

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

HEXAXIM, 20 i.j./0,5 mL + 12 mikrograma/0,5 mL + 25 mikrograma/0,5 mL + 25 mikrograma/0,5 mL + 40 D.j./0,5 mL + 8 D.j./0,5 mL + 32 D.j./0,5 mL + 40 i.j./0,5 mL + 10 mikrograma/0,5 mL, suspenzija za injekciju

INN: vakcina protiv difterije, *Haemophilus influenzae* tip b (konjugovana, adsorbovana), velikog kašlja (acelularna, komponentna), dečje paralize (inaktivisana), tetanusa i hepatitisa B (rekombinantna)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza¹ (0,5 mL) sadrži:

Toksoid difterije	najmanje 20 i.j. ²
Polisaharid <i>Haemophilus Influenzae</i> tip b	12 mikrograma
konjugovan sa tetanus proteinom	22-36 mikrograma
<i>Bordetella pertussis</i> antigeni	
Toksoid pertusisa	25 mikrograma
Filamentozni hemaglutinin	25 mikrograma
Poliovirus (inaktivisani) ³	
Tip 1 (Mahoney)	40 D.j. ⁴
Tip 2 (MEF-1)	8 D.j. ⁴
Tip 3 (Saukett)	32 D.j. ⁴
Toksoid tetanusa	najmanje 40 i.j. ²
Hepatitis B virus površinski antigen ⁵	10 mikrograma

¹ : adsorbovan na aluminijum-hidroksid, hidrirani (0,6 mg Al³⁺)

² : kao donja granica poverenja (p= 0,95)

³ : proizveden na Vero ćelijama

⁴ : jedinica antigena D, ili ekvivalentna količina antigena određena odgovarajućom imunohemijskom metodom

⁵ : proizveden na ćelijama kvasnica *Hansenula polymorpha* tehnologijom rekombinantne DNK

Vakcina može da sadrži tragove glutaraldehida, formaldehida, neomicina, streptomocina i polimiksina B, koji se koriste u toku proizvodnog procesa (videti odeljak 4.3).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Ovaj lek sadrži esencijalne aminokiseline, uključujući L-fenilalanin.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Beličasta, neprovidna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

HEXAXIM vakcina (DTaP-IPV-HB-Hib) je indikovana za primarnu vakcinaciju i revakcinaciju odojčadi i male dece uzrasta od navršenih 6 nedelja protiv difterije, tetanusa, pertusisa, hepatitisa B, poliomijelitisa i invanzivnih bolesti koje izaziva *Haemophilus influenzae* tip b (Hib).

Vakcinu treba koristiti u skladu sa nacionalnim preporukama za imunizaciju.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primarna vakcinacija

Primarna vakcinacija sastoji se od primene dve doze vakcine (u razmaku od najmanje osam nedelja) ili od primene tri doze vakcine (u razmaku od najmanje četiri nedelje) u skladu sa zvaničnim nacionalnim preporukama.

Svi program vakcinacije, uključujući Prošireni program imunizacije (EPI, engl. *Expanded Program on Immunisation*) SZO za uzraste od 6, 10, 14 nedelja života, mogu se primenjivati nezavisno od toga da li je dete na rođenju primilo dozu vakcine protiv hepatitisa B ili nije.

U slučaju da je na rođenju dete primilo dozu vakcine protiv hepatitisa B, HEXAXIM vakcina se može primeniti, od 6. nedelje života, kao druga doza vakcine protiv hepatitisa B. Ako je neophodno da dete primi drugu dozu vakcine protiv hepatitisa B pre navedenog uzrasta, treba primeniti monovalentnu vakcinu protiv hepatitisa B.

Revakcinacija

Nakon primarne vakcinacije od dve doze HEXAXIM vakcine, buster doza se mora primeniti.

Nakon primarne vakcinacije od tri doze HEXAXIM vakcine, trebalo bi primeniti buster dozu.

Revakcinaciju treba sprovesti najmanje 6 meseci nakon primene poslednje doze, u skladu sa nacionalnim preporukama za imunizaciju. Mora se primeniti barem jedna doza vakcine koja sadrži Hib.

Dodatne informacije:

Ukoliko na rođenju dete nije primilo dozu vakcine protiv hepatitisa B, neophodno je primeniti revakcinaciju protiv hepatitisa B. HEXAXIM vakcina se može koristiti za revakcinaciju.

Posle primarne vakcinacije od tri doze vakcinom HEXAXIM prema EPI programu SZO (6, 10, 14 nedelja života) i ako dete nije primilo vakcinu protiv hepatitisa B na rođenju, neophodna je revakcinacija dozom vakcine protiv hepatitisa B. Treba primeniti bar jednu buster dozu protiv poliomijelitisa. HEXAXIM vakcina se može koristiti za revakcinaciju.

Ako je dete na rođenju primilo vakcinu protiv hepatitisa B, posle treće doze primarne vakcinacije, za revakcinaciju se mogu koristiti HEXAXIM ili petovalentna DTaP-IPV/Hib vakcina.

HEXAXIM vakcina se može koristiti za revakcinaciju kod osoba koje su prethodno vakcinisane drugom šestovalentnom ili petovalentnom DTaP-IPV/Hib vakcinom uz dodatak monovalentne vakcine protiv hepatitisa B.

Druga pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene vakcine HEXAXIM kod dece mlađe od 6 nedelja nije dokazana. Nema raspoloživih podataka.

Nema raspoloživih podataka za stariju decu (videti odeljak 4.8 i 5.1).

Način primene

Vakcina se primenjuje intramuskularnom (i.m.) injekcijom.

Preporučeno mesto aplikacije je antero-laterarna strana butine, a kod dece starije od 15 meseci života u deltoidni mišić.

Za uputstva o rukovanju i odlaganju vakcine videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Istorija anafilaktičke reakcije nakon prethodne primene vakcine HEXAXIM.
- Preosetljivost na aktivne supstance, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, supstance zaostale u tragovima (glutaraldehyd, formaldehyd, neomicin, streptomycin i polimiksin B) ili na vakcine protiv velikog kašlja ili nakon prethodne primene ove vakcine ili vakcine koja sadrži iste supstance.
- Vakcinacija vakcinom HEXAXIM je kontraindikovana kod osoba koje su imale encefalopatiju nepoznate etiologije, koja se javila u periodu od 7 dana po primeni prethodne doze neke od vakcina koje sadrže antigene velikog kašlja (acelularna ili celocelijska vakcina protiv pertusisa). U takvim okolnostima, vakcinaciju protiv pertusisa treba prekinuti, a ciklus vakcinacije nastaviti primenom vakcina protiv difterije, tetanusa, hepatitisa B, poliomijelitisa i Hib-a.
- Vakcinu protiv pertusisa ne treba primenjivati kod osoba sa nekontrolisanim neurološkim poremećajima ili epilepsijom sve dok se ne odredi odgovarajuća terapija, oboljenje stabilizuje, a korist nedvosmisleno premašuje rizik.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Osim bolesti koje izazivaju *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus ili *Haemophilus influenzae* tip b, vakcina HEXAXIM neće sprečiti bolesti koje izazivaju drugi patogeni mikroorganizmi. Ipak, može se očekivati da će se vakcinacijom sprečiti pojava hepatitisa D, s obzirom na to da se hepatitis D (koji izaziva delta virus) ne javlja ako nema infekcije virusom hepatitisa B.

HEXAXIM vakcina neće pružiti zaštitu od infekcije hepatitisom čiji su uzročnici drugi virusi hepatitisa, npr. hepatitisa A, hepatitisa C ili hepatitisa E, ili drugi patogeni mikroorganizmi koji napadaju jetru.

Zbog dugog perioda inkubacije hepatitisa B, postoji mogućnost da se, u vreme vakcinacije, otkrije do tada neprimećena hepatitis B infekcija. U takvim slučajevima, vakcina možda neće sprečiti infekciju virusom hepatitisa B.

HEXAXIM vakcina ne štiti od zaraznih bolesti koje izazivaju drugi tipovi bakterije *Haemophilus influenzae* ili drugi uzročnici meningitisa.

Pre imunizacija

Kod osoba koje boluju od umerenih do teških akutnih febrilnih bolesti ili infekcija, vakcinaciju treba odložiti. Vakcinaciju ne bi trebalo odlagati zbog postojanja blažih infekcija i/ili blago povišene telesne temperature.

Vakcinaciji treba da prethodi pregled medicinske dokumentacije (naročito podataka o prethodnim vakcinacijama i mogućim neželjenim reakcijama). Primena vakcine HEXAXIM mora se pažljivo razmotriti

kod osoba koje u istoriji imaju ozbiljne ili teške reakcije u periodu od 48 sati posle primene vakcine koja sadrži slične komponente.

Pre primene injekcije nekog od bioloških lekova, lice odgovorno za primenu mora da preduzme sve poznate mere predostrožnosti za sprečavanje alergijskih reakcija ili reakcija druge vrste. Kao i za ostale vakcine koje se primenjuju injekciono, odgovarajuća medicinska terapija i mere nadzora moraju biti na raspolaganju, za slučaj da se posle primene vakcine javi anafilaktička reakcija.

Ako je poznato da se javio neki od sledećih događaja nakon primene neke od vakcina protiv pertusisa, odluku o nastavku primene vakcina koje sadrže pertusis komponentu treba doneti nakon pažljivog razmatranja:

- Telesna temperatura ≥ 40 °C unutar 48 sati, koja se ne može pripisati drugom prepoznatljivom uzroku;
- Kolaps ili stanje slično šoku (hipotono-hiporesponsivna epizoda) unutar 48 sati nakon vakcinacije;
- Uporan plač koji se ne smiruje i traje ≥ 3 sata, koji se javi u periodu od 48 časova nakon vakcinacije;
- Konvulzije sa ili bez groznice, koje se jave u periodu od 3 dana nakon vakcinacije.

Mogu postojati određene okolnosti, na primer visoka učestalost pojave pertusisa, kada moguća korist od vakcinacije premašuje mogući rizik.

Febrilne konvulzije u anamnezi, konvulzije u porodičnoj anamnezi ili sindrom iznenadne smrti odojčeta (SIDS, engl. *Sudden Infant Death Syndrome*) ne predstavljaju kontraindikacije za primenu vakcine HEXAXIM. Decu sa febrilnim konvulzijama u anamnezi treba pažljivo pratiti, jer se ovi neželjeni događaji mogu javiti u periodu od 2 do 3 dana posle vakcinacije.

Ukoliko se nakon primanja prethodne vakcine koja sadrži toksoid tetanusa, javi sindrom *Guillain-Barré* ili brahijalni neuritis, odluka o primeni vakcine koja sadrži toksoid tetanusa mora se zasnivati na pažljivoj proceni odnosa potencijalne koristi i mogućih rizika, poput činjenice da li je primarna vakcinacija završena ili ne. Vakcinacija je, obično, opravdana kod odojčadi sa nepotpunim programom primarne imunizacije (tj. koja su primila manje od tri doze).

Imunosupresivna terapija ili imunodeficijencija mogu da smanje imunogenost vakcine. Stoga se preporučuje da se vakcinacija odloži do okončanja ove terapije ili do ozdravljenja. Nezavisno od toga, preporučuje se vakcinacija kod dece sa hroničnom imunodeficijencijom, npr. HIV infekcijom, uprkos potencijalno smanjenom odgovoru antitela.

Posebne populacije:

Podataka o primeni vakcine kod prevremeno rođene dece nema. Mogao bi se, međutim, uočiti slabiji imunski odgovor, a nivo kliničke zaštite nije poznat.

Imunski odgovor na vakcinu u kontekstu genetskog polimorfizma nije proučavan.

Kod osoba sa hroničnom insuficijencijom bubrega uočen je smanjen odgovor na komponentu vakcine protiv hepatitisa B, s obzirom na to treba razmotriti primenu dodatnih doza vakcine protiv hepatitisa B u skladu sa koncentracijom antitela protiv površinskog antigena virusa hepatitisa B (anti-HBsAg).

Mere opreza pri primeni

Vakcina se ne sme primeniti intravaskularno, intradermalno ili supkutano.

Kao i ostale vakcine koje se primenjuju injekciono, vakcina se mora oprezno primeniti kod osoba sa trombocitopenijom ili poremećajem hemostaze, s obzirom na to da se kod ovih osoba posle intramuskularne primene može javiti krvarenje.

Potencijalni rizik od apnee i potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tokom 48 – 72 h treba uzeti u obzir kada se vrši primarna imunizacija prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije) i posebno kod dece sa respiratornom nezrelošću u anamnezi. Obzirom na veliku korist od vakcinacije u ovoj populaciji novorođenčadi, vakcinaciju ne bi trebalo uskratiti ili odlagati.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

S obzirom na to da se Hib kapsularni polisaharidni antigen izlučuje urinom, može se uočiti postojanje pozitivnog urinarnog testa unutar 1 do 2 nedelje nakon vakcinacije. Stoga, u tom periodu potrebno je primeniti druge vrste testova kako bi se potvrdila infekcija Hib-om tokom navedenog perioda.

Ovaj lek sadrži L-fenilalanin. Moguće štetno delovanje kod pacijenata sa fenilketonurijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci o istovremenoj primeni vakcine HEXAXIM i polisaharidne konjugovane vakcine protiv pneumokoka ne pokazuju klinički značajno ometanje imunskog odgovora na svaki od antigena posebno.

Podaci o istovremenoj primeni buster doze HEXAXIM vakcine i vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele ne pokazuju klinički značajno ometanje imunskog odgovora na svaki od antigena posebno. Postoji mogućnost da dođe do klinički značajnog ometanja imunskog odgovora na vakcinu HEXAXIM i vakcinu protiv varičele, pa ove vakcine ne bi trebalo primenjivati istovremeno.

Podaci o istovremenoj primeni vakcina protiv rotavirusa nisu pokazale da postoji klinički značajno ometanje imunskog odgovora na svaki od antigena posebno.

Podaci o istovremenoj primeni vakcine HEXAXIM i konjugovane vakcine protiv meningokoka C ili konjugovane vakcine protiv meningokoka grupe A, C, W-135 i Y nisu pokazali da postoji klinički značajno ometanje imunskog odgovora na svaki od antigena posebno.

Ukoliko se razmišlja o istovremenoj primeni sa nekom drugom vakcinom, imunizaciju treba sprovesti korišćenjem dva različita injekciona mesta.

HEXAXIM vakcina se ne sme mešati sa drugim vakcinama ili drugim lekovima za parenteralnu primenu.

Klinički značajnije interakcije sa drugim lekovima ili biološkim lekovima nisu zabeležene, osim u slučaju imunosupresivne terapije (videti odeljak 4.4).

Interferencija sa laboratorijskim testovima: videti odeljak 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primenljivo. Ova vakcina nije namenjena za primenu kod žena u reproduktivnom periodu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

a – Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama kod ispitanika koji su primili vakcinu HEXAXIM, najčešće prijavljene reakcije obuhvataju bol na mestu injekcije, razdražljivost, plač i eritem na mestu injekcije.

Blago povećana reaktogenost primećena je nakon primene prve doze u poređenju sa sledećim dozama, nego posle primene sledećih doza.

Bezbednost HEXAXIM vakcine kod dece starije od 24 meseca nije proučavana u kliničkim studijama.

b- Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su prema svojoj učestalosti, definisane na sledeći način:

Veoma česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retke ($< 1/10000$)

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Tabela 1: Neželjene reakcije iz kliničkih studija i prijavljena nakon stavljanja leka u promet

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji imunskog sistema	Povremena	Reakcija preosetljivosti
	Retka	Anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma česta	Anoreksija (smanjen apetit)
Poremećaji nervnog sistema	Veoma česte	Plač, somnolencija (pospanost)
	Česta	Neuobičajen plač (dugotrajni plač)
	Retke	Konvulzije sa ili bez groznice*
	Veoma retke	Hipotonične reakcije ili hipotono-hiporesponsivne epizode (HHE)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma česta	Povraćanje
	Česta	Dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Retka	Osip
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma česte	Bol, eritem, otok na mestu injekcije, Razdražljivost Pireksija (telesna temperatura $\geq 38,0$ °C)
	Česta	Induracija (otvrdnuće) na mestu injekcije
	Povremene	Čvorići na mestu injekcije Pireksija (telesna temperatura $\geq 39,6$ °C)
	Retka	Obimni otok ekstremiteta†

*Neželjene reakcije prijavljene spontano.

†Videti opis pod c.

c – Opis odabranih neželjenih reakcija

Obimni otok ekstremiteta: kod dece su prijavljene reakcije na mestu primene (> 50 mm), uključujući edem ekstremiteta koje se može proširiti od mesta primene do jednog ili oba susedna zgloba. Ove reakcije se javljaju 24-72 h nakon vakcinacije i mogu biti povezane sa simptomima kao što su eritem, osećaj toplote, osetljivost na dodir ili bol na mestu primene. Povlače se spontano unutar 3-5 dana.

Rizik, po svoj prilici, zavisi od broja prethodno primljenih doza vakcine koja sadrži acelularni pertusis i postaje veći nakon 4. i 5. doze.

d – Potencijalna neželjena dejstva (tj. neželjena dejstva zabeležena pri primeni drugih vakcina koje sadrže jednu ili više komponentu vakcine HEXAXIM, a ne pri primeni same vakcine HEXAXIM)

Poremećaji nervnog sistema

- Brahijalni neuritis i *Guillain-Barré*-ov sindrom (zabeleženi prilikom primene vakcina koje sadrže toksoid tetanusa)
- Periferna neuropatija (poliradikuloneuritis, paraliza facijalisa), optički neuritis, demijelinizacija centralnog nervnog sistema (multipla skleroza) zabeleženi su posle primene vakcine koja sadrži hepatitis B antigen
- Encefalopatija/encefalitis

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Apnea kod prevmerno rođene dece (rođene u 28. nedelji gestacije ili ranije) (videti odeljak 4.4).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Edematozne reakcije koje zahvataju jedan ili oba donja ekstremiteta mogu da se jave posle vakcinacije vakcinama koje sadrže *Haemophilus influenzae* tip b. Ako se ova reakcija javi, javlja se uglavnom posle primarnih injekcija i u periodu od prvih nekoliko sati posle vakcinacije. Ovu reakciju mogu da prate simptomi koji obuhvataju cijanozu, crvenilo, prolaznu purpuru i jak plač. Svi događaji prolaze spontano, bez posledica, u periodu od 24 sata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Bakterijske i virusne vakcine, kombinacije

ATC šifra: J07CA09

Imunogenost HEXAXIM vakcine kod dece starije od 24 meseca nije proučavana u kliničkim studijama. Rezultati dobijeni za svaku od komponenata vakcine su rezimirani u sledećim tabelama.

Tabela 1: Stope seroprotekcije/serokonverzije* mesec dana nakon vakcinacije sa 2 ili 3 doze HEXAXIM vakcine

Granična vrednost antitela	Dve doze	Tri doze			
	3-5 meseci N = 249**	6-10-14 nedelja N=123 do 220†	2-3-4 meseca N = 322††	2-4-6 meseci N N†† = 934 do 1270††	
	%	%	%	%	
Anti-difterični (≥ 0,01 i.j./mL)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Anti-tetanusni (≥ 0,01 i.j./mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-PT (Serokonverzija‡‡) (Serološki odgovor na vakcinu [§])	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Serokonverzija‡‡) (Serološki odgovor na vakcinu [§])	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Anti-HBs (≥10 mi.j./mL)	sa vakcinom protiv hepatitisa B na rođenju	/	99,0	/	99,7
	bez vakcine protiv hepatitisa B na rođenju	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-polio tip 1 (≥ 8 (1/razblaženje))	90,8	100,0	99,4	99,9	
Anti-polio tip 2 (≥ 8 (1/razblaženje))	95,0	98,5	100,0	100,0	
Anti-polio tip 3 (≥ 8 (1/razblaženje))	96,7	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP (≥ 0,15 mikrograma/mL)	71,5	95,4	96,2	98,0	

*opšteprihvaćeno kao zamena (PT, FHA) ili kao korelacija zaštite (druge komponente)

N = Broj analiziranih vakcinisanih osoba (prema definisanom protokolu)

** 3, 5 meseci života bez vakcinacije protiv hepatitisa B na rođenju (Finska, Švedska)

† 6, 10, 14 nedelja života uz vakcinu protiv hepatitisa B na rođenju ili bez nje (Južnoafrička Republika)

†† 2, 3, 4 meseca života bez vakcinacije protiv hepatitisa B (Finska)

‡ 2, 4, 6 meseci života bez vakcinacije protiv hepatitisa B na rođenju (Argentina, Meksiko, Peru) i uz vakcinu protiv hepatitisa B na rođenju (Kostarika i Kolumbija)

‡‡ Serokonverzija: povećanje od najmanje 4 puta u poređenju sa stepenom pre vakcinacije (pre prve doze)

§ Serološki odgovor na vakcinu: ako je koncentracija antitela pre vakcinacije <8 EU/mL, onda nakon vakcinacije koncentracija antitela treba da bude ≥8 EU/mL. U suprotnom, koncentracija antitela posle vakcinacije treba da bude veća ili jednaka (≥) pre vakcinisanja.

Tabela 2: Stope seroprotekcije/serokonverzije* mesec dana nakon revakcinacije vakcinom HEXAXIM

Granična vrednost antiitela	Revakcinacija u uzrastu od 11-12 meseci nakon 2 doze primarne vakcinacije	Revakcinacija u drugoj godini života nakon 3 doze primarne vakcinacije			
	3-5 meseci	6-10-14 nedelja	2-3-4 meseca	2-4-6 meseci [†]	
	N = 249 ^{**}	N=204 [†]	N = 178 ^{††}	N=177-396 [‡]	
	%	%	%	%	
Anti-difterični (≥ 0,1 i.j./mL)	100,0	100,0	100,0	97,2	
Anti-tetanusni (≥ 0,1 i.j./mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-PT (Serokonverzija ^{**})	94,3	94,4	86,0	96,2	
(Serološki odgovor na vakcinu [⊘])	98,0	100,0	98,8	100,0	
Anti-FHA (Serokonverzija ^{**})	97,6	99,4	94,3	98,4	
(Serološki odgovor na vakcinu [⊘])	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-HBs (≥10 mi.j./mL)	sa vakcinom protiv hepatitisa B na rođenju	/	100,0	/	99,7
	bez vakcine protiv hepatitisa B na rođenju	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-polio tip 1 (≥ 8 (1/razblaženje))	100,0	100,0	198,9	100,0	
Anti-polio tip 2 (≥ 8 (1/razblaženje))	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-polio tip 3 (≥ 8 (1/razblaženje))	99,6	100,0	100,0	100,0	
Anti-PRP (≥ 1,0 mikrograma/mL)	93,5	98,5	98,9	98,3	

*opšteprihvaćeno kao zamena (PT, FHA) ili kao korelacija (druge komponente)

N = Broj analiziranih vakcinisanih osoba (prema definisanom protokolu)

**3, 5 meseci života bez vakcinacije protiv hepatitisa B na rođenju (Finska, Švedska)

† 6, 10, 14 nedelja života uz vakcinu protiv hepatitisa B na rođenju ili bez nje (Južnoafrička Republika)

†† 2, 3, 4 meseca života bez vakcinacije protiv hepatitisa B (Finska)

‡ 2, 4, 6 meseci života bez vakcinacije protiv hepatitisa B na rođenju (Argentina, Meksiko, Peru) i uz vakcinu protiv hepatitisa B na rođenju (Kostarika i Kolumbija)

‡‡ Serokonverzija: povećanje od najmanje 4 puta u poređenju sa stepenom pre vakcinacije (pre prve doze)

⊘ Serološki odgovor na vakcinu: Ako je koncentracija antitela pre vakcinacije <8 EU/mL, onda nakon vakcinacije koncentracija antitela treba da bude ≥8 EU/mL. U suprotnom, koncentracija antitela posle vakcinacije treba da bude veća ili jednaka (≥) pre vakcinisanja (pre prve doze)

Imunski odgovor na antigene Hib (PRP) i antigene pertusis (PT i FHA) je procenjivan nakon 2 doze kod jednog manjeg broja vakcinisanih sa vakcinom HEXAXIM (N=148) u 2., 4., 6. mesecu života. Imunski

odgovor na antigene PRP, PT i FHA mesec dana nakon dve doze vakcine primljene u 2. i 4. mesecu života bio je sličan imunskom odgovoru posmatranom mesec dana nakon primene dve doze vakcine u 3. i 5. mesecu života: anti-PRP titar $\geq 0,15$ mikrograma/mL kod 73,0% posmatranih pojedinaca, odgovor anti-PT na vakcinu kod 97,9% posmatranih pojedinaca i anti-FHA odgovor na vakcinu kod 98,6% posmatranih pojedinaca.

Efikasnost vakcine koja sadrži antigene acelularnog pertusisa (aP) koji su sadržani u vakcini HEXAXIM protiv najtežeg tipičnog oblika pertusisa prema definiciji SZO (paroksizmalni kašalj u trajanju 21 dan ili duže) je dokumentovana randomizovanom dvostruko slepom studijom kod odojčadi kod koje je sprovedena primarna vakcinacija primenom 3 doze DTaP vakcine u izrazito endemskoj zemlji (Senegal). U ispitivanju je bila vidljiva potreba za revakcinacijom male dece. Dugotrajna sposobnost antigena acelularnog pertusisa (aP) koji je sadržan u vakcini HEXAXIM je da smanjuje incidencu i kontroliše pojavu pertusisa u detinjstvu, je prikazano kroz 10-godišnje praćenje pertusisa u Švedskoj koja je koristila petovalentnu DTaP-IPV/Hib vakcinu primenjenu po programu 3, 5, 12 meseci života. Rezultati dugotrajnog praćenja pokazali su dramatično smanjenje incidence pertusisa nakon primljene druge doze, nezavisno od vakcine koja je korišćena.

Efektivnost kombinovanih DTaP i Hib vakcina (petovalentnih i šestovalentnih, uključujući i vakcine koje sadrže Hib antigen kakva je i HEXAXIM vakcina) protiv Hib invanzivnih bolesti pokazana je u Nemačkoj, preko opsežne (period praćenja duži od 5 godina) studije postmarketinškog praćenja. Efektivnost vakcine je bila na nivou od 96,7% u slučaju kompletne primarne vakcinacije, odnosno 98,5% u slučaju revakcinacije (nezavisno od prethodno primenjenih vakcina).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama toksičnosti ponovljenih doza i studijama lokalne podnošljivosti, ne ukazuju na postojanje posebne opasnosti za ljude.

Na mestu injekcije uočene su hronične histološke inflamacijske promene, za koje se očekuje se da će se veoma sporo povlačiti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Aluminijum-hidroksid, hidrirani;
Dinatrijum-hidrogenfosfat;
Kalijum-dihidrogenfosfat;
Trometamol;
Saharoza;
Esencijalne aminokiseline uključujući L-fenilalanin;
Voda za injekcije.

Za adsorbens: videti odeljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ova vakcina se ne sme mešati sa drugim vakcinama ili lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), u spoljnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

0,5 mL suspenzije za injekciju u bočici (staklo tip I) sa čepom (halobutil).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Promućkati bočicu pre upotrebe dok se ne dobije homogena, neprovidna i beličasta suspenzija.

Pre primene, potrebno je vizuelno ispitati HEXAXIM suspenziju kako bi se potvrdilo odsustvo stranih čestica ili izmena u izgledu vakcine. Ukoliko se primeti bilo šta od navedenog, vakcinu ne treba primenjivati.

Dozu od 0,5 mL suspenzije za injekciju izvući pomoću šprica za injekciju.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD
Španskih boraca 3/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-04822-15-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2017.