nghiên cứu lâm sàng trên người được tiêm Hexaxim, các phản ứng thường được báo cáo nhất bao gồm đau chỗ tiêm, dễ kích động, quấy khóc, và đỏ chỗ tiêm. Sau liều thứ nhất, tính sinh phản ứng trong dự kiến được nhận thấy hơi cao hơn so với những liều sau đó.	TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN ***Tóm tắt đặc tính an toàn*** Trong các nghiên cứu lâm sàng trên người được tiêm Hexaxim, các phản ứng thường được báo cáo nhất bao gồm đau chỗ tiêm, dễ kích động, quấy khóc, và đỏ chỗ tiêm. Sau liều thứ nhất, tính sinh phản ứng trong dự kiến được nhận thấy hơi cao hơn so với những liều sau đó.	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
Tính an toàn của Hexaxim ở trẻ trên 24 tháng tuổi không được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. ***Danh mục các phản ứng bất lợi*** Qui ước sau đây được dùng để phân loại phản ứng bất lợi; Rất hay gặp (≥ 1/10) Hay gặp (≥ 1/100 đến < 1/10) Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100) Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000) Rất hiếm (< 1/10.000) Không rõ (không thể ước lượng từ dữ liệu hiện có) **Bảng 1: Các phản ứng bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo khi sử dụng trong thương mại**	Tính an toàn của Hexaxim ở trẻ trên 24 tháng tuổi không được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. ***Danh mục các phản ứng bất lợi*** Qui ước sau đây được dùng để phân loại phản ứng bất lợi; Rất hay gặp (≥ 1/10) Hay gặp (≥ 1/100 đến < 1/10) Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100) Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000) Rất hiếm (< 1/10.000) Không rõ (không thể ước lượng từ dữ liệu hiện có) **Bảng 1: Các phản ứng bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo khi sử dụng trong thương mại**	

Hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố bất lợi
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng quá mẫn
	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hay gặp	Chán ăn (giảm cảm giác thèm ăn)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp	Quấy khóc, buồn ngủ
	Hay gặp	Quấy khóc bất thường (khóc kéo dài)
	Hiếm gặp	Co giật có hoặc không có sốt*
	Rất hiếm	Phản ứng giảm trương lực hoặc cơn giảm đáp ứng - giảm trương lực (hypotonic-hyporesponsive episodes - HHE)
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Nôn ói
	Hay gặp	Tiêu chảy

Hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố bất lợi
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng quá mẫn
	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hay gặp	Chán ăn (giảm cảm giác thèm ăn)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp	Quấy khóc, buồn ngủ
	Hay gặp	Quấy khóc bất thường (khóc kéo dài)
	Hiếm gặp	Co giật có hoặc không có sốt*
	Rất hiếm	Phản ứng giảm trương lực hoặc cơn giảm đáp ứng - giảm trương lực (hypotonic-hyporesponsive episodes - HHE)
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Nôn ói
	Hay gặp	Tiêu chảy

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt			Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt			Ghi chú
Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm gặp	Nổi mẩn	Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm gặp	Nổi mẩn	
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Rất hay gặp	Đau chỗ tiêm, đỏ chỗ tiêm, sưng chỗ tiêm Cáu kỉnh, dễ kích động Sốt (thân nhiệt ≥ 38,0°C)	Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Rất hay gặp	Đau chỗ tiêm, đỏ chỗ tiêm, sưng chỗ tiêm Cáu kỉnh, dễ kích động Sốt (thân nhiệt ≥ 38,0°C)	
	Hay gặp	Cứng chỗ tiêm		Hay gặp	Cứng chỗ tiêm	
	Ít gặp	Nổi cục chỗ tiêm Sốt (thân nhiệt ≥ 39,6°C)		Ít gặp	Nổi cục chỗ tiêm Sốt (thân nhiệt ≥ 39,6°C)	
	Hiếm gặp	Sưng chi lan rộng†		Hiếm gặp	Sưng chi lan rộng†	
* Các phản ứng bất lợi được báo cáo tự phát. † Xem mục "*Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc*" *Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc* Sưng chi lan rộng: Phản ứng rộng tại chỗ tiêm (> 50 mm), bao gồm sưng chi lan rộng từ chỗ tiêm vượt quá một hoặc cả hai khớp, đã được báo cáo ở trẻ em. Những phản ứng này khởi phát trong vòng 24-72 giờ sau tiêm vắc-xin, có thể kết hợp với đỏ, nóng, nhạy đau hoặc đau ở chỗ tiêm và tự khỏi trong vòng 3-5 ngày. Nguy cơ này dường như phụ thuộc vào số liều vắc-xin chứa thành phần ho gà vô bào đã tiêm trước đó, với nguy cơ lớn hơn sau liều thứ tư và thứ năm. *Các biến cố bất lợi tiềm tàng* (tức là biến cố bất lợi đã được báo cáo với các vắc-xin khác chứa một hoặc nhiều thành phần trong Hexaxim và không trực tiếp liên quan với Hexaxim) *Rối loạn hệ thần kinh* • Viêm đám rối thần kinh cánh tay và hội chứng Guillain-Barré đã được báo cáo sau khi tiêm vắc-xin chứa giải độc tố uốn ván • Bệnh lý dây thần kinh ngoại biên (viêm đa rễ thần kinh, liệt mặt), viêm thần kinh thị, mất myelin hệ thần kinh trung ương (đa xơ cứng) đã được báo cáo sau khi tiêm một vắc-xin chứa kháng nguyên viêm gan B • Bệnh lý não/viêm não			* Các phản ứng bất lợi được báo cáo tự phát. † Xem mục "*Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc*" *Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc* Sưng chi lan rộng: Phản ứng rộng tại chỗ tiêm (> 50 mm), bao gồm sưng chi lan rộng từ chỗ tiêm vượt quá một hoặc cả hai khớp, đã được báo cáo ở trẻ em. Những phản ứng này khởi phát trong vòng 24-72 giờ sau tiêm vắc-xin, có thể kết hợp với đỏ, nóng, nhạy đau hoặc đau ở chỗ tiêm và tự khỏi trong vòng 3-5 ngày. Nguy cơ này dường như phụ thuộc vào số liều vắc-xin chứa thành phần ho gà vô bào đã tiêm trước đó, với nguy cơ lớn hơn sau liều thứ tư và thứ năm. *Các biến cố bất lợi tiềm tàng* (tức là biến cố bất lợi đã được báo cáo với các vắc-xin khác chứa một hoặc nhiều thành phần trong Hexaxim và không trực tiếp liên quan với Hexaxim) *Rối loạn hệ thần kinh* • Viêm đám rối thần kinh cánh tay và hội chứng Guillain-Barré đã được báo cáo sau khi tiêm vắc-xin chứa giải độc tố uốn ván • Bệnh lý dây thần kinh ngoại biên (viêm đa rễ thần kinh, liệt mặt), viêm thần kinh thị, mất myelin hệ thần kinh trung ương (đa xơ cứng) đã được báo cáo sau khi tiêm một vắc-xin chứa kháng nguyên viêm gan B • Bệnh lý não/viêm não	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất Ngưng thở ở trẻ sinh quá non (≤ 28 tuần tuổi thai) (xem mục "Thận trọng khi dùng") *Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm* Phản ứng phù nề ở một hoặc hai chi dưới có thể xảy ra sau khi tiêm chủng với vắc-xin chứa *Haemophilus influenzae* týp b. Nếu phản ứng này xảy ra, chủ yếu là sau các mũi tiêm loạt cơ bản và trong vòng vài giờ đầu sau tiêm vắc-xin. Các triệu chứng đi kèm có thể bao gồm tím tái, đỏ, ban xuất huyết thoáng qua, và la khóc nhiều. Tất cả các biến cố đều tự khỏi trong vòng 24 giờ mà không có di chứng. **Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng vắc-xin.** *Báo cáo phản ứng bất lợi đáng ngờ* Việc báo cáo các phản ứng bất lợi đáng ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi đáng ngờ qua hệ thống báo cáo quốc gia đến Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo địa chỉ email : di.pvcenter@gmail.com	*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất* Ngưng thở ở trẻ sinh quá non (≤ 28 tuần tuổi thai) (xem mục "Thận trọng khi dùng") *Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm* Phản ứng phù nề ở một hoặc hai chi dưới có thể xảy ra sau khi tiêm chủng với vắc-xin chứa *Haemophilus influenzae* týp b. Nếu phản ứng này xảy ra, chủ yếu là sau các mũi tiêm loạt cơ bản và trong vòng vài giờ đầu sau tiêm vắc-xin. Các triệu chứng đi kèm có thể bao gồm tím tái, đỏ, ban xuất huyết thoáng qua, và la khóc nhiều. Tất cả các biến cố đều tự khỏi trong vòng 24 giờ mà không có di chứng. **Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng vắc-xin.** *Báo cáo phản ứng bất lợi đáng ngờ* Việc báo cáo các phản ứng bất lợi đáng ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi đáng ngờ qua hệ thống báo cáo quốc gia đến Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo địa chỉ email : di.pvcenter@gmail.com	
QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ Không có dữ liệu về sử dụng vắc-xin quá liều, không dùng quá liều chỉ định của vắc-xin. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.	**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ** Không có dữ liệu về sử dụng vắc-xin quá liều, không dùng quá liều chỉ định của vắc-xin. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.	
ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC Nhóm dược lý-trị liệu: Vắc-xin, Vắc-xin vi khuẩn và virus phối hợp, mã ATC: J07CA09 Tính sinh miễn dịch của Hexaxim ở trẻ trên 24 tháng tuổi không được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Kết quả đạt được đối với mỗi thành phần được tóm tắt trong các bảng sau:	**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC** Nhóm dược lý-trị liệu: Vắc-xin, Vắc-xin vi khuẩn và virus phối hợp, mã ATC: J07CA09 Tính sinh miễn dịch của Hexaxim ở trẻ trên 24 tháng tuổi không được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Kết quả đạt được đối với mỗi thành phần được tóm tắt trong các bảng sau:	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú

Bảng 1: Tỉ lệ huyết thanh bảo vệ/chuyển đổi huyết thanh* một tháng sau tiêm chủng cơ bản với 2 hoặc 3 liều Hexaxim

Ngưỡng kháng thể		Hai liều	Ba liều		
		3-5 tháng	6-10-14 tuần	2-3-4 tháng	2-4-6 tháng
		N=249**	N=123 đến 220†	N=322 ††	N=934 đến 1270 ‡
		%	%	%	%
Kháng bạch hầu (≥ 0,01 IU/ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Kháng uốn ván (≥ 0,01 IU/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Kháng PT (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Kháng FHA (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Kháng HBs	Có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	/	99,0	/	99,7

Bảng 1: Tỉ lệ huyết thanh bảo vệ/chuyển đổi huyết thanh* một tháng sau tiêm chủng cơ bản với 2 hoặc 3 liều Hexaxim

Ngưỡng kháng thể		Hai liều	Ba liều		
		3-5 tháng	6-10-14 tuần	2-3-4 tháng	2-4-6 tháng
		N=249**	N=123 đến 220†	N=322 ††	N=934 đến 1270 ‡
		%	%	%	%
Kháng bạch hầu (≥ 0,01 IU/ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Kháng uốn ván (≥ 0,01 IU/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Kháng PT (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Kháng FHA (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Kháng HBs	Có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	/	99,0	/	99,7

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt						Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt						Ghi chú
(≥ 10 mIU/ml)	Không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	97,2	95,7	96,8	98,8	(≥ 10 mIU/ml)	Không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	97,2	95,7	96,8	98,8	
Kháng bại liệt týp 1 (≥ 8 (1/pha loãng))		90,8	100,0	99,4	99,9	Kháng bại liệt týp 1 (≥ 8 (1/pha loãng))		90,8	100,0	99,4	99,9	
Kháng bại liệt týp 2 (≥ 8 (1/ pha loãng))		95,0	98,5	100,0	100,0	Kháng bại liệt týp 2 (≥ 8 (1/ pha loãng))		95,0	98,5	100,0	100,0	
Kháng bại liệt týp 3 (≥ 8 (1/ pha loãng))		96,7	100,0	99,7	99,9	Kháng bại liệt týp 3 (≥ 8 (1/ pha loãng))		96,7	100,0	99,7	99,9	
Kháng PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0	Kháng PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0	
* Các giá trị thông thường được chấp nhận là đại diện cho khả năng bảo vệ (PT, FHA) hoặc tương đương với khả năng bảo vệ (các thành phần khác) N = Số người được phân tích (nhóm tuân thủ đề cương) ** 3, 5 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan, Thụy Điển) † 6, 10, 14 tuần có và không có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Cộng hòa Nam Phi) †† 2, 3, 4 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan) ‡ 2, 4, 6 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Argentina, Mexico, Peru) và có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Costa Rica và Colombia) ‡‡ Chuyển đổi huyết thanh: tăng ít nhất 4 lần so với mức trước tiêm chủng (trước liều 1) § Đáp ứng vắc-xin: Nếu nồng độ kháng thể trước tiêm chủng <8 EU/ml, thì nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥8 EU/ml. Nếu không, nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥ mức trước tiêm chủng						* Các giá trị thông thường được chấp nhận là đại diện cho khả năng bảo vệ (PT, FHA) hoặc tương đương với khả năng bảo vệ (các thành phần khác) N = Số người được phân tích (nhóm tuân thủ đề cương) ** 3, 5 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan, Thụy Điển) † 6, 10, 14 tuần có và không có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Cộng hòa Nam Phi) †† 2, 3, 4 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan) ‡ 2, 4, 6 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Argentina, Mexico, Peru) và có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Costa Rica và Colombia) ‡‡ Chuyển đổi huyết thanh: tăng ít nhất 4 lần so với mức trước tiêm chủng (trước liều 1) § Đáp ứng vắc-xin: Nếu nồng độ kháng thể trước tiêm chủng <8 EU/ml, thì nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥8 EU/ml. Nếu không, nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥ mức trước tiêm chủng						
Bảng 2: Tỉ lệ huyết thanh bảo vệ/chuyển đổi huyết thanh* một tháng sau tiêm nhắc lại với Hexaxim						**Bảng 2: Tỉ lệ huyết thanh bảo vệ/chuyển đổi huyết thanh* một tháng sau tiêm nhắc lại với Hexaxim**						

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt					Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt					Ghi chú
Ngưỡng kháng thể	Tiêm vắc-xin nhắc lại lúc 11-12 tháng tuổi sau loạt cơ bản 2 liều	Tiêm vắc-xin nhắc lại trong năm tuổi thứ hai sau loạt cơ bản 3 liều			Ngưỡng kháng thể	Tiêm vắc-xin nhắc lại lúc 11-12 tháng tuổi sau loạt cơ bản 2 liều	Tiêm vắc-xin nhắc lại trong năm tuổi thứ hai sau loạt cơ bản 3 liều			
	3-5 tháng	6-10-14 tuần	2-3-4 tháng	2-4-6 tháng		3-5 tháng	6-10-14 tuần	2-3-4 tháng	2-4-6 tháng	
	N=249**	N=204†	N=178††	N=177 đến 396‡		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 đến 396‡	
	%	%	%	%		%	%	%	%	
Kháng bạch hầu (≥ 0, 1 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	97,2	Kháng bạch hầu (≥ 0, 1 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	97,2	
Kháng uốn ván (≥ 0, 1 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	Kháng uốn ván (≥ 0, 1 IU/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Kháng PT (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)	94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0	Kháng PT (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)	94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0	
Kháng FHA (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0	Kháng FHA (Chuyển đổi huyết thanh ‡‡) (Đáp ứng vắc-xin§)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt						Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt						Ghi chú
Kháng HBs (≥ 10 mIU/ml)	Có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	/	100,0	/	99.7	Kháng HBs (≥ 10 mIU/ml)	Có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	/	100,0	/	99.7	
	Không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	96,4	98,5	98,9	99.4		Không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh	96,4	98,5	98,9	99.4	
Kháng bại liệt týp 1 (≥ 8 (1/pha loãng))		100,0	100,0	98,9	100,0	Kháng bại liệt týp 1 (≥ 8 (1/pha loãng))		100,0	100,0	98,9	100,0	
Kháng bại liệt týp 2 (≥ 8 (1/ pha loãng))		100,0	100,0	100,0	100,0	Kháng bại liệt týp 2 (≥ 8 (1/ pha loãng))		100,0	100,0	100,0	100,0	
Kháng bại liệt týp 3 (≥ 8 (1/ pha loãng))		99,6	100,0	100,0	100,0	Kháng bại liệt týp 3 (≥ 8 (1/ pha loãng))		99,6	100,0	100,0	100,0	
Kháng PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3	Kháng PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3	
* Các giá trị thông thường được chấp nhận là đại diện cho khả năng bảo vệ (PT, FHA) hoặc tương đương với khả năng bảo vệ (các thành phần khác) N = Số người được phân tích (nhóm tuân thủ đề cương) ** 3, 5 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan, Thụy Điển) † 6, 10, 14 tuần có và không có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Cộng hòa Nam Phi) †† 2, 3, 4 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan) ‡ 2, 4, 6 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Mexico) và có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Costa Rica và Colombia) ‡‡ Chuyển đổi huyết thanh: tăng ít nhất 4 lần so với mức trước tiêm chủng (trước liều 1) § Đáp ứng vắc-xin: Nếu nồng độ kháng thể trước tiêm chủng (trước liều 1) < 8 EU/ml, thì nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥ 8 EU/ml. Nếu không, nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥ mức trước tiêm chủng (trước liều 1)						* Các giá trị thông thường được chấp nhận là đại diện cho khả năng bảo vệ (PT, FHA) hoặc tương đương với khả năng bảo vệ (các thành phần khác) N = Số người được phân tích (nhóm tuân thủ đề cương) ** 3, 5 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan, Thụy Điển) † 6, 10, 14 tuần có và không có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Cộng hòa Nam Phi) †† 2, 3, 4 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Phần Lan) ‡ 2, 4, 6 tháng, không tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Mexico) và có tiêm vắc-xin viêm gan B lúc sinh (Costa Rica và Colombia) ‡‡ Chuyển đổi huyết thanh: tăng ít nhất 4 lần so với mức trước tiêm chủng (trước liều 1) § Đáp ứng vắc-xin: Nếu nồng độ kháng thể trước tiêm chủng (trước liều 1) < 8 EU/ml, thì nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥ 8 EU/ml. Nếu không, nồng độ kháng thể sau tiêm chủng phải ≥ mức trước tiêm chủng (trước liều 1)						

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
Đáp ứng miễn dịch với các thành phần kháng nguyên ho gà và Hib sau 2 liều lúc 2 và 4 tháng tuổi Đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên Hib (PRP) và ho gà (PT và FHA) đã được đánh giá sau 2 liều trên một phân nhóm đối tượng được tiêm Hexaxim (N=148) lúc 2, 4, 6 tháng tuổi. Đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên PRP, PT và FHA một tháng sau 2 liều tiêm lúc 2 và 4 tháng tuổi tương tự như kết quả đã thấy một tháng sau 2 liều cơ bản tiêm lúc 3 và 5 tháng tuổi: hiệu giá kháng-PRP ≥ 0,15 µg/ml được nhận thấy ở 73,0% số đối tượng, đáp ứng vắc-xin kháng-PT ở 97,9% số đối tượng và đáp ứng vắc-xin kháng-FHA ở 98,6% số đối tượng. Duy trì đáp ứng miễn dịch Các nghiên cứu đánh giá sự duy trì kháng thể dài hạn sau các lịch tiêm cơ bản khác nhau ở trẻ nhỏ/ trẻ chập chững đi và có sử dụng hoặc không sử dụng liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh cho thấy có sự duy trì kháng thể ở trên ngưỡng kháng thể hoặc mức bảo vệ được công nhận đối với từng loại kháng nguyên (xem bảng 3). Thêm vào đó, miễn dịch đối với thành phần viêm gan B của vắc xin sau lịch tiêm cơ bản bao gồm một liều viêm gan B lúc sinh và ba liều sau đó vào lúc 2, 4, 6 tháng tuổi (không bao gồm mũi tiêm nhắc ở năm tuổi thứ 2) đã được chứng minh là kéo dài đến 9 tuổi. Cụ thể là có 49,3% trẻ được tiêm vắc xin có nồng độ kháng thể ≥ 10 mIU/ml kèm theo nồng độ kháng thể trung bình nhân ở mức 13,3 (khoảng tin cậy 95%: 8,82-20,0) mIU/ml. Trí nhớ miễn dịch đối với viêm gan siêu vi B đã được chứng minh khi 93% người được tiêm mũi viêm gan B lúc 9 tuổi hình thành nồng độ kháng thể trung bình nhân ở mức 3692 (khoảng tin cậy 95%: 1886 – 7225) mIU/ml. **Bảng 3: Tỉ lệ đạt mức huyết thanh bảo vệ [a] ở thời điểm 4,5 tuổi sau khi chủng ngừa với Hexaxim**	Đáp ứng miễn dịch với các thành phần kháng nguyên ho gà và Hib sau 2 liều lúc 2 và 4 tháng tuổi Đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên Hib (PRP) và ho gà (PT và FHA) đã được đánh giá sau 2 liều trên một phân nhóm đối tượng được tiêm Hexaxim (N=148) lúc 2, 4, 6 tháng tuổi. Đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên PRP, PT và FHA một tháng sau 2 liều tiêm lúc 2 và 4 tháng tuổi tương tự như kết quả đã thấy một tháng sau 2 liều cơ bản tiêm lúc 3 và 5 tháng tuổi: hiệu giá kháng-PRP ≥ 0,15 µg/ml được nhận thấy ở 73,0% số đối tượng, đáp ứng vắc-xin kháng-PT ở 97,9% số đối tượng và đáp ứng vắc-xin kháng-FHA ở 98,6% số đối tượng. Duy trì đáp ứng miễn dịch Các nghiên cứu đánh giá sự duy trì kháng thể dài hạn sau các lịch tiêm cơ bản khác nhau ở trẻ nhỏ/ trẻ chập chững đi và có sử dụng hoặc không sử dụng liều vắc-xin viêm gan B lúc sinh cho thấy có sự duy trì kháng thể ở trên ngưỡng kháng thể hoặc mức bảo vệ được công nhận đối với từng loại kháng nguyên (xem bảng 3). Thêm vào đó, miễn dịch đối với thành phần viêm gan B của vắc xin sau lịch tiêm cơ bản bao gồm một liều viêm gan B lúc sinh và ba liều sau đó vào lúc 2, 4, 6 tháng tuổi (không bao gồm mũi tiêm nhắc ở năm tuổi thứ 2) đã được chứng minh là kéo dài đến 9 tuổi. Cụ thể là có 49,3% trẻ được tiêm vắc xin có nồng độ kháng thể ≥ 10 mIU/ml kèm theo nồng độ kháng thể trung bình nhân ở mức 13,3 (khoảng tin cậy 95%: 8,82-20,0) mIU/ml. Trí nhớ miễn dịch đối với viêm gan siêu vi B đã được chứng minh khi 93% người được tiêm mũi viêm gan B lúc 9 tuổi hình thành nồng độ kháng thể trung bình nhân ở mức 3692 (khoảng tin cậy 95%: 1886 – 7225) mIU/ml. **Bảng 3: Tỉ lệ đạt mức huyết thanh bảo vệ [a] ở thời điểm 4,5 tuổi sau khi chủng ngừa với Hexaxim**	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt				Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt				Ghi chú
Ngưỡng kháng thể	**Lịch tiêm cơ bản 6-10-14 tuần và tiêm nhắc lúc 15-18 tháng**		**Lịch tiêm cơ bản lúc 2-4-6 tháng và tiêm nhắc lúc 12-24 tháng**	**Ngưỡng kháng thể**	**Lịch tiêm cơ bản 6-10-14 tuần và tiêm nhắc lúc 15-18 tháng**		**Lịch tiêm cơ bản lúc 2-4-6 tháng và tiêm nhắc lúc 12-24 tháng**	
	Không tiêm viêm gan B lúc sinh	**Có tiêm viêm gan B lúc sinh**	**Có tiêm viêm gan B lúc sinh**		**Không tiêm viêm gan B lúc sinh**	**Có tiêm viêm gan B lúc sinh**	**Có tiêm viêm gan B lúc sinh**	
	N=173[b]	**N=103[b]**	**N=220[c]**		**N=173[b]**	**N=103[b]**	**N=220[c]**	
	%	**%**	**%**		**%**	**%**	**%**	
Kháng bạch hầu (≥ 0,01 IU/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100,0 57,2	Kháng bạch hầu (≥ 0,01 IU/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100,0 57,2	
Kháng uốn ván (≥ 0,01 IU/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	100,0 89,5	100 82,8	100,0 80,8	Kháng uốn ván (≥ 0,01 IU/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	100,0 89,5	100 82,8	100,0 80,8	
Kháng PT[e] (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2	Kháng PT[e] (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2	
Kháng FHA[e] (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6	Kháng FHA[e] (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6	
Kháng HBs (≥ 10 mIU/ml)	73,3	96,1	92,3	Kháng HBs (≥ 10 mIU/ml)	73,3	96,1	92,3	
Kháng bại liệt týp 1 (≥ 8 (1/ pha loãng))	Không áp dụng[d]	Không áp dụng[d]	99,5	Kháng bại liệt týp 1 (≥ 8 (1/ pha loãng))	Không áp dụng[d]	Không áp dụng[d]	99,5	

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt				Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt				Ghi chú
Kháng bại liệt týp 2 (≥ 8 (1/ pha loãng))	Không áp dụng[d]	Không áp dụng[d]	100,0	Kháng bại liệt týp 2 (≥ 8 (1/ pha loãng))	Không áp dụng[d]	Không áp dụng[d]	100,0	
Kháng bại liệt týp 3 (≥ 8 (1/ pha loãng))	Không áp dụng[d]	Không áp dụng[d]	100,0	Kháng bại liệt týp 3 (≥ 8 (1/ pha loãng))	Không áp dụng[d]	Không áp dụng[d]	100,0	
Kháng PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100	Kháng PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100	
N = Số người được phân tích (trên dân số tuân thủ đề cương) a: Các giá trị thông thường được chấp nhận là đại diện cho khả năng bảo vệ (PT, FHA) hoặc tương đương với khả năng bảo vệ (các thành phần khác) b: 6, 10, 14 tuần có hay không có tiêm viêm gan siêu vi B lúc sinh (Cộng hòa Nam Phi) c: 2, 4, 6 tháng có tiêm viêm gan B lúc sinh (Colombia) d: Do có Ngày chủng ngừa quốc gia sử dụng OPV tại nước này, thành phần bại liệt đã không được phân tích e: 8 EU/ml tương đương 4 LLOQ (Giới hạn định lượng dưới của xét nghiệm miễn dịch gắn en-zym ELISA) Giá trị LLOQ đối với kháng thể kháng PT và FHA là 2 EU/ml <u>Hiệu lực và hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh ho gà</u> Hiệu lực vắc-xin của các kháng nguyên ho gà vô bào (aP) chứa trong Hexaxim chống bệnh ho gà thể điển hình nặng nhất theo định nghĩa của WHO (ho từng cơn kéo dài ≥ 21 ngày) được chứng minh trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên trẻ nhỏ được tiêm loạt cơ bản 3 liều với một vắc-xin DTaP ở một nước có bệnh lưu hành cao (Senegal). Nghiên cứu này nhận thấy cần tiêm liều nhắc lại ở tuổi tập đi. Khả năng dài hạn của các kháng nguyên ho gà vô bào (aP) chứa trong Hexaxim giúp giảm tỉ lệ mắc mới và kiểm soát bệnh ho gà ở trẻ em đã được chứng minh trong một chương trình quốc gia giám sát bệnh ho gà trong 10 năm tại Thụy Điển với vắc-xin				N = Số người được phân tích (trên dân số tuân thủ đề cương) a: Các giá trị thông thường được chấp nhận là đại diện cho khả năng bảo vệ (PT, FHA) hoặc tương đương với khả năng bảo vệ (các thành phần khác) b: 6, 10, 14 tuần có hay không có tiêm viêm gan siêu vi B lúc sinh (Cộng hòa Nam Phi) c: 2, 4, 6 tháng có tiêm viêm gan B lúc sinh (Colombia) d: Do có Ngày chủng ngừa quốc gia sử dụng OPV tại nước này, thành phần bại liệt đã không được phân tích e: 8 EU/ml tương đương 4 LLOQ (Giới hạn định lượng dưới của xét nghiệm miễn dịch gắn en-zym ELISA) Giá trị LLOQ đối với kháng thể kháng PT và FHA là 2 EU/ml <u>Hiệu lực và hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh ho gà</u> Hiệu lực vắc-xin của các kháng nguyên ho gà vô bào (aP) chứa trong Hexaxim chống bệnh ho gà thể điển hình nặng nhất theo định nghĩa của WHO (ho từng cơn kéo dài ≥ 21 ngày) được chứng minh trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên trẻ nhỏ được tiêm loạt cơ bản 3 liều với một vắc-xin DTaP ở một nước có bệnh lưu hành cao (Senegal). Nghiên cứu này nhận thấy cần tiêm liều nhắc lại ở tuổi tập đi. Khả năng dài hạn của các kháng nguyên ho gà vô bào (aP) chứa trong Hexaxim giúp giảm tỉ lệ mắc mới và kiểm soát bệnh ho gà ở trẻ em đã được chứng minh trong một chương trình quốc gia giám sát bệnh ho gà trong 10 năm tại Thụy Điển với vắc-xin				

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
ngũ giá DTaP-IPV/Hib tiêm lúc 3, 5, 12 tháng. Kết quả theo dõi dài hạn cho thấy tỉ lệ mới mắc ho gà giảm đáng kể sau liều thứ hai bất kể vắc-xin được dùng. <u>Hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh xâm lấn do Hib</u> Hiệu quả vắc-xin giúp phòng ngừa bệnh xâm lấn do Hib của các vắc-xin phối hợp DTaP và Hib (vắc-xin ngũ giá và lục giá bao gồm các vắc-xin có chứa kháng nguyên Hib trong Hexaxim) đã được chứng minh ở Đức qua một nghiên cứu giám sát hậu mãi qui mô (hơn 5 năm theo dõi). Hiệu lực của vắc-xin là 96,7% đối với loạt tiêm cơ bản đầy đủ, và 98,5% đối với liều nhắc lại (bất kể loạt tiêm cơ bản).	ngũ giá DTaP-IPV/Hib tiêm lúc 3, 5, 12 tháng. Kết quả theo dõi dài hạn cho thấy tỉ lệ mới mắc ho gà giảm đáng kể sau liều thứ hai bất kể vắc-xin được dùng. <u>Hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh xâm lấn do Hib</u> Hiệu quả vắc-xin giúp phòng ngừa bệnh xâm lấn do Hib của các vắc-xin phối hợp DTaP và Hib (vắc-xin ngũ giá và lục giá bao gồm các vắc-xin có chứa kháng nguyên Hib trong Hexaxim) đã được chứng minh ở Đức qua một nghiên cứu giám sát hậu mãi qui mô (hơn 5 năm theo dõi). Hiệu lực của vắc-xin là 96,7% đối với loạt tiêm cơ bản đầy đủ, và 98,5% đối với liều nhắc lại (bất kể loạt tiêm cơ bản).	
ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC Chưa có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện.	**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC** Chưa có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện.	
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI - Hộp 1 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) và 02 kim tiêm. - Hộp 10 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) và 20 kim tiêm. - Hộp 10 lọ, lọ 1 liều (0,5 ml).	**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI** - Hộp 1 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) và 02 kim tiêm. - Hộp 10 bơm tiêm nạp sẵn 1 liều (0,5 ml) và 20 kim tiêm. - Hộp 10 lọ, lọ 1 liều (0,5 ml).	
ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN **Để vắc xin xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.** Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Không được để đông băng. Giữ vắc-xin trong hộp để tránh ánh sáng. Mọi sản phẩm thuốc không dùng hoặc vật liệu phế thải phải được tiêu hủy theo đúng qui định của địa phương.	**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN** **Để vắc xin xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.** Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Không được để đông băng. Giữ vắc-xin trong hộp để tránh ánh sáng. Mọi sản phẩm thuốc không dùng hoặc vật liệu phế thải phải được tiêu hủy theo đúng qui định của địa phương.	
TUỔI THỌ 36 tháng kể từ ngày sản xuất Bán Thành Phẩm cuối.	**TUỔI THỌ** **48 tháng** kể từ ngày sản xuất Bán Thành Phẩm cuối.	Đề nghị tăng hạn dùng từ 36 tháng lên 48 tháng dựa trên các dữ liệu độ ổn định mới.

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị duyệt	Ghi chú
		Nhằm đảm bảo nguồn cung ứng bền vững của vắc-xin DTaP-IPV-HB-Hib trên toàn cầu và góp phần quan trọng trong việc thực hiện tốt các Chương trình tiêm chủng mở rộng cho trẻ em tại hơn 100 Quốc gia.
HẠN DÙNG Xem ngày hết hạn dùng "EXP" trên bao bì. Không được dùng vắc-xin sau ngày hết hạn sử dụng được ghi rõ trên hộp và trên nhãn sau chữ "EXP.".	**HẠN DÙNG** Xem ngày hết hạn dùng "EXP" trên bao bì. Không được dùng vắc-xin sau ngày hết hạn sử dụng được ghi rõ trên hộp và trên nhãn sau chữ "EXP.".	
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG Tiêu chuẩn cơ sở.	**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG** Tiêu chuẩn cơ sở.	
TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT Sản xuất bởi **SANOFI PASTEUR** *Trụ sở chính* : 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon – Pháp. *Địa điểm sản xuất:* Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil – Pháp	**TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT** Sản xuất bởi **SANOFI PASTEUR** *Trụ sở chính* : 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon – Pháp. *Địa điểm sản xuất:* Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil – Pháp	
SANOFI PASTEUR	SANOFI PASTEUR	