

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

HEXAXIM суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц.
HEXAXIM суспензија за инјектирање

Вакцина против дифтерија, тетанус, пертусис (ацелуларна компонента), хепатитис В (rDNA), полиомиелитис (инактивиран вирус) и адсорбирана, коњугирана вакцина против *Haemophilus influenzae* тип b.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една доза¹ од 0.5 mL содржи:

Дифтеричен токсид	не помалку од 20 IU ^{2,4} (30 Lf)
Тетанусен токсид	не помалку од 40 IU ^{3,4} (10 Lf)
Антигени на <i>Bordetella pertussis</i> :	
Пертусис токсид	25 микрограми
Филаментозен хемаглутинин	25 микрограми
Полиовирус (инактивиран) ⁵	
Тип 1 (Mahoney)	40 D-антигенски единици ⁶
Тип 2 (MEF-1)	8 D-антигенски единици ⁶
Тип 3 (Saukett)	32 D-антигенски единици ⁶
Површински антиген од хепатитис тип В ⁷	10 микрограми
Полисахарид од <i>Haemophilus influenzae</i> тип b (полирибозилрибитол фосфат) коњугиран со протеин на тетанус	12 микрограми 22-36 микрограми

¹Адсорбирана на алуминиум хидроксид, хидриран (0.6 mg Al³⁺)

²Како пониска граница на доверливост (p=0.95) и не помалку од 30 IU како средна вредност

³Како пониска граница на доверливост (p=0.95)

⁴Или еквивалентна активност утврдена со проценка на имуногеноста

⁵Произведен на Vero клетки

⁶Или еквивалент на антигена количина, одредена со соодветен имунохемиски метод

⁷Произведен во клетки од квасницата *Hansenula polymorpha* со примена на рекомбинантна DNA технологија

Вакцината може да содржи трагови од глутаралдехид, формалдехид, неомисин, стрептомицин и полимиксин В, супстанции кои се употребуваат во процесот на производство (видете дел 4.3).

Експципиенс со познат ефект
Фенилаланин.....85 микрограми
(Видете во дел 4.4)

За целосна листа на експципиенсите, видете во дел 6.1.



3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Суспензија за инјектирање.

Нехахит е беличеста заматена суспензија.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Нехахит (DTaP-IPV-Hb-Hib) е наменета за примарно и бустер вакцинирање на новородени и бебиња на возраст од шест недели за здружена превенција на дифтерија, тетанус, пертусис, хепатитис В, полиомиелитис и инвазивни инфекции предизвикани од вирус на *Haemophilus influenzae* тип b (Hib).

Вакцината треба да се применува во согласност со официјалните препораки.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Примарно вакцинирање:

Две (2) инјекции (доза) (кои се даваат во интервал од по најмалку 8 недели) или три (3) инјекции (доза) (кои се даваат во интервал од по најмалку 4 недели), во согласност со официјалните препораки.

На возраст од 6, 10, 14 недели може да се применуваат сите распореди на вакцинирање, вклучително и проширениот програм за вакцинирање на Светската Здравствена Организација (англ. Expanded Program on Immunisation-EPI) независно од тоа дали е аплицирана доза на вакцина против хепатитис В при раѓањето.

Доколку при раѓање е дадена една доза од вакцина против хепатитис В:

- по возраст од шест недели Нехахит може да се употребува за апликација на дополнителните дози. Доколку е потребно втората доза да се аплицира пред оваа возраст треба да се употреби моновалентна вакцина против хепатитис В.
- Нехахит може да се користи за мешана имунизација со хексавалентна/пентавалентна/хексавалентна комбинирана вакцина, во согласност со официјалните препораки.

Бустер вакцинирање:

По апликација на втората доза од примарната вакцинација со Нехахит мора да се даде бустер инјекција.

По апликација на третата доза од примарната вакцинација со Нехахит треба да се даде бустер инјекција.

Бустер дозата треба да се аплицира најмалку 6 месеци по последната доза од примарната вакцинација и во согласност со официјалните препораки. Најмалку, мора да се аплицира доза од Hib вакцината.



Дополнителни информации:

Кај децата кои не примиле вакцина против хепатитис В при раѓање, треба да се даде бустер доза од вакцината против хепатитис В, при што може да се употреби вакцината Нехаџим.

Кај децата што при раѓање примиле вакцина против Хепатитис В, по апликација на трите дози од примарната вакцинација, за апликација на бустер дозата може да се употреби Нехаџим или петовалентна DTaP-IPV/Hib вакцина.

Нехаџим може да се употребува за бустер вакцинирање на лица кои претходно биле вакцинирани со друга хексавалентна вакцина или со петовалентната DTaP-IPV/Hib вакцина и моновалентна вакцина против хепатитис В.

Програм за вакцинирање на Светската Здравствена Организација (WHO-EPI; 6, 10, 14 недели):

По апликација на дозите од програмата за вакцинирање на Светската Здравствена Организација треба да се даде бустер доза:

- Минимум треба да се аплицира бустер доза од вакцина против полио,
- Кај децата што при раѓање не примиле вакцина против Хепатитис В, мора да се аплицира бустер доза од вакцина против Хепатитис В.
- за апликација на бустер дозата може да се употреби Нехаџим.

Друга педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба и нема достапни податоци за примена на Нехаџим кај деца на возраст под 6 недели.

Нема достапни податоци за примена на Нехаџим кај постари деца (видете дел 4.8 и 5.1).

Начин на администрација

Вакцината треба да се инјектира интрамускулно (IM).

Препорачани места за апликација се антеролатералната страна од бутината (средна третина) и делтоидниот мускул кај постари деца (препорачливо на возраст над 15 месеци).

За инструкции за употреба и ракување со вакцината видете во дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

Историја на анафилактична реакција по претходна апликација на Нехаџим.

Позната пречувствителност на активните супстанции, на било кој од ексципиенсите на вакцината наведени во дел 6.1, на некои од супстанциите кои може да се присутни во трагови (глутаралдехид, формалдехид, неомицин, стрептомицин и полимиксин В), на било која вакцина против пертусис или по претходна апликација на Нехаџим или други вакцини кои ги содржат истите компоненти или конститuentи.

Вакцинацијата со Нехаџим е контраиндицирана кај индивидуи со енцефалопатија со непозната етиологија, која се јавила во период од 7 денови по апликација на било која вакцина која содржи антигени на пертусис (целоклеточна или ацелуларна вакцина против пертусис).

Во ваков случај треба да се прекине вакцинирањето против пертусис и да се продолжи со вакцинирање против дифтерија, тетанус, хепатитис В, полиомиелитис и Hib. Лицата со неконтролирано невролошко нарушување или неконтролирана епилепсија не треба да примаат вакцина против пертусис се додека не им се утврди соодветен режим на терапија и не се стабилизира состојбата и само доколку користа од вакцинирањето јасно го надминува ризикот.



4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Следливост

За подобра следливост на медицинските производи со биолошко потекло, на производот кој се аплицира треба јасно да се назначат името и серискиот број.

Нехаџим не дава заштита од инфекции предизвикани од други патогени освен од *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertusis*, вирус на хепатитис В, полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип *b*. Може да се очекува вакцината да е ефикасна против хепатитис D бидејќи овој тип на хепатит (предизвикан од делта агенсот) се јавува само при присутна хепатитис В инфекција.

Нехаџим не дава заштита од хепатитис предизвикан од други агенси како вирус на хепатитис А, С и Е или хепатитис предизвикан од други хепатални патогени.

Заради долгото време на инкубација на хепатитис В, за време на имунизацијата може да е присутна инфекција со вирусот на хепатитис В. Во ваков случај вакцината може да нема соодветен заштитен ефект.

Нехаџим не штити од инфективни болести предизвикани од други типови на *Haemophilus influenzae* и не штити од менингитис предизвикан од други микроорганизми. Пред вакцинирање

Кај пациентите со умерена до тешка акутна фебрилна болест или инфекција вакцинирањето треба да се одложи. Вакцинирањето не треба да се одложи кај лицата со слаба инфекција и/или слабо покачена телесна температура.

Пред вакцинирањето треба да се земе детална анамнеза од пациентот (посебно да се обрне внимание на примените вакцини и пријавените несакани дејства при апликација на некоја вакцина во минатото). Кај пациентите со историја на сериозни или тешки реакции во првите 48 часа по апликацијата на вакцина со сличен состав треба внимателно да се размисли дали да се употреби Нехаџим.

Пред инјектирање на било кој биолошки агенс, лицето кое е одговорно за апликацијата треба да ги превземе сите мерки на претпазливост за да спречи појава на алергиски или било какви други реакции. Како и во случај со сите инјектибилни вакцини, пациентот треба се надгледува и треба да има достапна соодветна медицинска помош, заради ризикот од појава на анафилактична реакција по администрацијата на вакцината.

Доколку постои поврзаност на апликацијата на било која вакцина против пертусис со појавата на некое од следните несакани дејства, одлуката за давање на преостанатите дози од вакцината која содржи антигени на пертусис треба да се донесе по внимателна проценка:



- Температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$, која се јавила во период од 48 часа по апликацијата и за која нема утврден друг етиолошки агенс.
- Колапс или состојба слична на шок (хипотонична-хипореактивна епизода) во првите 48 часа од вакцинирањето.
- Перзистентно, неутешно плачење кое трае ≥ 3 часа во првите 48 часа од вакцинирањето.
- Конвулзии со или без треска кои се јавуваат во првите 3 дена од вакцинирањето.

Постојат околности (како на пример висока инциденца на појава на пертусис) кои ја оправдуваат примената на вакцината односно користа го надминува потенцијалниот ризик.

Историја на фебрилни конвулзии, фамилијарна анамнеза на конвулзии или Синдром на нагла смрт на новороденото (SIDS) не претставуваат контраиндикација за употреба на Нехахит. Лицата со историја на фебрилни конвулзии треба внимателно да се следат бидејќи овие несакани ефекти може да се јават и во период од 2-3 денови по вакцинирањето.

Доколку кај пациентот се јавил Guillain-Barré синдром или брахијален невритис, по апликација на вакцина која содржи тетанусен токсид во минатото, одлуката за употреба на било која вакцина која содржи тетанусен токсид треба да се донесе по внимателна проценка на потенцијалната корист во однос на можниот ризик од вакцината (како на пример дали е комплетирано примарното вакцинирање). Обично вакцинирањето е оправдано кај индивидуи со нецелосна примарна имунизација (на пример, аплицирани помалку од 3 дози од вакцината).

Имуногеното дејство на вакцината може да е намалено кај имунодефициентни пациенти или пациенти на имunosупресивна терапија. Кај овие пациенти се препорачува вакцинирањето да се одложи до подобрување на функцијата на имуниот систем. Кај пациентите со хронична имунодефициенција, како на пример HIV инфекција, се препорачува да се аплицира вакцината и покрај ризикот од лимитиран имун одговор на организмот.

Посебни групи на пациенти

Достапни се податоци за имуногеност на Нехахит за 105 предвремено родени бебиња. Овие податоци ја поддржуваат примената Нехахит кај прематуруси. Според очекувањата, кај предвремено родените бебиња е забележан послаб имун одговор кон некои од антигените во вакцината споредено со навремено родените, но и покрај тоа, достигнат е серопротективен титар (видете дел 5.1). Не се спроведени клинички студии за безбедност од употреба кај прематуруси (родени ≤ 37 -ма гестациска недела).

При апликација на примарната вакцина кај многу рано родени прематуруси (родени пред 28-ма гестациска недела) треба да се земе во предвид потенцијалниот ризик од појава на апнеа и потребата од мониторинг на функцијата на респираторниот систем во првите 48-72 часа. Ова посебно се однесува на прематуруси со историја на несозреаност на респираторниот систем. Бидејќи оваа група на пациенти имаат голема корист од вакцината, вакцинирањето не треба да се откажува или одложува. Не се изведени студии за испитување на имуниот одговор кон вакцината во корелација со генетскиот полиморфизам.

Кај лицата со хронична ренална инсуфициенција забележана е појава на нарушен одговор кон вирусот на хепатитис В и треба да се размисли за апликација на

дополнителни дози од вакцината против хепатитис В во согласност со концентрацијата на присутни антитела против површинскиот антиген на вирусот (анти- HBsAg).

Податоците за имуногеност на Нехаџит кај новородени кои биле изложени на HIV (инфицирани и неинфицирани) покажуваат дека вакцината има имуногено дејство кај потенцијално имунодефицитарната популација на новородени експонирани на HIV, без разлика каков бил нивниот HIV статус при раѓање (видете дел 5.1). Кај оваа популација не биле утврдени посебни ризици во однос на безбедноста од употреба.

Претпазливост при употреба

Не ја инјектирајте вакцината интраваскуларно, интрадермално или субкутано.

Како и со останатите инјектибилни вакцини, вакцината треба внимателно да се аплицира кај пациенти со тромбоцитопенија или некое нарушување на крварењето бидејќи кај овие пациенти при интрамускулната апликација на вакцината може да дојде до крварење.

По секоја вакцинација па дури и пред апликација на вакцината, може да се јави синкопа, како психолошка реакција на иглата и процесот на инјектирање. Треба да се воспостават процедури за да се спречи паѓање и повреда и да се управува со синкопа.

Интерференција со резултатите од лабораториските анализи

Капсуларниот полисахариден антиген на *Haemophilus influenzae* тип b се излучува во урината и во првите 1-2 недели по вакцинирањето може да е причина за позитивен резултат на тестот со урина. За дијагноза на инфекција со *Haemophilus influenzae* тип b во текот на овој период треба да се употребуваат други тестови.

Нехаџит содржи фенилаланин, калиум и натриум

Нехаџит содржи 85 микрограми фенилаланин во една доза од 0.5 mL. Фенилаланин може да има штетен ефект кај лицата со фенилкетонурија (PKU), ретко генетско нарушување при кое доаѓа до акумулација на фенилаланин во организмот, бидејќи не може соодветно да се елиминира.

Нехаџит содржи помалку од 1 mmol калиум (39 mg) и помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза што се смета за незначителна количина на калиум и натриум, односно медицинскиот производ е "potassium-free" и "sodium-free".

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Податоците од испитувањата покажуваат дека Нехаџит може да се аплицира истовремено со коњугирана пневмококна полисахаридна вакцина, со MRP вакцина (морбили, рубеола, паротитис), вакцини кои содржат варичела, вакцини против рота вирус, коњугирана менингококна С вакцина или коњугирана менингококна вакцина од група А, С, W-135 и Y, бидејќи не е утврдена клинички сигнификантна промена во имуниот одговор кон било кој од антигените.

Во случај на истовремена употреба на различни вакцини имунизацијата треба да се изведе со користење на различни места на инјектирање.

Нехаџит не смее да се меша со други вакцини или други лекови наменети за парентерална апликација.

Освен во случај на имunosупресивна терапија не се пријавени клинички сигнификантни интеракции при истовремена употреба на вакцината и други лекови или биолошки продукти (видете дел 4.4).

За интерференција со резултатите од лабораториските анализи видете дел 4.4.



4.6 Употреба за време на бременост и доење

Не е применливо. Оваа вакцина не е наменета за употреба кај жени во репродуктивна возраст.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не е применливо.

4.8 Несакани дејства

а- Збирен приказ на безбедносниот профил

Најчести пријавени несакани ефекти кај лицата кои примиле Нехаџим за време на клиничките студии биле: болка на местото на инјектирање, иритабилност, плачење и еритем на местото на инјектирање.

Забележана е повисока поттикната реактогеност после првата доза во споредба со следните дози.

Не се изведени клинички студии за испитување на безбедноста од употреба на Нехаџим кај деца на возраст над 24 месеци.

б-Табеларен приказ на несаканите дејства

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е прикажана на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци).

Табела 1: Несакани дејства пријавени за време на клиничките студии и за време на комерцијалната употреба

Класи на органи и системи	Фреквенција	Несакани дејства
Нарушувања на имуниот систем	Повремено	Хиперсензитивни реакции
	Ретко	Анафилактични реакции *
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу често	Анорексија (намален апетит)
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	Плачење, сомнолентност (поспаност)
	Често	Абнормално пролонгирано плачење
	Ретко	Конвулзии со или без треска*
	Многу ретко	Хипотонични реакции или хипотонични-хипореактивни епизоди (ННЕ)
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често	Повраќање
	Често	Дијареа
Нарушувања на кожата и	Ретко	Исип

ПОТКОЖНОТО ТКИВО		
Општи нарушувања и нарушувања на местото на инјектирање	Многу често	Болка на местото на инјектирање, Еритем на местото на инјектирање, Оток на местото на инјектирање, Иритабилност Пирексија (телесна температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Често	Индурација на местото на инјектирање
	Повремено	Нодули на местото на инјектирање Пирексија (телесна температура $\geq 39.6^{\circ}\text{C}$)
	Ретко	Екстензивен оток на екстремитетите [†]

* спонтани пријави на несакани ефекти

[†] видете дел с

с- Опис на селектираните несакани дејства

Појава на екстензивен оток на екстремитетите: кај децата биле пријавени опсежни реакции на местото на инјектирање (>50 mm) вклучително екстензивен оток на екстремитетите кој се ширел под местото на инјектирање зафаќајќи го едниот или двата зглоба.

Овие реакции се јавуваат во период од 24-72 часа по вакцинирањето и може да се асоцирани со појава на еритем, топлина, зголемена осетливост или болка на местото на апликација и спонтано се повлекуваат во текот на 3-5 дена. Ризикот од појава на овие несакани ефекти зависи од бројот на претходно примени дози на ацелуларна вакцина против пертусис и се зголемува по апликација на 4-тата доза.

d- Потенцијални несакани ефекти (несакани ефекти кои не се директно поврзани со употребата на Нехахит, но се пријавени по употреба на други вакцини кои содржеле една или повеќе супстанции од оние кои се составен дел од Нехахит).

Нарушувања на нервиот систем

- Брахијален невритис и Guillain-Barré синдром (пријавени по апликација на вакцина кој содржи тетанусен токсид),
- Периферна невропатија (полирадикулоневритис, фацијална парализа), оптички невритис, демиелинизација на централниот нервен систем (мултипла склероза)- пријавени по употреба на вакцина која содржи антиген на хепатитис В,
- Енцефалопатија/енцефалитис.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Регистрирана е појава на апнеа кај прематуруси (родени пред 28-мата гестациска недела)(видете дел 4.4).

Општи нарушувања и нарушувања на местото на инјектирање

Појава на едематозна реакција која го зафаќа едниот или двата долни екстремитети по употреба на вакцини против *Haemophilus influenzae* тип b. Ако се појави, оваа реакција обично се јавува по апликација на примарната вакцина и тоа во првите неколку часа по вакцинирањето и може да е придружена со следните симптоми: цијаноза, црвенило, транзитрна пурпура и интензивно плачење. Сите овие несакани ефекти се повлекуваат во период од 24 часа.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на односот ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не се пријавени случаи на предозирање со вакцината.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: вакцини, комбинирани бактериски и вирусни вакцини
АТС код: J07CA09

Не се изведени клинички студии за испитување на имуногеноста на Нехаџим кај деца на возраст над 24 месеци.

Резултатите добиени за секоја од компонентите се сумирани во табелата подолу:

Табела 1: Стапка на серопротекција/сероконверзија* еден месец по примарна вакцинација на две или три дози од примарното вакцинирање со Нехаџим

Титар на антитела	Две дози		Три дози	
	3-5 месеци	6-10-14 недели	2-3-4 месеци	2-4-6 месеци
	N=249**	N=123 до 220†	N=322††	N=934 до 1270‡
	%	%	%	%
Анти-дифтерија (≥ 0.01 IU/mL)	99.6	97.6	99.7	97.1
Анти-тетанус (≥ 0.01 IU/mL)	100.0	100.0	100.0	100.0
Анти-РТ (Сероконверзија ††) (Одговор кон вакцината §)	93.4 98.4	93.6 100.0	88.3 99.4	96.0 99.7
Анти-ФНА (Сероконверзија ††) (Одговор кон вакцината §)	92.5 99.6	93.7 100.0	90.6 99.7	97.0 99.9

Анти-НВs (≥ 10 mIU/mL)	Вакцинирани против хепатитис В при раѓање	/	99.0	/	99.7
	Без применета хепатитис В вакцина при раѓање	97.2	95.7	96.8	98.8
Анти-Полио Тип 1 (≥ 8 (1/разредување))		90.8	100.0	99.4	99.9
АнтиПолио Тип 2 (≥ 8 (1/ разредување))		95.0	98.5	100.0	100.0
АнтиПолио Тип 3 (≥ 8 (1/ разредување))		96.7	100.0	99.7	99.9
Анти-PRP (≥ 0.15 μ g/mL)		71.5	95.4	96.2	98.0

* Општо прифатени замени (РТ, ФНА) или соодветствува на заштитен титар (други компоненти)

N = број на испитаници (по протокол)

** 3, 5 месец без вакцина против хепатитис В при раѓање (Финска, Шведска)

† 6-та, 10-та, 14-та недела со или без вакцина против хепатитис В при раѓање (Јужно Африканска Република);

†† 2, 3, 4 месец без вакцина против хепатитис В при раѓање (Финска);

‡ 2, 4, 6 месец без вакцина против хепатитис В при раѓање (Аргентина, Мексико, Перу); со вакцина против хепатитис В при раѓање (Костарика и Колумбија).

‡‡ Сероконверзија: минимум 4-кратно зголемување на титарот споредено со нивото пред вакцинирање (пред доза 1).

§ Одговор кон вакцината: ако концентрацијата на антитела пред вакцинирање била <8 EU/mL, по вакцинирање концентрацијата на антитела треба да е ≥ 8 EU/mL. По вакцинирање титарот на антитела треба да е повисок во однос на нивото пред имунизација

Табела 2: Стапка на серопротекција/сероконверзија* еден месец по апликација на бустер вакцина со Нехаџим

Титар на антитела	Бустер доза на 11-12 месечна возраст по апликација на две дози од примарна вакцина		Бустер вакцинирање во текот на втората година од животот по апликација на трите дози од примарната вакцина	
	3-5 месеци	6-10-14 недели	2-3-4 месеци	2-4-6 месеци
	N=249**	N=204†	N=178††	N††=177 до 396‡
	%	%	%	%
Анти-дифтерија (≥ 0.1 IU/mL)	100.0	100.0	100.0	97.2
Анти-тетанус (≥ 0.1 IU/mL)	100.0	100.0	100.0	100.0
Анти-РТ (Сероконверзија ‡‡) (Одговор кон вакцината §)	94.3 98.0	94.4 100.0	86.0 98.8	96.2 100.0
Анти-ФНА (Сероконверзија ‡‡)				

(Одговор кон вакцината §)		97.6 100.0	99.4 100.0	94.3 100.0	98.4 100.0
Анти-HBs (≥ 10 mIU/mL)	Вакцинирани против хепатитис В при раѓање	/	100.0	/	99.7
	Без применета хепатитис В вакцина при раѓање	96.4	98.5	98.9	99.4
Анти-Полио Тип 1 (≥ 8 (1/разредување))		100.0	100.0	98.9	100.0
Анти-Полио Тип 2 (≥ 8 (1/разредување))		100.0	100.0	100.0	100.0
Анти-Полио Тип 3 (≥ 8 (1/разредување))		99.6	100.0	100.0	100.0
Анти-PRP (≥ 1.0 µg/mL)		93.5	98.5	98.9	98.3

* Општо прифатени замени (РТ, FHA) или соодветствува на заштитен титар (други компоненти)

N = број на испитаници (по протокол)

** 3, 5 месец без вакцина против хепатитис В при раѓање (Финска, Шведска)

† 6-та, 10-та, 14-та недела со или без вакцина против хепатитис В при раѓање (Јужно Африканска Република);

†† 2, 3, 4 месец без вакцина против хепатитис В при раѓање (Финска);

‡ 2, 4, 6 месец без вакцина против хепатитис В при раѓање (Мексико); со вакцина против хепатитис В при раѓање (Костарика и Колумбија).

‡‡ Сероконверзија: минимум 4-кратно зголемување на титарот споредено со нивото пред вакцинирање (пред доза 1).

§ Одговор кон вакцината: ако концентрацијата на антитела пред вакцинирање (пред доза 1) била <8 EU/mL, по вакцинирање концентрацијата на антитела треба да е ≥8 EU/mL. По вакцинирање титарот на антитела треба да е повисок во однос на нивото пред имунизација (пред доза 1)

Имуниот одговор кон Hib и антигените на пертусис после апликација на две дози на возраст од 2 и 4 месеци

Имуниот одговор кон Hib (PRP) и антигените на пертусис (РТ и FHA) бил проценет по апликација на две дози во подгрупа на испитаници кои примале Hexaxim (N=148) на возраст од 2, 4, 6 месеци. Еден месец по апликација на двете дози (аплицирани на возраст од 2 и 4 месеци) имуниот одговор кон PRP, РТ и FHA антигените бил сличен со имуниот одговор забележан еден месец по апликација на 2-дозниот режим на вакцинација на возраст од 3 и 5 месеци: анти-PRP титар ≥ 0.15 µg/mL бил забележан кај 73.0% од испитаниците, анти-РТ титар кај 97.9% и анти-FHA титар кај 98.6% од испитаниците.

Траење на имуниот одговор

Студии кои покажале долгорочно траење на антителата индуцирани од вакцината по различна примарна вакцинација кај бебиња/деца и по вакцинација со вакцина против хепатитис В аплицирана при раѓање или не покажале одржувачки нивоа над препознатливите протективни нивоа или титарот на антитела кон антигените на вакцината (видете во табела 3).

Табела 3: Степен на серопротекција^a при возраст од 4.5 години по вакцинација со Hexaxim

Титар на антитела	Примарна вакцинација на 6-10-14 недели и бустер на 15-	Примарна вакцинација на 2-4-6 месеци и бустер на 12-24
-------------------	--	--



	18 месеци		месеци
	Без хепатитис В вакцина дадена на раѓање	Со хепатитис В вакцина дадена на раѓање	Со хепатитис В дадена на раѓање
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Анти-дифтерија (≥ 0.01 IU/mL) (≥ 0.1 IU/mL)	98.2 75.3	97 64.4	100 57.2
Анти-тетанус (≥ 0.01 IU/mL) (≥ 0.1 IU/mL)	100 89.5	100 82.8	100 80.8
Анти-РТ ^e (≥ 8 EU/mL)	42.5	23.7	22.2
Анти-FHA ^e (≥ 8 EU/mL)	93.8	89.0	85.6
Анти-HBs (≥ 10 mIU/mL)	73.3	96.1	92.3
Анти-Полио Тип 1 (≥ 8 (1/разредување))	NA ^d	NA ^d	99.5
Анти-Полио Тип 2 (≥ 8 (1/ разредување))	NA ^d	NA ^d	100
Анти-Полио Тип 3 (≥ 8 (1/ разредување))	NA ^d	NA ^d	100
Анти-PRP (≥ 0.15 μ g/mL)	98.8	100	100

N= Број на анализирани индивидуи (по протокол)

a: Општо прифатени сурогати (РТ, FHA) или други компоненти за заштита (други компоненти)

b: 6, 10, 14 недели со или без вакцинација со вакцина против хепатитис В при раѓање (Република Јужна Африка)

c: 2, 4, 6 месеци со вакцинација со вакцина против хепатитис В при раѓање (Колумбија)

d: Поради OPV Националните денови на имунизација во земјата, резултатите од полио не се анализирани

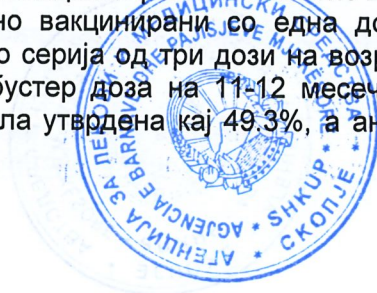
e: 8 EU/mL одговара на 4 LLOQ (Lower Limit of Quantification in enzyme-linked immunosorbent assay ELISA).

Вредноста на LLOQ за анти-FHA е 2 EU/mL

Траењето на имунитетот кон компонентата во состав на вакцината против хепатитис В било испитано кај новородени вакцинирани според два различни распореди.

Кај 53.8% од новородените без примена вакцина против хепатитис В при раѓање кои примарно биле вакцинирани со две дози на возраст од 3 и 5 месеци проследено со бустер доза на возраст од 11-12 месеци, на шест годишна возраст била регистрирана серопротекција (anti-HBsAg ≥ 10 mIU/mL), а 96.7% имале анамнестички одговор по предизвик со доза од стандардна моновакцина против хепатитис В.

Кај новородените кои биле примарно вакцинирани со една доза од вакцина против хепатитис В при раѓање проследно со серија од три дози на возраст од 2, 4 и 6 месеци без апликација на последователна бустер доза на 11-12 месечна возраст, серолошка заштита (anti-HBsAg ≥ 10 mIU/mL) била утврдена кај 49.3%, а анамнестички одговор по



предизвик со доза од стандардна моновакцина против хепатитис В бил регистриран кај 92.8%.

Овие податоци укажуваат на долготрајна имунолошка меморија индуцирана кај новородени примарно вакцинирани со Нехахџим.

Имунолошки одговори на Нехахџим кај недоносени новороденчиња

Имунолошките реакции на антигените во составот на Нехахџим кај предвремено родени (105) (родени по гестациски период од 28 до 36 недели), вклучувајќи 90 доенчиња родени од жени вакцинирани со Тдар вакцина за време на бременоста и 15 родени од жени кои не биле вакцинирани за време на бременоста, биле оценети по примарната вакцинација од 3 дози на возраст од 2, 3 и 4 месеци и бустер доза на возраст од 13 месеци.

Еден месец по примарната вакцинација, сите субјекти имале серопротективен титар против дифтерија ($\geq 0,01$ IU/mL), тетанус ($\geq 0,01$ IU/mL) и полио вирус тип 1, 2 и 3 (≥ 8 (1 / дилуција)); 89,8% од испитаниците имале серопротективен титар против хепатитис В (≥ 10 IU/ml) и 79,4% имале серолошка заштита од инвазивна болест предизвикана од Hib ($\geq 0,15$ μ g/mL).

Еден месец по апликација на бустер дозата, сите испитаници имале серопротективен титар против дифтерија ($\geq 0,1$ IU/mL), тетанус ($\geq 0,1$ IU /mL) и полио вирус тип 1, 2 и 3 (≥ 8 (1/дилуција)); 94,6% од испитаниците имале серопротективен титар против хепатитис В (≥ 10 IU /mL) и 90,6% имале заштитен титар од инвазивна болест предизвикана од Hib (≥ 1 μ g/mL).

Во однос на пертусис, еден месец по примарната вакцинација кај 98,7% и 100% од испитаниците биле детектирани антители ≥ 8 EU/mL против РТ и ФНА антигените, соодветно. Еден месец по апликација на бустер дозата 98,8% од испитаниците развиле анти-РТ и анти-ФНА антители ≥ 8 EU/mL. Концентрацијата на антители против пертусис се зголемила за 13 пати по примарната вакцинација и за 6- до 14 пати по апликација на бустер дозата.

Имунолошки одговори на Нехахџим кај новородени од жени вакцинирани со Тдар за време на бременоста

Имунолошките реакции на антигените во состав на Нехахџим кај во термин родени (109) и предвремено родени (90) од жени вакцинирани со Тдар за време на бременоста (помеѓу 24-та и 36-та гестациска недела) биле оценети по примарната вакцинација од 3 дози на возраст од 2, 3 и 4 месеци и бустер доза на возраст од 13 месеци (недоносени новородени) и 15 месеци (родени во термин).

Еден месец по примарната вакцинација, сите субјекти имале серопротективен титар против дифтерија ($0,01 \geq$ IU/mL), тетанус ($\geq 0,01$ IU/mL) и полио вирус тип 1 и 3 (≥ 8 (1 / дилуција)); 97,3% имале серопротективен титар против полиовирус тип 2 (≥ 8 (1 / разредување)); 94,6% од испитаниците имале серопротективен титар против хепатитис В (≥ 10 IU/mL) и 88,0% имале серолошка заштита од инвазивна болест предизвикана од Hib ($\geq 0,15$ μ g /mL).

Еден месец по апликација на бустер дозата, сите испитаници имале серопротективен титар против дифтерија ($\geq 0,1$ IU/mL), тетанус ($\geq 0,1$ IU/mL) и полио вирус тип 1, 2 и 3 (≥ 8 (1/дилуција)); 93,9% од испитаниците имале серопротективен титар против хепатитис В (≥ 10 IU/mL) и 94,0% имале заштитен титар од инвазивна болест предизвикана од Hib (≥ 1 μ g/mL).

Во однос на пертусис, еден месец по примарната вакцинација кај 99,4% и 100% од испитаниците биле детектирани антители ≥ 8 EU/mL против РТ и ФНА антигените, соодветно. Еден месец по апликација на бустер дозата 99,4% од испитаниците развиле анти-РТ и анти-ФНА антители ≥ 8 EU/mL. Концентрацијата на антители против пертусис



се зголемила за 5-9 пати по примарната вакцинација и за 8-19 пати по апликација на бустер дозата.

Имунолошки одговор кон Нехаџим кај новородени изложени на HIV

Имуниот одговор кон антигентите во состав на Нехаџим бил проценет кај 51 новородени кои биле изложени на HIV (9 инфицирани и 42 неинфицирани) по примарна вакцинација со три дози на возраст од 6, 10 и 14 недели и една бустер доза на возраст од 15-18 месеци. Еден месец по примарната вакцинација, сите новородени имале серопротективен титар против дифтерија ($\geq 0,01$ IU/mL), тетанус ($\geq 0,01$ IU/mL), полио вирус тип 1, 2 и 3 (≥ 8 (1/дилуција)) и против хепатитис В (≥ 10 IU/mL) и над 97.6% имале заштитен титар од инвазивна болест предизвикана од Hib (≥ 0.15 μ g/mL).

Еден месец по апликација на бустер дозата, сите испитаници имале серопротективен титар против дифтерија ($\geq 0,1$ IU/mL), тетанус ($\geq 0,1$ IU/mL), полио вирус тип 1, 2 и 3 (≥ 8 (1/дилуција)), хепатитис В (≥ 10 IU/mL) и над 96.6% имале заштитен титар од инвазивна болест предизвикана од Hib (≥ 1 μ g/mL).

Во однос на пертусис, еден месец по примарната вакцинација кај 100% од испитаниците бил детектиран титар на антитела ≥ 8 EU/mL и против PT и против FHA антигенот. Еден месец по апликација на бустер дозата 100% од испитаниците развиле анти-PT и анти-FHA антитела ≥ 8 EU/mL против PT и FHA антигените. Стапката на сероконверзија дефинирана како минимум 4-кратен пораст на титарот споредено со пред-вакцинациското ниво (пред првата доза) за анти-PT и анти-FHA била 100% кај HIV-изложената и инфицираната група и 96.6% за анти-PT односно 89.7% за анти-FHA во HIV-изложената, но неинфицираната група.

Ефикасност и ефективност при заштита против пертусис

Во рандомизирана, двојно слепа студија беше докажана ефикасноста на ацелуларните антигени (aP) на пертусис содржани во вакцината Нехаџим против најтешката форма на пертусис со типична клиничка слика (≥ 21 ден пароксизмална кашлица) дефинирано според СЗО со употреба на 3-дозна примарна серија од DTaP вакцина кај новороденчиња во високо ендемска држава (Сенегал). Во оваа студија беше утврдена потребата од апликација на бустер доза.

Долготрајната ефикасност на ацелуларните антигени (aP) на пертусис содржани во Нехаџим во однос на намалување на инциденцата на пертусис и контрола на појава на болеста кај педијатриската популација беше прикажана за време на 10 годишниот национален период на следење во Шведска по апликација на пентавалентната DTaP-IPV/Hib вакцина (режим на вакцинирање 3, 5, 12 месеци). Резултатите од долготрајното следење покажаа драматична редуција на инциденцата на пертусис по апликација на втората доза независно од тоа која вакцина била употребена.

Ефективност при заштита од инвазивни болести предизвикани од Hib

Во екстензивна (период на следење од >5 год) студија за следење изведена во Германија по пуштање на Нехаџим во промет беше прикажана ефикасноста на вакцината во превенција на инвазивна Hib болест по примена на комбинирани DTaP и Hib вакцини (пентавалентна и хексавалентна, вклучително вакцини кои го содржат Hib антигенот од Нехаџим). Ефикасноста од вакцинирањето беше 96.7% за целата примарна серија и 98.5% за бустер дозата (независно од примарната вакцина).

5.2 Фармакокинетски својства

Не се изведени фармакокинетски студии.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци од конвенционалните студии за токсичност при повеќекратно дозирање и студиите за локална подносливост не укажуваат на посебни штетни ефекти од примена на вакцината кај луѓе.

Биле забележани хронични хистолошки инфламаторни промени на местото на апликација кои се очекува постепено бавно да се повлечат.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

- Динатриум хидроген фосфат,
- Калиум дихидроген фосфат,
- Трометамол,
- Сахароза,
- Есенцијални аминокиселини вклучително L-фенилаланин
- Натриум хидроксид, оцетна киселина или хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)
- Вода за инјекции.

За адсорбентот, видете во дел 2.

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, оваа вакцина не смее да се меша со други вакцини или медицински производи.

6.3 Рок на траење

4 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (на температура од 2-8°C). Да не се замрзнува.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

Податоците за стабилност укажуваат дека компонентите на вакцината се стабилни при температура до 25°C во тек на 72 часа. На крај од овој период, Нехаџим треба да се употреби или да се исфрли. Овие податоци служат како водич на здравствените работници само во случај на температурни варирања.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Нехаџим во претходно наполнет шприц

0.5 ml суспензија во претходно наполнет шприц (стакло тип I), опремен со стопер (халобутил) и капаче (халобутил), со две одвоени игли.

Пакување со 1 претходно наполнет шприц.

Нехаџим во вијала

0.5 ml суспензија во вијала (стакло тип I) со стопер (халобутил).

Пакување со 10 вијали.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување



Нехаким во претходно наполнет шприц

Пред апликација претходно наполнетиот шприц треба да се протресе за да се добие хомогена, беличеста заматена суспензија.

Пред употреба суспензијата треба визуелно да се испита. Доколку во суспензијата има присутни туѓи честички и/или промени во физичкиот изглед, исфрлете го претходно наполнетиот шприц.

Кај шприцевите без прицврстена игла, иглата треба добро да се прицврсти на врвот од шприцот со ротирање за 90°.

Неупотребениот производ или отпаден материјал треба да се исфрли во согласност со локалните прописи.

Нехаким во вијала

Пред апликација вијалата треба да се протресе за да се добие хомогена, беличеста заматена суспензија.

Пред употреба суспензијата треба визуелно да се испита. Доколку во суспензијата има присутни туѓи честички и/или промени во физичкиот изглед, исфрлете ја вијалата.

Со помош на шприц за инјектирање се извлекува доза од 0.5 mL.

Неупотребениот производ или отпаден материјал треба да се уништи во согласност со важечките локални законски прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АМИКУС ФАРМА дооел, бул. Партизански Одреди бр.62, лам.Ц, мез.3, влез 1, 1000, Скопје Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

- Нехаким (diphtheria-haemophilus influenzae type b-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B) суспензија за инјектирање; 1 претходно наполнет шприц x 0.5 ml + 2 игли/кутија – 11-10897/2 од 21.12.2021 година.
- Нехаким (diphtheria-haemophilus influenzae type b-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B) суспензија за инјектирање; 10 вијали x 0.5/кутија – 11-10898/2 од 21.12.2021 година.

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2024 година

