

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Infanrix hexa прах и суспензия за инжекционна суспензия.

Адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна), хепатит В (р-ДНК), полиомиелит (инактивирана) и *Haemophilus influenzae* тип b (конюгатна).

Diphtheria (D), *tetanus (T)*, *pertussis (acellular, component) (Pa)*, *hepatitis B (rDNA) (HBV)*, *poliomyelitis (inactivated) (IPV)* and *Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine (adsorbed)*.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След ресуспендиране една доза (0,5 ml) съдържа:

| | |
|---|---|
| Дифтериен токсид (<i>Diphtheria toxoid</i>) ¹ | не по-малко от 30 Международни единици (IU) |
| Тетаничен токсид (<i>Tetanus toxoid</i>) ¹ | не по-малко от 40 Международни единици (IU) |
| Антигени на <i>Bordetella pertussis</i> | |
| Коклюшен токсид (<i>Pertussis toxoid</i>) (PT) ¹ | 25 микрограма |
| Филаментозен хемаглутинин (<i>Filamentous Haemagglutinin</i>) (FHA) ¹ | 25 микрограма |
| Пертактин (<i>Pertactin</i>) (PRN) ¹ | 8 микрограма |
| Повърхностен антиген на вируса на хепатит В (<i>Hepatitis B surface antigen</i>) (HBs) ^{2,3} | 10 микрограма |
| Полиовирус (<i>Poliovirus</i>) (инактивиран) (IPV) | |
| тип 1 (щам Mahoney) ⁴ | 40 D-антигенни единици |
| тип 2 (щам MEF-1) ⁴ | 8 D-антигенни единици |
| тип 3 (щам Saukett) ⁴ | 32 D-антигенни единици |
| Полизахарид на <i>Haemophilus influenzae</i> тип b (полирибозилрибитолфосфат) (<i>polyribosylribitol phosphate, PRP</i>) ³ | 10 микрограма |
| конюгиран с тетаничен токсид като протеинов носител | приблизително 25 микрограма |

¹адсорбиран върху алуминиев хидроксид (Al(OH)₃) 0,5 милиграма Al³⁺

²произведен в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae*) чрез рекомбинантна ДНК технология

³адсорбиран върху алуминиев фосфат (AlPO₄) 0,32 милиграма Al³⁺

⁴размножени във VERO клетки

Ваксината може да съдържа следи от формалдехид, неомицин и полимиксин, които се използват по време на производствения процес (вж. точка 4.3).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и суспензия за инжекционна суспензия.

Суспензията от компонентите дифтерия, тетанус, безклетъчен коклюш, хепатит В и инактивиран полиомиелит (DTPa-HBV-IPV) е мътно бяла.

Лиофилизираната *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) съставка представлява бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Infanrix hexa е показан за първична ваксинация и бустер ваксинация на кърмачета и малки деца срещу дифтерия, тетанус, коклюш, хепатит В, полиомиелит и заболявания, причинени от *Haemophilus influenzae* тип b.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Схемата за първична ваксинация включва две или три дози (от 0,5 ml), които трябва да се прилагат съгласно официалните препоръки (вж. таблицата по-долу и точка 5.1 за схемите, оценени в клинични изпитвания).

Трябва да се прилагат бустер дози в съответствие с официалните препоръки, но като минимум трябва да се приложи една доза Hib конюгатна ваксина. Може да се обмисли приложението на Infanrix hexa за бустер, ако антигенният състав е в съответствие с официалните препоръки.

| Първична ваксинация | Бустер ваксинация | Общи съображения |
|--|--|--|
| Доносени кърмачета | | |
| 3-дозова | Една бустер доза трябва да се приложи. | <ul style="list-style-type: none">Трябва да има интервал от най-малко 1 месец между първичните дози.Бустер дозата трябва да се приложи най-малко 6 месеца след последната доза от първичната ваксинация и за предпочитане преди 18-месечна възраст. |
| 2-дозова | Една бустер доза трябва да се приложи. | <ul style="list-style-type: none">Трябва да има интервал от най-малко 2 месеца между първичните дози.Бустер дозата трябва да се приложи най-малко 6 месеца след последната доза от първичната ваксинация и за предпочитане между 11 и 13-месечна възраст. |
| Недоносени кърмачета, родени най-рано след 24 гестационна седмица | | |
| 3-дозова | Една бустер доза трябва да се приложи. | <ul style="list-style-type: none">Трябва да има интервал от най-малко 1 месец между първичните дози.Бустер дозата трябва да се приложи най-малко 6 месеца след последната доза от първичната ваксинация и за предпочитане преди 18-месечна възраст. |

Разширената програма на схемите за имунизация (на 6-, 10- и 14-седмична възраст) може да се приложи само при положение, че при раждане е приложена доза от ваксина срещу хепатит В.

В случаите, при които при раждане е направена ваксинация срещу хепатит В, Infanrix hexa може да се използва за заместване на допълнителните дози хепатит В ваксина след навършване на шест седмична възраст. При необходимост от втора доза ваксина срещу хепатит В преди навършване на тази възраст, трябва да се използва моновалентна хепатит В ваксина.

Трябва да се следват локално установените имунопрофилактични мерки срещу хепатит В.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Infanrix hexa при деца на възраст над 36 месеца не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Infanrix hexa е за дълбоко интрамускулно инжектиране. За предпочитане е отделните дози ваксина да бъдат прилагани на различни инжекционни места.

За указанията относно ресуспендирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към формалдеhid, неомидин и полимиксин.

Свръхчувствителност при предшестващо приложение на ваксина против дифтерия, тетанус, коклюш, хепатит В, полиомиелит или заболявания, причинени от *Haemophilus influenzae* тип b.

Infanrix hexa е противопоказан, ако кърмачето или малкото дете е прекарало енцефалопатия с неизвестна етиология, появила се в рамките на 7 дни след предишна имунизация с ваксина, съдържаща коклюшна съставка. При тези обстоятелства, ваксинирането срещу коклюш трябва да се прекъсне и имунизационният курс да се продължи с ваксини срещу дифтерия, тетанус, хепатит В, полиомиелит и *Haemophilus influenzae* тип b.

Както и при другите ваксини, приложението на Infanrix hexa трябва да бъде отложено при лица с остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция не е противопоказание.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ваксинацията трябва да бъде предшествана от преглед на медицинската анамнеза (особено по отношение на предишни имунизации и възможна проява на нежелани реакции) и от клиничен преглед.

Както при всяка ваксина, защитен имунен отговор може да не бъде изработен при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

Infanrix hexa няма да защити срещу заболяване, причинено от патогени, различни от *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, хепатит В вирус, полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип b. Обаче, може да се очаква, че хепатит D ще бъде предотвратен чрез имунизация, тъй като хепатит D (причиняван от делта агент) не се развива при липса на хепатит В инфекция.

Ако е наблюдавана някоя от следните реакции във времето след прилагане на ваксина, съдържаща коклюшна съставка, решението за приложение на следващи дози ваксина, съдържаща коклюшна съставка, трябва да се подложи на внимателна преценка:

- Температура $\geq 40,0$ °C, проявила се в рамките на 48 часа от момента на ваксиниране, без да е установена друга причина;
- Колапс или подобно на шок състояние (хипотоничен-хипореспонсивен епизод) в рамките на 48 часа след ваксинацията;
- Непрекъснат, неутешим плач, продължаващ ≥ 3 часа, появил се в рамките на 48 часа след ваксинацията;
- Гърчове с или без треска, появили се в рамките на 3 дни след ваксинацията.

Могат да съществуват обстоятелства, като широко разпространение на коклюш, когато потенциалните преимущества са повече от възможните рискове.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да има готовност за прилагане на подходящо лечение, в редки случаи на анафилактична реакция, след приложение на ваксината.

Както при всяка ваксинация, при бебета или при деца, страдащи от новопоявило се или прогресиращо тежко неврологично нарушение, съотношението риск-полза от имунизацията с Infanrix hexa или от отлагането на тази ваксинация трябва да бъде внимателно преценено.

Infanrix hexa трябва да се прилага с внимание при лица с тромбоцитопения или нарушения в кръвосъсирването, тъй като при тях може да настъпи кървене след интрамускулно приложение.

Ваксината да не се прилага вътресъдово или вътрекожно.

Анамнеза за фебрилни гърчове, фамилна анамнеза за гърчове или за синдром на внезапна смърт при новороденото (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) не представляват противопоказание за употребата на Infanrix hexa. Ваксинираните с анамнеза за фебрилни гърчове трябва да бъдат проследявани внимателно, тъй като такива нежелани събития може да настъпят в рамките на 2 до 3 дни след ваксинацията.

Лекарят трябва да знае, че честотата на фебрилните реакции е по-висока, когато Infanrix hexa се прилага едновременно с конюгатна пневмококова ваксина (PCV7, PCV10, PCV13), или с ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела (MMRV), в сравнение с честотата, установена след самостоятелното прилагане на Infanrix hexa. Тези реакции са били предимно умерени (с температура 39°C или по-малко) и преходни (вж. точки 4.5 и 4.8).

При едновременно приложение на Infanrix hexa и Prevenar 13 е установено повишаване на докладваните случаи на гърчове (със или без повишена температура) и хипотоничен-хипореспонсивен епизод (ХХЕ) (вж. точка 4.8).

Профилактичният прием на антипиретици преди или веднага след прилагане на ваксината може да намали честотата и интензитета на поствакциналните фебрилни реакции. Клиничните данни, генерирани с парацетамол и ибупрофен, предполагат, че профилактичната употреба на парацетамол може да понижи стойността на повишената температура, докато профилактичната употреба на ибупрофен показва ограничен ефект при понижаването на температурната стойност. Употребата на профилактични антипиретични лекарствени продукти се препоръчва за деца с гърчови заболявания или с минала анамнеза за фебрилни гърчове.

Трябва да се започне лечение с антипиретици според местните препоръки за лечение.

Специални популации

HIV инфекцията не се счита за противопоказание. Очакваният имунен отговор може да не бъде постигнат след ваксинация на имunosупресирани пациенти.

Клиничните данни показват, че Infanrix hexa може да се прилага при недоносени кърмачета, обаче, както се очаква при тази популация, е наблюдаван по-слаб имунен отговор по отношение на някои антигени (вж. точка 4.8 и точка 5.1).

При прилагането на първична имунизация при много недоносени кърмачета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено при тези с предишна анамнеза за недоразвитие на дихателната система, трябва да се има предвид потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48-72 часа.

Тъй като ползата от ваксинирането при тези кърмачета е голяма, то ваксинирането трябва да се направи без отлагане.

Влияние върху лабораторни изследвания

Тъй като капсуларният полизахариден антиген на Hib се екскретира в урината, в рамките на 1-2 седмици след ваксинация може да се наблюдава положителен тест в урината. За да се потвърди Hib инфекция по време на този период трябва да бъдат направени други тестове.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Infanrix hexa може да се прилага съпътстващо с пневмококови конюгатни ваксини (PCV7, PCV10 и PCV13), конюгатна ваксина срещу менингококи серогрупа C (CRM₁₉₇ и TT конюгати), конюгатна ваксина срещу менингококи серогрупи A, C, W-135 и Y (TT конюгат), ваксина срещу менингококи серогрупа B (MenB), перорална ротавирусна ваксина и ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела (MMRV).

Данните не са показали клинично значимо влияние на антителния отговор към всеки от отделните антигени, въпреки, че е установен непостоянен антитяло-отговор към полиовирус тип 2 при едновременно прилагане със Synflorix (серопротекцията варира от 78% до 100%) и нивата на имунен отговор към PRP (Hib) антигена на Infanrix hexa след 2 дози, приложени на възраст 2 и 4 месеца, са били по-високи при едновременно прилагане с пневмококова или менингококова ваксина, конюгирани с тетаничен токсид (вж. точка 5.1). Клиничното значение на тези находки остава неясно.

В случаите, в които Infanrix hexa е прилагана едновременно с ваксина срещу менингококи серогрупа B (MenB) и пневмококови конюгатни ваксини, в проучванията са наблюдавани непоследователни резултати по отношение на отговорите към инактивиран полиовирус тип 2, конюгиран пневмококов антиген на серотип 6B и коклюшния антиген пертактин, но тези данни не предполагат клинично значимо повлияване.

Данни от клинични проучвания показват, че честотата на фебрилните реакции е по-висока, когато Infanrix hexa се прилага едновременно с пневмококови конюгатни ваксини, отколкото след самостоятелно приложение на Infanrix hexa. Данните от едно клинично проучване показват, че честотата на фебрилните реакции е по-висока, когато Infanrix hexa се прилага едновременно с MMRV ваксина, отколкото след самостоятелно прилагане на Infanrix hexa и е подобна на тази, след

самостоятелно прилагане на MMRV ваксина (вж. точки 4.4 и 4.8). Имунните отговори не са повлияни.

Поради повишен риск от покачване на температурата, болка на мястото на инжектиране, загуба на апетит и раздразнителност, когато Infanrix hexa е прилагана едновременно с MenB ваксина и 7-валентна пневмококова конюгатна ваксина, когато е възможно, могат да се обмислят ваксинации по различно време.

Както и при други ваксини, може да се очаква, че при пациенти на имunosупресивна терапия може да не бъде постигнат задоволителен имунен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тъй като Infanrix hexa не е предназначена за приложение при възрастни, няма достатъчно данни за приложение по време на бременност или кърмене, както и достатъчно проведени репродуктивни проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Подобно на ваксините срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) и при комбинации, съдържащи дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна), след бустер ваксинация с Infanrix hexa са съобщавани повишаване на местната реактогенност и треска в сравнение с курса на първична ваксинация.

Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Честотите за доза са дефинирани, както следва:

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| Много чести: | ($\geq 1/10$) |
| Чести: | ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) |
| Нечести: | ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) |
| Редки: | ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) |
| Много редки: | ($< 1/10\ 000$) |

Следните, свързани с лекарството нежелани реакции са съобщени по време на клиничните проучвания (данни от повече от 16 000 участници) и по време на постмаркетинговото наблюдение.

| Системо-органен клас | Честота | Нежелани реакции |
|--|----------------|--|
| Инфекции и инфестации | Нечести | Инфекция на горните дихателни пътища |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Редки | Лимфаденопатия ² , тромбоцитопения ² |
| Нарушения на имунната система | Редки | Анафилактични реакции ² , анафилактоидни реакции (включително уртикария) ² Алергични реакции (включително пруритус) ² |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Загуба на апетит |
| Психични нарушения | Много чести | Необичаен плач, раздразнителност, безпокойство |
| | Чести | Нервност |
| Нарушения на нервната система | Нечести | Сънливост |
| | Редки | Колапс или състояние, подобно на шок (хипотоничен-хипореспонсивен епизод) ² |
| | Много редки | Гърчове (със или без повишена температура) |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Нечести | Кашлица |
| | Редки | Бронхит, апнея ² [вж. точка 4.4 за апнея при много недоносени кърмачета (≤ 28 гестационна седмица)] |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | Диария, повръщане |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Редки | Обрив, ангиоедем ² |
| | Много редки | Дерматит |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, локално подуване на мястото на инжектиране (≤ 50 mm), умора, болка, зачервяване |
| | Чести | Повишена температура $>39,5^{\circ}\text{C}$, реакции на мястото на инжектиране, включително индурация, локално подуване на мястото на инжектиране (> 50 mm) ¹ |
| | Нечести | Дифузно подуване на инжектирания крайник, понякога с включване на съседна става ¹ |
| | Редки | Подуване на целия инжектиран крайник ^{1, 2} , реакции на обширно подуване ² , твърдо образуване на мястото на инжектиране ² , образуване на мехури на мястото на инжектиране ² |

¹ При деца, на които е направена първична ваксинация с безклетъчна коклюшна ваксина е по-вероятна появата на реакции на подуване след провеждане на бустер ваксинация, в сравнение с децата, при които първичната ваксинация е с цялоклетъчна коклюшна ваксина. Тези реакции отзвучават в рамките на средно 4 дни.

² Нежелани реакции от спонтанни съобщения.

- **Опит при едновременно приложение:**

Анализ на честотата на постмаркетинговите съобщения предполага потенциално повишен риск от конвулсии (със или без повишена температура) и ХХЕ, при сравнение на групи, при които се докладва употреба на *Infanrix hexa* с *Prevenar 13*, с такива, при които се докладва приложение на *Infanrix hexa* самостоятелно.

В клинични изпитвания, при които на някои от ваксинираните е приложен *Infanrix hexa* едновременно с *Prevenar (PCV7)* като бустер (4-та) доза от двете ваксини, е съобщена повишена температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ при 43,4% от кърмачетата, ваксинирани с *Prevenar* и *Infanrix hexa* по едно и също време, в сравнение с 30,5% от кърмачетата, ваксинирани само с шествалентната ваксина. Установена е повишена температура $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ при 2,6% и 1,5% от кърмачетата, ваксинирани с *Infanrix hexa* съответно със или без *Prevenar* (вж. точки 4.4 и 4.5). Честотата и тежестта на повишена температура след едновременно приложение на двете ваксини в първичните имунизационни серии е по-ниска от наблюдаваната след бустер доза.

Данните от клинични проучвания показват подобни честоти на повишена температура при едновременно приложение на *Infanrix hexa* с друга пневмококова захаридна конюгатна ваксина.

В клинично проучване, по време на което някои от ваксинираните получават една бустер доза *Infanrix hexa* едновременно с *MMRV* ваксина, има съобщения за повишена температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ при 76,6% от децата, получили *MMRV* ваксина и *Infanrix hexa* по едно и също време, в сравнение с 48% от децата, получили *Infanrix hexa* самостоятелно и 74,7% от децата, получили *MMRV* ваксина самостоятелно. Има съобщения за повишена температура, по-висока от $39,5^{\circ}\text{C}$, при 18% от децата, получили *Infanrix hexa* с *MMRV* ваксина, в сравнение с 3,3% от децата, получили *Infanrix hexa* самостоятелно и 19,3% от децата, получили *MMRV* самостоятелно (вж. точки 4.4 и 4.5).

- **Безопасност при недоносени кърмачета:**

Infanrix hexa е приложена при повече от 1 000 недоносени кърмачета (родени след гестационен период от 24 до 36 седмици) при първични ваксинационни проучвания и при повече от 200 недоносени кърмачета, като бустер доза по време на втората година от живота. В сравнителни клинични проучвания са установени сходни честоти на симптомите при недоносени и доносени кърмачета (вижте информацията за апнея в точка 4.4).

- **Опит с ваксина срещу хепатит В:**

В изключително редки случаи са съобщавани алергични реакции, наподобяващи серумна болест, парализа, невропатия, неврит, хипотония, васкулит, лихен планус, еритема мултиформе, артрит, мускулна слабост, синдром на Guillain-Barre, енцефалопатия, енцефалит и менингит. Причинно-следствената връзка с ваксината не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения

продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинирани бактериални и вирусни ваксини, АТС код: J07CA09

Имуногенност

Имуногенността на Infanrix hexa е оценена в клинични проучвания от 6-седмична възраст. Ваксината е оценена в 2-дозова и 3-дозова схеми за първична имунизация, включително в схемата на разширената програма за имунизация (Expanded Program on Immunisation), и като бустер доза. Резултатите от тези клинични проучвания са обобщени в таблиците по-долу.

След 3-дозова първична ваксинационна схема, най-малко 95,7% от кърмачетата са изработили серопротективни или серопозитивни нива на антителата срещу всеки от ваксинационните

антигени. След бустер ваксинация (след 4-тата доза), най-малко 98,4% от децата са изработили серопротективни или серопозитивни нива на антителата срещу всеки от ваксиналните антигени.

Процент на участниците с титри на антителата, показателни за серопротекция/серопозитивност един месец след 3-дозова първична и бустер ваксинация с Infanrix hexa

| Антитяло (гранична стойност) | След 3-тата доза | | | | След 4-тата доза (Бустер ваксинация по време на втората година от живота след 3-дозов първичен курс) | |
|--|--|---|---|--|---|---------------------------|
| | 2-3-4 месеца N= 196 (2 проучвания) | 2-4-6 месеца N= 1693 (6 проучвания) | 3-4-5 месеца N= 1055 (6 проучвания) | 6-10-14 седмици N= 265 (1 проучване) | | N=2009 (12 проучвания) |
| | % | % | % | % | | % |
| Антидифтерийни (0,1 IU/ml) † | 100,0 | 99,8 | 99,7 | 99,2 | 99,9 | |
| Антитетанични (0,1 IU/ml) † | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 99,6 | 99,9 | |
| Анти-РТ (5 EL.U/ml) | 100,0 | 100,0 | 99,8 | 99,6 | 99,9 | |
| Анти-ФНА (5 EL.U/ml) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 99,9 | |
| Анти-PRN (5 EL.U/ml) | 100,0 | 100,0 | 99,7 | 98,9 | 99,5 | |
| Анти-НВs (10 mIU/ml) † | 99,5 | 98,9 | 98,0 | 98,5* | 98,4 | |
| Анти-полио тип 1 (разреждане 1/8) † | 100,0 | 99,9 | 99,7 | 99,6 | 99,9 | |
| Анти-полио тип 2 (разреждане 1/8) † | 97,8 | 99,3 | 98,9 | 95,7 | 99,9 | |
| Анти-полио тип 3 (разреждане 1/8) † | 100,0 | 99,7 | 99,7 | 99,6 | 99,9 | |
| Анти-PRP (0,15 µg/ml) † | 96,4 | 96,6 | 96,8 | 97,4 | 99,7** | |

N = брой на участниците

* в подгрупата на кърмачетата, на които не е направена хепатит В ваксина при раждането, 77,7% от участниците са имали анти-HBs титри ≥ 10 mIU/ml

** След бустер, 98,4% от участниците са имали анти-PRP концентрация ≥ 1 μ g/ml, показателна за дългосрочна защита

† граничната стойност е приета като показателна за защита

След 2-дозова първична ваксинационна схема, най-малко 84,3% от кърмачетата са изработили серопротективни или серопозитивни нива на антителата срещу всеки от ваксиналните антигени. След пълна ваксинация според 2-дозова първична и бустер схема с Infanrix hexa, най-малко 97,9% от участниците са изработили серопротективни или серопозитивни нива на антителата срещу всеки от ваксиналните антигени.

Съгласно различни проучвания, имунният отговор към PRP антигена на Infanrix hexa след 2 дози, приложени на 2- и 4-месечна възраст, ще варира при едновременно приложение с конюгатна ваксина с тетаничен токсид. Infanrix hexa ще осигури анти-PRP имуен отговор (гранична стойност $\geq 0,15$ μ g/ml) при най-малко 84% от кърмачетата. Той се покачва до 88% в случай на едновременно приложение с пневмококова ваксина, съдържаща тетаничен токсид като носител и до 98%, когато Infanrix hexa се прилага едновременно с ТТ конюгатна менингококова ваксина (вж. точка 4.5).

Процент на участниците с титри на антителата, показателни за серопротекция/серопозитивност един месец след 2-дозова първична и бустер ваксинация с Infanrix hexa

| Антитяло (гранична стойност) | След 2-рата доза | | След 3-тата доза | |
|---|---|--|---|--|
| | 2-4-12 месечна възраст N=223 (1 проучване) | 3-5-11 месечна възраст N=530 (4 проучвания) | 2-4-12 месечна възраст N=196 (1 проучване) | 3-5-11 месечна възраст N=532 (3 проучвания) |
| | % | % | % | % |
| Антидифтерийни (0,1 IU/ml) † | 99,6 | 98,0 | 100,0 | 100,0 |
| Антитетанични (0,1 IU/ml) † | 100 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Анти-РТ (5 EL.U/ml) | 100 | 99,5 | 99,5 | 100,0 |
| Анти-ФНА (5 EL.U/ml) | 100 | 99,7 | 100,0 | 100,0 |
| Анти-PRN (5 EL.U/ml) | 99,6 | 99,0 | 100,0 | 99,2 |
| Анти-HBs (10 mIU/ml) † | 99,5 | 96,8 | 99,8 | 98,9 |
| Анти-полио тип 1 (разреждане 1/8) † | 89,6 | 99,4 | 98,4 | 99,8 |

| | | | | |
|---|------|------|--------|-------|
| Анти-полио тип 2 (разреждане 1/8) † | 85,6 | 96,3 | 98,4 | 99,4 |
| Анти-полио тип 3 (разреждане 1/8) † | 92,8 | 98,8 | 97,9 | 99,2 |
| Анти-PRP (0,15 µg/ml) † | 84,3 | 91,7 | 100,0* | 99,6* |

N = брой на участниците

† гранична стойност приета като показателна за защита

* След бустер, 94,4% от участниците в 2-4-12-месечната схема и 97,0% от участниците в 3-5-11-месечната схема са имали анти-PRP концентрация ≥ 1 µg/ml, показателна за дългосрочна защита.

Установени са серологични корелати на защита срещу дифтерия, тетанус, полиомиелит, хепатит В и Hib. Няма серологичен корелат на защита срещу коклюш. Обаче, тъй като имунният отговор към коклюшните антигени след прилагане на Infanrix hexa е еквивалентен на този към Infanrix (DTPa), очаква се протективната ефикасност на двете ваксини да бъде еквивалентна.

Ефикасност по отношение на защитата срещу коклюш

Клиничната защита на коклюшната компонента на Infanrix (DTPa) срещу коклюш, типичен по критериите на СЗО (≥ 21 дни пароксизмална кашлица), е установена след 3-дозовата първична имунизация в проучванията в таблицата по-долу :

| Проучване | Държава | Схема | Ефикасност на ваксината | Съображения |
|---|----------|--------------|-------------------------|---|
| Проучване за контактно-битова зараза (проспективно сляпо) | Германия | 3,4,5 месеца | 88,7% | Въз основа на събраните данни от вторични контакти в домакинства, в които има показателен случай на типичен коклюш |
| Проучване за ефикасност (спонсорирано от NIH) | Италия | 2,4,6 месеца | 84% | При проследяване на същата кохорта е потвърдена ефикасност до 60 месеца след завършването на първичната ваксинация без приложение на бустер доза за коклюш. |

Персистиране на имунния отговор

При деца на възраст 4-8 години е оценено персистирането на имунния отговор към 3-дозова първична (на 2-3-4, 3-4-5 или 2-4-6-месечна възраст) и бустер (по време на втората година от живота) схема с Infanrix hexa. Установен е защитен имунитет срещу трите полиовирусни типове и PRP при най-малко 91,0% от децата и срещу дифтерия и тетанус при най-малко 64,7% от децата. Най-малко 25,4% (анти-PT), 97,5% (анти-FHA) и 87,0% (анти-PRN) от децата са били серопозитивни срещу коклюшните съставки.

Процент на участниците с титри на антителата, показателни за серопротекция/серопозитивност след първична и бустер ваксинация с Infanrix hexa

| Антитяло (гранична стойност) | Деца на възраст 4-5 години | | Деца на възраст 7-8 години | |
|---|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| | N | % | N | % |
| Антидифтерийни (0,1 IU/ml) | 198 | 68,7* | 51 | 66,7 |
| Антитетанични (0,1 IU/ml) | 198 | 74,7 | 51 | 64,7 |
| Анти-РТ (5 EL.U/ml) | 197 | 25,4 | 161 | 32,3 |
| Анти-ФНА (5 EL.U/ml) | 197 | 97,5 | 161 | 98,1 |
| Анти-PRN (5 EL.U/ml) | 198 | 90,9 | 162 | 87,0 |
| Анти-НВs (10 mIU/ml) | 250§ 171§ | 85,3 86,4 | 207§ 149§ | 72,1 77,2 |
| Анти-полио тип 1 (разреждане 1/8) | 185 | 95,7 | 145 | 91,0 |
| Анти-полио тип 2 (разреждане 1/8) | 187 | 95,7 | 148 | 91,2 |
| Анти-полио тип 3 (разреждане 1/8) | 174 | 97,7 | 144 | 97,2 |
| Анти-PRP (0,15 µg/ml) | 198 | 98,0 | 193 | 99,5 |

N = брой на участниците

* Пробите, изследвани чрез ELISA, за които са установени концентрации на антидифтерийните антитела < 0,1 IU/ml са тествани повторно чрез реакция неутрализация с Vero-клетки (серопротективна гранична стойност $\geq 0,016$ IU/ml): 96,5% от участниците са били серопротектирани

§ Брой на участниците от 2 клинични проучвания

По отношение на хепатит В, установено е персистиране на защитния имунитет (≥ 10 mIU/ml) след 3-дозова първична и бустер схема с Infanrix hexa при $\geq 85\%$ от лицата на 4-5-годишна възраст, при $\geq 72\%$ от лицата на 7-8-годишна възраст и при $\geq 60\%$ от лицата на 12-13-годишна възраст. В допълнение, след 2-дозова първична и бустер схема, защитният имунитет срещу хепатит В персистира при $\geq 48\%$ от лицата на 11-12-годишна възраст.

Потвърдена е хепатит В имунна памет при деца на възраст от 4 до 13 години. Тези деца са получили Infanrix hexa като първична и бустер ваксинация като бебета, и при приложение на една допълнителна доза моновалентна HBV ваксина, се индуцира защитен имунитет при най-малко 96,8% от лицата.

Имуногенност при недоносени кърмачета

Имуногенността на Infanrix hexa е оценена по време на три проучвания, включващи около 300 недоносени кърмачета (родени от 24 до 36 гестационни седмици) след 3-дозов първичен ваксинационен курс на 2, 4 и 6-месечна възраст. Имуногенността на бустер доза на 18 до 24-месечна възраст е оценена при около 200 недоносени кърмачета.

Един месец след първичната ваксинация най-малко 98,7% от участниците са били серопротектирани срещу дифтерия, тетанус и полиовирусите типове 1 и 2; най-малко 90,9% са имали серопротективни нива на антителата срещу антигените на хепатит В, PRP и полиовирус тип 3; и всички участници са били серопозитивни за антителата срещу FHA и PRN, докато 94,9% са били серопозитивни за анти-РТ антитела.

Един месец след бустер дозата най-малко 98,4% от участници са имали серопротективни или серопозитивни нива на антителата срещу всеки от антигените, с изключение на РТ (най-малко 96,8%) и хепатит В (най-малко 88,7%). Отговорът към бустер дозата по отношение на кратните покачвания на концентрациите на антителата (15- до 235-кратно) показват, че недоносените кърмачета са с адекватна първична ваксинация за всички антигени на *Infanrix hexa*.

В проследяващо проучване, проведено при 74 деца, приблизително 2,5 до 3 години след бустер дозата, 85,3% от децата все още са били серопротектирани срещу хепатит В и най-малко 95,7% са били серопротектирани срещу трите полиовирусни типа и PRP.

Постмаркетингов опит

Резултатите от дългосрочно проследяване в Швеция показват, че безклетъчните ваксини срещу коклюш са ефикасни при кърмачета, когато се прилагат съгласно 3- и 5-месечната първична имунизационна схема, с една бустер доза, приложена на приблизително 12 месеца. Данните, обаче, показват, че защитата срещу коклюш може да бъде отслабена на 7-8-годишна възраст с тази 3-5-12-месечна схема. Това предполага, че има основание за втора бустер доза от ваксина срещу коклюш при деца на възраст 5-7 години, които преди това са били ваксинирани по тази конкретна схема.

Ефикасността на Hib съставката на *Infanrix hexa* е изследвана чрез обширно проучване за постмаркетингово наблюдение, провеждано в Германия. По време на седемгодишния период на проследяване, ефикасността на Hib съставките на две хексавалентни ваксини, едната от които е *Infanrix hexa*, е била 89,6% за пълните първични серии и 100% за пълните първични серии плюс бустер доза (независимо от използваната за първична ваксинация Hib ваксина).

Резултатите от протичащо рутинно национално наблюдение в Италия показват, че *Infanrix hexa* е ефективна по отношение на контрола на Hib заболяване при кърмачета, когато ваксината е приложена съгласно 3- и 5-месечната първична имунизационна схема, с една бустер доза, приложена на приблизително 11 месеца. За период от шест години, започнал през 2006 г., по време на който *Infanrix hexa* е основната използвана Hib-съдържаща ваксина с имунизационно покритие, надхвърлящо 95%, инвазивното Hib заболяване продължава да бъде добре контролирано, с четири потвърдени случая на Hib, съобщени при деца в Италия, на възраст под 5 години, чрез пасивно наблюдение.

5.2 Фармакокинетични свойства

За ваксините не се изисква оценката на фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, основани на конвенционалните проучвания за безопасност, специфична токсичност, токсичност при многократно приложение и съвместимост на съставките, не показват специфичен риск по отношение на хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ніб прах:

Лактоза, безводна

Дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна), хепатит В и полиомиелит (DTPa-HBV-IPV суспензия):

Натриев хлорид (NaCl)

Среда 199, съдържаща предимно аминокиселини, минерални соли, витамини

Вода за инжекции

За адювантите, вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След ресуспендиране се препоръчва непосредствено приложение. Все пак след ресуспендиране ваксината е стабилна за 8 часа при 21°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Данните за стабилност показват, че компонентите на ваксината са стабилни при температури до 25°C за 72 часа. В края на този период Infanrix hexa трябва да се използва или да се изхвърли. Тези данни са предназначени да напътстват медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

За условията на съхранение след ресуспендиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Прах във флакон (стъкло тип I) с гумена (бутилова) запушалка.

Флакон и предварително напълнена спринцовка

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумена (бутилова) запушалка на буталото.

Опаковки от 1, 10, 20 и 50 с или без игли и групово опаковка от 5 опаковки, всяка съдържаща 10 флакона и 10 предварително напълнени спринцовки, без игли.

Флакон и флакон

0,5 ml суспензия във флакон (стъкло тип I) с гумена (бутилова) запушалка. Опаковки по 1 и 50.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флакон и предварително напълнена спринцовка

По време на съхранение в предварително напълнената спринцовка, съдържаща ДТРа-НВV-IPV суспензия, могат да се наблюдават бистра течност и бяла утайка. Това е нормално да се наблюдава.

Предварително напълнената спринцовка трябва да се разклати добре до получаване на хомогенна мътна бяла суспензия.

Ресуспендирането на ваксината се извършва чрез прибавяне на цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка към флакона, съдържащ праха. Преди прилагане сместа трябва да се разклати добре до пълното разтваряне на праха.

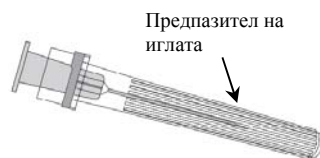
Ресуспендираната ваксина изглежда като малко по-мътна суспензия в сравнение с течната съставка самостоятелно. Това е нормално да се наблюдава.

Суспензията трябва да се прегледа визуално преди и след ресуспендиране за наличие на чужди частици и/или променен външен вид. В случай, че се наблюдават такива, изхвърлете ваксината.

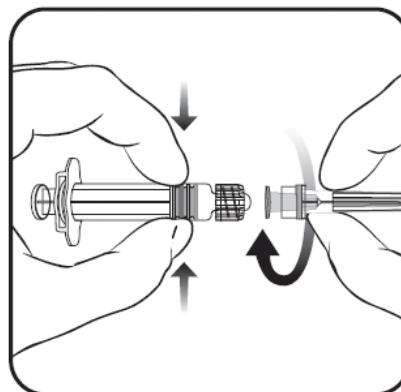
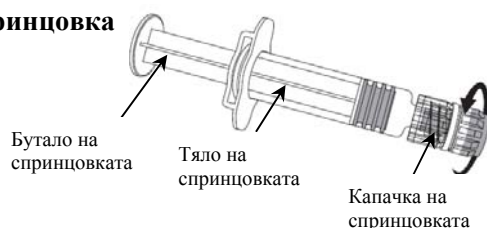
Предварително напълнената спринцовка може да се доставя с накрайник тип луер с керамично покритие (ceramic coated treatment, CCT) или с адаптор тип луер лок с капачка на накрайника от твърда пластмаса (plastic rigid tip cap, PRTC).

- **Указания за приложение на предварително напълнената спринцовка, ако се доставя с адаптор тип луер лок с PRTC**

Игла



Спринцовка



1. Като държите **тялото** на спринцовката с едната ръка (и избягвате да държите буталото на спринцовката), развийте капачката на спринцовката, като я завъртите по посока обратна на часовниковата стрелка.
2. За да прикрепите иглата към спринцовката, завъртете иглата върху спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато усетите, че се затегне (вижте рисунката).
3. Свалете предпазителя на иглата, който понякога може да е малко плътно стегнат.
4. Ресуспендирайте ваксината, както е описано по-горе.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Флакон и флакон

По време на съхранение във флакона, съдържащ ДТРа-НВV-IPV суспензия, могат да се наблюдават бистра течност и бяла утайка. Това е нормално да се наблюдава.

Суспензията ДТРа-НВV-IPV трябва да се разклати добре до получаване на хомогенна мътна бяла суспензия.

Ресуспендирането на ваксината се извършва чрез прибавяне на цялото съдържание на флакона, съдържащ ДТРа-НВV-IPV суспензия, чрез спринцовка във флакона, съдържащ праха. Преди прилагане сместа трябва да се разклати добре до пълното разтваряне на праха.

Ресуспендираната ваксина изглежда като малко по-мътна суспензия в сравнение с течната съставка самостоятелно. Това е нормално да се наблюдава.

Суспензията трябва да се прегледа визуално преди и след ресуспендиране за наличие на чужди частици и/или променен външен вид. В случай, че се наблюдават такива, изхвърлете ваксината.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Предварително напълнена спринцовка

EU/1/00/152/001

EU/1/00/152/002

EU/1/00/152/003

EU/1/00/152/004

EU/1/00/152/005

EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/007
EU/1/00/152/008
EU/1/00/152/021

Флакон

EU/1/00/152/019
EU/1/00/152/020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 октомври 2000 г.
Дата на последно подновяване: 31 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/04/2018

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>