

Збирен извештај за особините на лекот Infanrix Hexa/Инфанрикс Хекса

1. Име на лекот

Infanrix hexa, прашок и суспензија за суспензија за инјектирање.
Конјугирана вакцина (адсорбирана) против дифтерија (D), тетанус (T), пертусис (ацелуларна компонента) (Pa), хепатитис Б (rDNA) (HBV), полиомиелитис (неактивиран) (IPV) и Haemophilus influenza тип б (Hib).

2. Квалитативен и квантитативен состав

По реконституција, 1 доза (0,5 ml) содржи :

Diphtheria toxoid¹ не помалку од 30 IU

Tetanus toxoid¹ не помалку од 40 IU

Bordetella pertussis антигени

Pertussis toxoid (PT)¹ 25 микрограми

Filamentous Haemagglutinin (FHA)¹ 25 микрограми

Pertactin (PRN)¹ 8 микрограми

Hepatitis B површински антиген (HBs)^{2,3} 10 микрограми

Poliovirus (неактивиран) (IPV)

тип 1 (Mahoney coj)⁴ 40 D-антигенски единици

тип 2 (MEF-1 coj)⁴ 8 D- антигенски единици

тип 3 (Saukett coj)⁴ 32 D- антигенски единици

Haemophilus influenzae тип b полисахарид
(polyribosylribitol phosphate)³ 10 микрограми

конјугиран на тетанус токсид како носечки протеин приближно 25 микрограми

¹адсорбиран на алуминиум хидроксид, хидратиран (Al(OH)₃) 0.5 милиграми Al³⁺

²продуциран во клетки на квасец (*Saccharomyces cerevisiae*) со рекомбинантна ДНК технологија

³адсорбирана на алуминиум фосфат (AlPO₄) 0.32 милиграми Al³⁺

⁴пренесени во VERO клетки

Вакцината може да содржи траги од формалдехид, неомицин и полимиксин, кои се користат за време на процесот на производство (видете дел 4.3).

За целосна листа на ексипиенси, видете дел 6.1.



3. Фармацевтска форма

Прашок и суспензија за суспензија за инјектирање.

Компонентите на дифтерија, тетанус, ацелуларен пертусис, хепатитис Б, неактивиран полиомиелитис (DTPa-HBV-IPV) се заматена бела суспензија.

Ллиофилизираната *Haemophilus influenzae* тип б (Hib) компонента е бел прашок.

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Infanrix hexa е индицирана за примарна вакцинација и ревакцинација (бустер доза) на деца против дифтерија, тетанус, пертусис, хепатитис Б, полиомиелитис и заболување предизвикано од *Haemophilus influenzae* тип б.

Употребата на Infanrix hexa треба да биде во согласност со официјалните препораки.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Распоредот за примарна вакцинација се состои од две или три дози (од 0,5 ml), кои треба да се администрираат во согласност со официјалните препораки (за распореди евалуирани при клинички тестирања, погледнете ја табелата подолу, како и делот 5.1).

Ревакцинациите или бустер дозите треба да се даваат во согласност со официјалните препораки но, како минимум, треба да се аплицира доза на Hib конјугирана вакцина.

Infanrix hexa може да се земе во предвид како бустер (ревакцина) доколку антигенскиот состав е во согласност со официјалните препораки.

Примарна вакцинација	Ревакцинација (бустер вакцинација)	Општи препораки
Навремено родени деца		
3-доза	Потребна е ревакцинација (бустер вакцинација)	• помеѓу примарните дози потребен е интервал од најмалку 1 месец. • Ревакцинација (бустер дозата) треба да се даде најмалку 6 месеци по последната примена примарна доза. Препораката е тоа да биде пред 18-месечна возраст.



2-доза	Потребна е ревакцинација (бустер вакцинација)	• помеѓу примарните дози потребен е интервал од најмалку 2 месеца. • Ревакцинација (бустер дозата) треба да се даде најмалку 6 месеци по последната примена примарна доза. Препораката е тоа да биде помеѓу 11 и 13-месечна возраст.
Предвремено родени деца, најмалку по 24 гестациска недела		
3-доза	Потребна е ревакцинација (бустер вакцинација)	• помеѓу примарните дози потребен е интервал од најмалку 1 месец. • Ревакцинација (бустер дозата) треба да се даде најмалку 6 месеци по последната примена примарна доза. Препораката е тоа да биде пред 18-месечна возраст.

Распоредот според Проширената програма за имунизација (на возраст од 6, 10, 14 недели) може да се следи само доколку при самото раѓање е дадена доза од вакцината против Хепатитис Б.

Доколку при самото раѓање е дадена доза од вакцината против хепатитис Б, во тој случај Infanrix hexa може да се користи како замена за дополнителна доза од вакцината против хепатитис Б, на возраст од 6 недели. Доколку е потребно втората доза од вакцината против хепатитис Б да се даде пред оваа возраст, треба да се употреби моновалентната вакцина против хепатитис Б.

Треба да се почитуваат локално воспоставените имунопрофилактички мерки против хепатитис Б.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Infanrix hexa кај деца над 36 месечна возраст не била испитувана. Не постојат расположливи податоци.

Начин на администрација

Infanrix hexa е наменета за длабока интрамускулна апликација, подобро на различни страни за последователни инјекции.

За инструкции околу реконституција на лекот пред администрација, видете го дел 6.6.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензибилност на активната супстанца или на било кој од ексипиенсите наброени во дел 6.1, или на формалдехид, неомицин и полимиксин.

Хиперсензибилност по претходна администрација на дифтерија, тетанус, пертусис, хепатитис Б, полио или Hib вакцини.

Infanrix hexa е контраиндицирана доколку детето има енцефалопатија со непозната етиологија, која се појавила во тек на 7 дена по претходна вакцинација,



од вакцина која содржи пертусис. Во вакви околности вакцинација од пертусис треба да се прекине и вакцинацијата треба да се продолжи со дифтерија-тетанус, хепатитис Б, полио и Hib вакцини.

Како и со останатите вакцини, администрацијата на Infanrix hexa треба да се одложи кај лица кои страдаат од акутни тешки фебрилни заболувања. Присуството на минорни инфекции не е контраиндикација.

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања:

На вакцинацијата треба да и претходи преглед на медицинската историја (посебно преглед на претходните вакцинации и можни појави на несакани реакции) и клинички преглед.

Како што е случај со сите вакцини, можно е да не се развие одбранбен имунолошки одговор кај сите вакцинирани лица (видете дел 5.1).

Infanrix hexa не спречува заболувања предизвикани од други патогени освен од *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, *hepatitis B* вирус, полиовирус или *Haemophilus influenzae* тип б. Сепак, може да се очекува дека со имунизација би се спречила појавата на хепатитис Д, со оглед на тоа што во отсуство на инфекција со хепатитис Б вирусот, не доаѓа до појава на хепатитис Д (предизвикан од делта агенс).

Доколку се знае дека се појавиле било кои од следниве несакани реакции во временски период кој е поврзан со вакцинацијата од пертусис, одлуката да се даде понатамошна доза на вакцина која содржи пертусис треба внимателно да се разгледа:

- Температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$ во тек на 48 часа, од вакцинацијата која не е поврзана со друга препознатлива причина.
- Колапс или состојба слична на шок (хипотонична- хипореактивна епизода) во тек на 48 часа по вакцинација.
- Постојано, неутешно плачење кое трае $\geq$ од 3 часа, кое се појавува во тек на 48 часа од вакцинацијата.
- Конвулзии со или без покачена температура кои се појавуваат во тек на 3 дена од вакцинацијата.

Постојат состојби, како висока инциденца на пертусис, кога потенцијалната корист го надминува можниот ризик.

Како и со сите вакцини кои се аплицираат по пат на инјектирање, треба секогаш брзо да бидат на располагање соодветен медицински третман и надзор во случај на ретка анафилактичка реакција која следува по администрација на вакцината.

За било која вакцинација, односот ризик-корист од имунизација со Infanrix hexa или одложувањето на вакцинацијата треба внимателно да се процени кај новороденчиња и деца кои страдаат од нов напад или прогресија на тешко невролошко пореметување.



Infanrix hexa треба да администрира внимателно кај лица со тромбоцитопенија или со пореметување во крварењето, затоа што може да се појави крварење по интрамускулната администрација кај овие лица.

Ваксината не смее да се администрира интраваскуларно или интрадермално.

Историја на фебрилна конвулзија, фамилијарна историја на конвулзии или синдром на ненадејна смрт кај дете (SIDS) не претставуваат контраиндикација за користењето на Infanrix hexa. Вакцинираните кои имаат историја на фебрилна конвулзија треба внимателно да се следат, затоа што вакви несакани реакции може да се појават 2 до 3 дена по вакцинацијата.

Лекарите треба да знаат дека стапката на фебрилна реакција е повисока кога Infanrix hexa се ко-администрира со пневмококна конјугирана вакцина (PCV7, PCV10, PCV13) или со вакцина против морбили-заушки-рубела-варичела (MMRV), во споредба со фебрилните реакции кои се појавуваат по администрација само на Infanrix hexa. Овие реакции најчесто биле умерени (температура еднаква или помала од 39°C) и транзиторни (видете дел 4.5 и 4.8). Со конкоминантна администрација на Infanrix hexa и Prevenar13, забележана е зголемена стапка на пријавени конвулзии (со или без треска), како и хипотонично-хипореспонзивни епизоди (HNE) (видете дел 4.8).

Давањето на антипиретици во профилатичка цел пред или непосредно по администрацијата на ваксината може да ја намали инциденцата и интензитетот на пост-вакциналните фебрилни реакции. Клиничките податоци генерирани со парацетамол и ибупрофен укажуваат дека профилатичкото користење на парацетамол може да ја намали стапката на покачена телесна температура, додека профилатичкото давање на ибупрофен покажало лимитирани ефекти во редуцирањето на покачената телесна температура.

Профилатичкото користење на антипиретици се препорачува кај деца со конвулзивни пореметувања или со претходна историја на фебрилни конвулзии.

Треба да се иницира антипиретичен третман, во согласност со локалните упатства.

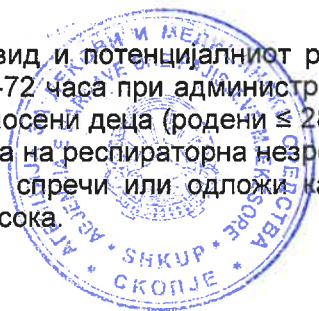
Посебна популација

HIV инфекција не се смета за контраиндикација. Очекуваниот имунолошки одговор може да не се појави по вакцинација на имunosупресивни пациенти.

Податоците добиени од клиничките истражувања укажуваат на тоа дека Infanrix hexa може да се дава на предвремено родени деца. Сепак, како и што е очекувано кај оваа популација, за некои антигени забележан е понизок имунолошки одговор (видете дел 4.8 и дел 5.1).

Треба да се земе во предвид и потенцијалниот ризик од апнеа и потребата од респираторен надзор од 48-72 часа при администрирање на сериите за примарна имунизација кај многу недоносени деца (родени ≤ 28 гестациска недела) и посебно кај тие со претходна историја на респираторна незрелост.

Вакцинацијата не треба да спречи или одложи кај оваа група на деца бидејќи користа од вакцинација е висока.



Интерференција со лабораториски тестирања

Може да се забележи позитивен уринарен тест во тек на 1-2 недели по вакцинирањето, бидејќи во урината се излачува Hib капсуларен полисахариден антиген. Треба да се изведат други тестови за да се потврди Hib инфекцијата за време на тој период.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Infanrix hexa може да се администрира конкоминантно со пневмококна конјугирана вакцина (PCV7, PCV10, PCV13), менингококна серогрупа C конјугирана вакцина (CRM1₉₇ и TT конјугати), менингококна серогрупа A, C, W-135 и Y конјугирана вакцина (TT конјугати), орална вакцина против ротавирусот, како и со вакцина против морбили-заушки-рубела-варичела (MMRV).

Добиените податоци не покажале клинички релевантна интерференција во одговорот на антитела на секој поединечен антиген, иако бил забележан неконзистентен одговор на антитела кон полиовирус тип 2 при ко-администрација со Synflorix (серозаштита која се движи помеѓу 78% и 100%). Стапките на имунолошкиот одговор кон антигенот PRP (Hib) на Infanrix hexa после 2 дози дадени на 2 и 4-месечна возраст, биле повисоки во случај на ко-администрација со тетанус токсод конјугирана пневмококна или менингококна вакцина (видете дел 5.1). Клиничката релевантност од овие набљудувања е се' уште непозната.

Кога Infanrix hexa бил истовремено администриран со MenB и пневмококна конјугирана вакцина, биле забележани неконзистентни резултати од клиничките студии, за одговор на инактивиран полио вирус тип 2, пневмококен конјугиран антиген серотип 6B и пертусис пертактин антиген, но овие податоци не укажуваат на значителна клиничка интерференција.

Податоците добиени од клинички студии укажуваат на тоа дека стапката на фебрилна реакција е повисока кога Infanrix hexa се ко-администрира со пневмококна конјугирана вакцина, во споредба со фебрилните реакции кои се појавуваат по администрација само на Infanrix hexa. Податоците добиени од една клиничка студија укажуваат на тоа дека стапката на фебрилна реакција е повисока кога Infanrix hexa се ко-администрира со вакцина против морбили-заушки-рубела-варичела (MMRV), во споредба со фебрилните реакции кои се појавуваат по администрација само на Infanrix hexa, слично како и по администрација само на MMRV вакцината (видете дел 4.4 и 4.8). Имунолошките одговори останале непроменети.

Заради зголемен ризик од покачена температура, болка на местото на инјектирање, губење на апетит и иритабилност, кога Infanrix hexa бил истовремено администриран со MenB и 7-валентна пневмококна конјугирана вакцина, треба да се размислува за одделна вакцинација, кога е можно.

Како и со останатите вакцини може да се очекува дека пациентите кои примаат имunosupресивна терапија, може да не постигнат адекватен имун одговор.



4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Infanrix hexa не е наменета за употреба кај возрасни. Не постојат достапни податоци за користењето за време на бременост или лактација кај луѓе, како и адекватни репродуктивни студии кај животни,

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не е релевантно

4.8 Несакани реакции

Краток преглед на безбедносниот профил

Како што е забележано кај DTP и комбинации кои содржат DTP, по бустер вакцинација со Infanrix hexa биле пријавени зголемување на локална реактогеност и температура во однос на примарната вакцинација.

Табелиран приказ на несакани реакции

Во секоја фреквенциона група, несаканите реакции се презентирани по сериозност.

Фреквенциите по доза се дефинирани како:

Многу чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Помалку чести (Помалку вообичаени):	($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
Ретки:	($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
Многу ретки:	($< 1/10,000$)

При клиничките испитувања, како и за време на пост-маркетиншките набљудувања, биле пријавени следниве несакани реакции поврзани со лекот (според податоци добиени од повеќе од 16.000 испитаници).

Класа на органски системи	Зачестеност	Несакани реакции
Инфекции и инфестации	Помалку чести	Инфекции на горниот респираторен тракт
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Ретки	Лимфаденопатија ² , тромбоцитопенија ²
Нарушувања на имуниот систем	Ретки	Анафилатички реакции ² , анафилактоидни реакции (вклучувајќи и уртикарија) ² , алергиски реакции (вклучувајќи пруритус) ²
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу чести	Губење на апетитот
Психијатриски пореметувања	Многу чести	Абнормално плачење, иритабилност, немир

	Чести	Вознемиреност
Нарушувања на нервниот систем	Помалку чести	Поспаност
	Ретки	Колапс или состојба слична на шок (хипотонична-хипореактивна епизода) ²
	Многу ретки	Ковулзии (со или без треска)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Кашлица
	Ретки	Бронхит, апнеа ² (видете дел 4.4 за апнеа кај многу мали предвремено родени деца, ≤ 28 гестациска недела)
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Дијареја, повраќање
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Ретки	Осип, ангиоедема ²
	Многу ретки	Дерматитис
Општи нарушувања и состојби на местото инјектирањето	Многу чести	Зголемена телесна температура ≥38°C, локализиран оток на местото на инјектирање(≤ 50мм), замор, болка, црвенило.
	Чести	Зголемена телесна температура >39.5°C, реакции на местото на инјектирање, вклучувајќи индурација, локализиран оток на местото на инјектирање (> 50мм) ¹
	Помалку чести	дифузен оток на инјектираниот екстремитет, понекогаш вклучувајќи го и соседниот зглоб ¹
	Ретки	Оток на целиот инјектиран екстремитет ² , екстензивен оток ² , маса на местото на инјектирање ² , меури на местото на инјектирање ²

¹Деца примарно вакцинирани со ацелуларна пертусис вакцина поверојатно е да искушат реакции со појава на оток по администрација на бустер вакцината, во споредба со деца примарно вакцинирани со целоклеточни вакцини. Овие реакции се повлекуваат просечно за 4 дена.

²Несакани реакции од спонтано пријавување.

Искуства со ко-администрација:

Анализата на постмаркетиншките стапки на пријавување на несакани реакции покажала потенцијален зголемен ризик од конвулзии (со или без треска), како и хипотонично-хипореспонзивни епизоди (ННЕ) при споредба на групи кои пријавиле употреба на Infanrix hexa со Prevenar 13, и групи кои пријавиле употреба само на Infanrix hexa.

Во клинички студии кај кои некои од вакцинираните примиле Infanrix hexa конкомитантно со Prevenar (PCV7) како бустер (4та) доза од двете вакцини, била пријавена појава на покачена температура ≥ 38°C кај 43.4% од децата кои примале Infanrix hexa и Prevenar во исто време, во споредба со 30.5% од децата кои

примале само хексавалентна вакцина. Покачена температура поголема од 39.5°C била забележана кај 2.6% и 1.5% од деца кои примале Infanrix hexa со или без Prevenar, соодветно, (видете дел 4.4 и 4.5). Инциденцата и сериозноста на покачената температура која следела по ко-администрација на двете вакцини во примарните серии, била пониска отколку кај лицата кои биле набљудувани по примање на бустер дозата.

Податоците од клиничките испитувања покажуваат слични инциденти на треска во случаи кога Infanrix hexa е ко-администрирана со друга пневмококна сахаридна конјугирана вакцина.

Во една клиничка студија во која некои од вакцинираните примиле бустер доза (ревакцина) на Infanrix hexa конкомитантно со вакцина против морбили-заушки-рубела-варичела (MMRV), била пријавена појава на покачена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ кај 76.6% од децата кои примале MMRV и Infanrix hexa во исто време, во споредба со 48% од децата кои примале само Infanrix hexa и 74.7% од децата кои примале само MMRV. Покачена температура поголема од 39.5°C била пријавена кај 18% од децата кои примале Infanrix hexa со MMRV, во споредба од 3.3% од децата кои примале само Infanrix hexa и 19.3% од децата кои примале само MMRV (видете дел 4.4 и 4.5).

Безбедносен профил кај предвремено родени деца:

Во студии на примарна вакцинација, Infanrix hexa била администрирана кај повеќе од 1000 предвремено родени деца (родени по гестациски период од 24 до 36 недела) и кај повеќе од 200 предвремено родени деца како бустер доза во втората година од животот. Во компаративни клинички студии, биле забележани слични стапки на симптоми и кај предвремено и кај навремено родени деца (за информации поврзани со апнеа, погледнете во дел 4.4).

- Искуства со хепатитис Б вакцина:

Во екстремно ретки случаи биле пријавени алергиски реакции кои имитираат серумска болест, парализи, нефропатија, невритис, хипотензија, васкулитис, лихен планус, еритема мултиформе, артритис, мускулна слабост, Guillain-Barré синдром, енцефалопатија, енцефалитис и менингитис. Не е поставена причинска последична релација со вакцината.

Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на рамнотежата меѓу користа/ризикот на лекот. Здравствените работници се должни да пријават било каков несакан ефект преку националниот систем за пријавување на несакани реакции.

"Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 е пријавен ниту еден случај на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група :
комбинирана вакцина за бактерии и вируси

АТС код : J07CA09

Имуногеност

Имуногеноста на Infanrix hexa била евалуирана во клинички студии кај новороденчиња на возраст од 6 недели па нагоре. Ваксината била испитувана во распореди за примарни вакцинации со 2 и 3 дози, вклучувајќи ја и Проширената програма за имунизација, како и бустер дозата (ревакцинација). Резултатите од овие испитувања може збирно да се погледнат во табелата подолу.

По распоредот за вакцинација со 3 дози, најмалку 95.7% од новороденчињата развиле ниво на серозаштитни или серопозитивни антитела кон секој од антигените на ваксината. По бустер ваксината (дополнителна 4-та доза), најмалку 98.4% од децата развиле ниво на серозаштитни или серопозитивни антитела кон секој од антигените на ваксината.

Проценти на лица со титар на антитела индикативни на серозаштита / серопозитивност, еден месец по 3-дозната примарна, а потоа и бустер вакцинација со Infanrix hexa.

Антитело (cut off)	По 3 доза				По 4 доза (Бустер вакцинација во текот на втората година од животот, по завршување на примарната 3-дозна вакцинација)
	2-3-4 месеци N=196 (2 студии)	2-4-6 месеци N=1693 (6 студии)	3-4-5 месеци N=1055 (6 студии)	6-10-14 недели N=265 (1 студија)	N=2009 (12 студии)
	%	%	%	%	%
Анти- дифтерија (0.1 IU/ml) †	100.0	99.8	99.7	99.2	99.9
Анти- тетанус (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0	100.0	99.6	99.9



Анти-PT (5 EL U/ml)	100.0	100.0	99.8	99.6	99.9
Анти-FHA (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-HBs (10mIU/ml) †	99.5	98.9	98.0	98.5*	98.4
Анти-Polio тип 1 (1/8 dilution) †	100.0	99.9	99.7	99.6	99.9
Анти- Polio тип 2 (1/8 dilution) †	97.8	99.3	98.9	95.7	99.9
Анти- Polio тип 3 (1/8 dilution) †	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= број на лица

* кај подгрупа на деца кај кои не е администрирана хепатитис б вакцина при раѓање, 77.7% од субјектите имале анти-HBs титар ≥ 10 mIU/ml.

**Пост бустер вакцинација, 98.4% од децата имале анти-PRP концентрација ≥ 1 µg/ml индикативна за долготрајна заштита.

† cut-off прифатен како индикатив на заштита.

По распоредот за вакцинација со 2 дози, најмалку 84.3% од новороденчињата развиле ниво на серозащитни или серопозитивни антитела кон секој од антигените на вакцината. По комплетна вакцинација во согласност со 2-дозниот примарен распоред за вакцинација, како и распоредот за бустер вакцинација со *Infanrix hexa*, најмалку 97.9% од децата развиле ниво на серозащитни или серопозитивни антитела кон секој од антигените на вакцината.

Според различни студии, имунолошкиот одговор кон PRP антигенот на *Infanrix hexa* после 2 дози, дадени на 2 и 4-месечна возраст, варираше доколку бил ко-администриран со тетанус токсид конјугирана вакцина. *Infanrix hexa* покажала анти-PRP имунолошки одговор (cut-off ≥ 0.15 µg/ml) кај најмалку 84% од новороденчињата. Овој процент се зголемува до 88% во случај на конкоминантна употреба со пневмококна вакцина која како носител содржи тетанус токсид, и до 98% доколку *Infanrix hexa* е ко-администрирана со ТТ конјугирана менингококна вакцина (видете дел 4.5).

Проценти на лица со титар на антитела индикативни на серозащита / серопозитивност, еден месец по 2-дозната примарна, а потоа и бустер вакцинација со *Infanrix hexa*.

Антитело (cut off)	По 2 доза			По 3 доза
	2-4-12 месеци N=223 (1 студија)	3-5-11 месеци N=530 (4 студии)	2-4-12 месеци N=223 (1 студија)	3-5-11 месеци N=530 (4 студии)
	%	%	%	%
Анти-дифтерија (0.1 IU/ml) †	99.6	98.0	100.0	100.0
Анти-тетанус (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0	100.0	100.0
Анти-PT (5 EL U/ml)	100.0	99.5	99.5	100.0
Анти-FHA (5 EL.U/ml)	100.0	99.7	100.0	100.0
Анти-PRN (5 EL.U/ml)	99.6	99.0	100.0	99.2
Анти-HBs (10mIU/ml) †	99.5	96.8	99.8	98.9
Анти-Polio тип 1 (1/8 dilution) †	89.6	99.4	98.4	99.6
Анти- Polio тип 2 (1/8 dilution) †	85.6	96.3	98.4	99.4
Анти- Polio тип 3 (1/8 dilution) †	92.8	98.8	97.9	99.2
Анти-PRP (0.15 µg/ml) †	84.3	91.7	100.0*	99.6*

N = број на субјекти

† cut-off прифатен како индикатив на заштита

*Пост бустер вакцинација, 94.4% од децата при распоред за вакцинација на 2-4-12 месечна возраст, како и 97.0% од децата при распоред за вакцинација на 3-5-11 месечна возраст, имале анти-PRP концентрација $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ индикативна за долготрајна заштита.

Била утврдена серолошка корелација на заштита од дифтерија, тетанус, полио, хепатитис Б и Hib. Не постои серолошка корелација на заштита од пертусис. Сепак, со оглед на тоа што имунолошкиот одговор кон антигените на пертусис добиен по администрацијата на Infanrix hexa е еквивалентен на имунолошкиот одговор добиен со администрација на Infanrix (DTPa), очекувано е и протективната ефикасност на двете вакцини да биде еквивалентна.

Протективна ефикасност против пертусис

Клиничката заштита на компонентите на пертусис од Infanrix (DTPa), наспроти типичен пертусис дефиниран од страна на СЗО (≥ 21 ден на пароксизмална кашлица) била демонстрирана по 3-дозна примарна имунизација, во студиите претставени во табелата подолу:

Студија	Земја	Распоред	Ефикасност на вакцината	Заклучоци
Контактна студија во домаќинства (проспективна слепа)	Германија	3,4,5 месеци	88.7%	Врз основа на податоци собрани од секундарни контакти во домаќинства каде постоеле случаи со типичен пертусис
Студија на ефикасност (NIH спонзорирана)	Италија	2,4,6 месеци	84%	Во follow up (контрола) кај истата популација, ефикасноста била потврдена до 60 месеци по завршување на примарната вакцинација без администрација на бустер доза (ревакцина) за пертусис.

Постојаност на имунолошкиот одговор

Постојаноста на имунолошкиот одговор од 3-дозниот примарен распоред на вакцинација (на 2-3-4, 3-4-5 или 2-4-6 месечна возраст), како и од бустер дозата (во втората година од животот) со Infanrix hexa, бил евалуиран кај деца помеѓу 4-8 годишна возраст. Заштитниот имунитет против трите вида на полиовируси и PRP, бил набљудуван кај најмалку 91.0% од децата, како и кај најмалку 64.7% од децата против дифтерија и тетанус. Најмалку 25.4% (анти-PT), 97.5% (анти-FHA) и 87.0% (анти-PRN) од децата биле серопозитивни против компонентите на пертусис.

Проценти на лица со титар на антитела индикативни на серозаштита / серопозитивност по примарна, а потоа и бустер вакцинација со Infanrix hexa.

Антитела (cut-off)	Деца на 4-5 годишна возраст		Деца на 7-8 годишна возраст	
	N	%	N	%
Анти-дифтерија (0.1 IU/ml)	198	68.7*	51	66.7
Анти-тетанус (0.1 IU/ml)	198	74.7	51	64.7
Анти-PT (5 EL.U/ml)	197	25.4	161	32.3
Анти-FHA (5 EL.U/ml)	197	97.5	161	98.1
Анти-PRN (5 EL.U/ml)	198	90.9	162	87.0
Анти-HBs (10 mIU/ml)	250§ 171§	85.3 86.4	207§ 149§	72.1 77.2

Анти-полио тип 1 (1/8 dilution)	185	95.7	145	91.0
Анти-полио тип 2 (1/8 dilution)	187	95.7	148	91.2
Анти-полио тип 3 (1/8 dilution)	174	97.7	144	97.2
Анти-PRP (0.15 μ g/ml)	198	98.0	193	99.5

N = број на субјекти

*Примероци тестирани од страна на ELISA со концентрација на антитела против дифтерија < 0.1 IU/ml, биле повторно тестирани по пат на анализа на неутрализација на Vero-клетки (серозаштитен cut-off $\geq$ 0.016 IU/ml): 96.5% од децата биле серозаштитени.

§ Број на испитаници од 2 клинички студии.

Во однос на хепатитис Б, серопротективни концентрации на антитела (≥ 10 mIU/ml), по 3-дозниот распоред за примарна вакцинација и распоредот за бустер доза (ревакцина) со Infanrix hexa, се одржувал на $\geq 85\%$ кај деца на 4-5 годишна возраст, на $\geq 72\%$ кај деца на 7-8 годишна возраст, кај $\geq 60\%$ од лицата на возраст од 12-13 години и кај 53.7% од лицата на 14-15 годишна возраст. Дополнително, по 2-дозниот распоред за примарна вакцинација и распоредот за бустер доза (ревакцина), концентрацијата на серопротективните антитела против хепатитис Б се одржувала на $\geq 48\%$ кај деца на 11-12 годишна возраст.

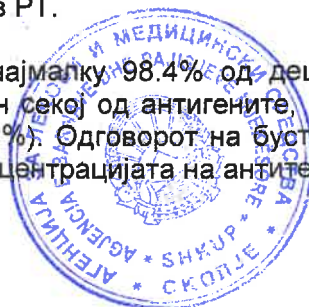
Имунолошката меморија на хепатитис Б била потврдена кај деца од 4 до 15 годишна возраст. Овие деца примиле Infanrix hexa во форма на примарна и бустер вакцинација како новороденчиња, додека кога им била администрирана дополнителна доза од моновалентната HBV вакцина, протективниот имунитет бил забележан кај најмалку 93% од децата.

Имуногеност кај предвремено родени деца

Имуногеноста на Infanrix hexa била евалуирана во рамките на три студии кои вклучувале приближно 300 предвремено родени деца (родени во период од 24 до 36 гестациска недела), по завршување на 3-дозна примарна вакцинација на 2, 4 и 6 месечна возраст. Имуногеноста стекната со бустер дозата и примена од 18 до 24 месечна возраст, била евалуирана кај приближно 200 предвремено родени деца.

Еден месец по примарната вакцинација, најмалку 98.7% од децата биле серозаштитени против дифтерија, тетанус и полиовирус тип 1 и 2; најмалку 90.9% развиле ниво на серозаштитни антитела против хепатитис Б, PRP и полиовирус тип 3; сите деца биле серопозитивни кон антитела против FHA и PRN, додека 94.9% биле серопозитивни кон антитела против PT.

Еден месец по бустер дозата (ревакцина), најмалку 98.4% од децата развиле серозаштитни или серопозитивни антитела кон секој од антигените, освен кон PT (најмалку 96.8%) и хепатитис Б (најмалку 88.7%). Одговорот на бустер дозата во однос на неколку-кратното зголемување на концентрацијата на антитела (15 до 235



пати), укажува на тоа дека предвремено родените деца биле адекватно подготвени за сите антигени на Infanrix hexa.

Во контролните (follow-up) иследувања спроведени приближно 2.5 до 3 години по примање на бустер дозата кај 74 деца, 85.3% од децата се' уште биле серозащитени против хепатитис Б, а најмалку 95.7% биле серозащитени против трите типови на полиовирус и PRP.

Пост-маркетиншки искуства

Резултати од долгорочна контрола (follow up) во Шведска покажуваат дека ацелуларните пертусис вакцини се поефикасни кај новороденчиња кога се администрираат според распоредот за примарна вакцинација на 3 и 5 месечна возраст, со бустер доза (ревакцина) администрирана приближно на 12 месечна возраст. Сепак, податоците покажуваат дека заштитата од пертусис може да се намали на 7-8 годишна возраст со овој 3-5-12 месечен распоред. Тоа сугерира дека втора бустер доза (ревакцина) за пертусис е оправдана кај деца на возраст 5-7 години, кои претходно биле вакцинирани по овој посебен распоред.

Ефективноста на Hib компонентата на Infanrix hexa, била испитувана преку екстензивна пост-маркетиншка студија во Германија. Во follow-up (контролен) период од седум години, ефективноста на Hib компонентите на две хексавалентни вакцини, од кои едната била Infanrix hexa, била 89.6% за целата примарна серија и 100% за целата примарна серија и бустер дозата (ревакцина) (независно од примарната Hib вакцина).

Резултатите од тековните рутински национални набљудувања во Италија, укажуваат на тоа дека Infanrix hexa е ефикасна во контролата на Hib заболувањето кај новороденчиња, во случаи кога вакцината се администрира според распоредот за примарна вакцинација на 3 и 5 месечна возраст, со бустер доза (ревакцина) администрирана приближно на 11 месечна возраст. Во период од 6 години, почнувајќи од 2006, кога Infanrix hexa била примарна вакцина во употреба која содржи Hib, со покриеност на вакцинираност од 95%, инвазивното заболување Hib и понатаму успешно се контролирало, со 4 потврдени случаи на Hib пријавени кај деца од Италија помлади од 5 годишна возраст, по пат на пасивно надгледување.

5.2. Фармакокинетски карактеристики

За вакцини не е потребна евалуација на фармакокинетските карактеристики. .

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Не-клинички податоци покажале дека нема посебна опасност за луѓе базирано на конвенционална студија за безбедност, специфична токсичност, повторувана доза на токсичност и компатибилност на состојките.

ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексипиенси



Hib прашок
Анхидрирана лактоза

DTPa-HBV-IPV суспензија
Натриум хлорид (NaCl)
Медиум 199 составен главно од аминокиселини, минерални соли, витамини
Вода за инјекции

За адјуванси видете дел 2.

6.2. Инкомпатибилност

Во отсуство на компатибилни студии, овој лек не смее да се меша со други медицински продукти.

6.3. Рок на употреба

3 години

По реконституција: се препорачува да се искористи веднаш. Сепак, стабилноста е демонстрирана 8 часа на температура на 21°C по реконституција.

6.4. Начин на чување

Да се чува во фрижидер на температура (2°C - 8°C).
Да не се замрзнува.

Да се чува во оригиналното пакување, за да се заштити од светлина.

Податоците за стабилност укажуваат на тоа дека компонентите на вакцината се стабилни на температура до 25°C во период од 72 часа. По изминување на овој период, Infanrix hexa треба или да се употреби или да се отстрани. Овие податоци се наменети за здравствените работници, за да ги упатат само во случаи на привремени температурни отстапувања.

За условите на чување на реконституираниот производ, видете дел 6.3.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Прашок во вијала (тип I стакло) со чеп (бутил)

Опис на претходно наполнет шприц
0,5 ml суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц (стакло тип 1), со затворувач (бутил).

Пакувања на виали и претходно наполнети шприцеви
Пакувања со големина од 1, 10, 20 и 50 со или без игли и збирно од пет пакувања, секое составено од 10 виали или претходно наполнети шприцеви, без игли.

Сите големини на пакувањата не се достапни на пазарот.

6.6. Упатство за употреба / пакување



Опис за вијала со претходно наполнет шприц

По складирање, во претходно наполнетиот шприц кој содржи DTP-a-HBV-IPV суспензија може да се забележи чиста течност и бел депозит . Тоа не претставува знак на за расипување.

Претходно наполнетиот шприц треба добро да се протресе за да се постигне хомогено заматена бела суспензија.

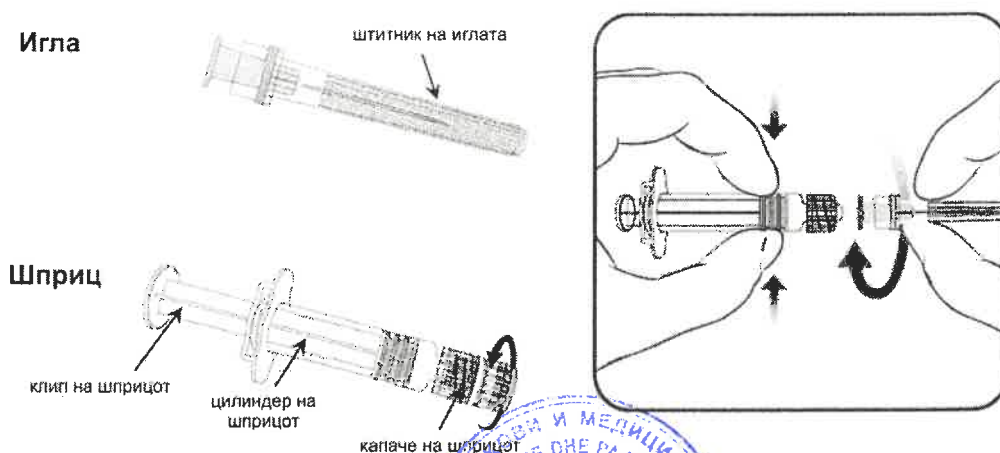
Вакцината се реконституира со додавање на целата содржина од претходно наполнетиот шприц во вијалата која содржи прашок. Миксурата треба снажно да се промеша се додека прашокот целосно не се раствори, пред администрацијата.

Реконституираната вакцина изгледа како слабо заматена суспензија за разлика од течната компонента претходно. Тоа е нормална состојба.

Содржината на претходно наполнетиот шприц треба визуелно да се прегледа пред и по реконституцијата, со цел да се утврди можно постоење на страни честички и / или абнормален физички изглед на вакцината. Во случај на постоење на кој било од овие случаи, фрлете ја вакцината.

Претходно наполнетиот шприц е спакуван или во амбалажа заштитена со керамичко капаче (CCT), или со цврсто пластично капаче / адаптер за затворање (PRTC).

- **Упатство за администрирање на вакцината во претходно наполнет шприц со цврсто, пластично капаче / адаптер (PRTC)**



1. Држејќи го **цилиндерот** на шприцот со едната рака (избегнувајте да го држите клипот на шприцот), одвртете го капачето на шприцот, свртувајќи го во обратна насока од стрелките на часовникот.

2. За да ја прицврстите иглата на шприцот, завртете ја иглата во правец на стрелките на часовникот, се' додека не почувствувате дека е прицврстена (погледнете ја сликата).

3. Отстранете го штитникот од иглата, кој понекогаш може да е посилно прицврстен.

4. Реконституирајте ја вакцината како што е опишано погоре

Секој неискористен медицински продукт или отпад отстранете го во согласност со локалните препораки.

7. Податоци за носителот на решението за промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. Број на решение за ставање во промет

9. Датум на ревизија на текстот
Јули 2021

