

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hexacima, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Hexacima, zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i haemophilus typ b, (skoniugowana), adsorbowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka¹ (0,5 ml) zawiera:

Toksoid błonicy	nie mniej niż 20 j.m. ²
Toksoid tężcowy	nie mniej niż 40 j.m. ^{2,3}
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	
Toksoid krztuścowy	25 mikrogramów
Hemaglutynina włókienkowa	25 mikrogramów
Wirus poliomyelitis (inaktywowany) ⁴	
Typ 1 (Mahoney)	40 jednostek antygeny D ⁵
Typ 2 (MEF-1)	8 jednostek antygeny D ⁵
Typ 3 (Saukett)	32 jednostki antygeny D ⁵
Antygen powierzchniowy wirusa wzv B ⁶	10 mikrogramów
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) skoniugowany z białkiem tężcowym	12 mikrogramów
	22-36 mikrogramów

¹ Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,6 mg Al³⁺)

² Dolna granica przedziału ufności (p= 0,95)

³ Lub ekwiwalent aktywności określony za pomocą oceny immunogenności

⁴ Namnożony w komórkach Vero

⁵ Lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiedniej metody immunochemicznej

⁶ Wytwarzany w komórkach drożdży *Hansenula polymorpha* metodą rekombinacji DNA

Szczepionka może zawierać śladowe ilości substancji używanych podczas procesu wytwarzania: glutaraldehydu, formaldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimyksyny B (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka Hexacima jest białawą, mętną zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzv B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

Szczepionka ta powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczepienie pierwotne

Szczepienie pierwotne: dwie dawki (do podawania w odstępach co najmniej 8 tygodni) lub trzy dawki (do podawania w odstępach co najmniej 4 tygodni) zgodnie z oficjalnymi zaleceniami

Wszystkie schematy szczepień, w tym rozszerzony program szczepień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO): *Expanded Programme on Immunisation* (EPI) w 6., 10., 14. tygodniu życia, można stosować niezależnie od tego czy po urodzeniu podano dawkę szczepionki przeciw wzv B, czy też nie.

W przypadku podania dawki szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu, szczepionkę Hexacima można podać jako uzupełniające dawki szczepionki przeciw wzv B po ukończeniu 6. tygodnia życia. Jeśli konieczna jest druga dawka szczepionki przeciw wzv B przed ukończeniem 6. tygodnia życia, należy podać monowalentną szczepionkę przeciw wzv B.

W przypadku podania dawki szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu, jako kolejne dawki szczepienia pierwotnego u niemowląt można zastosować sekwencyjny schemat dla szczepionek sześciowalentnych / pięciowalentnych / sześciowalentnych zgodnie z oficjalnymi zaleceniami stosując szczepionkę Hexacima i pięciowalentną szczepionkę DTaP-IPV/Hib.

Szczepienie uzupełniające

Po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima musi być podana dawka uzupełniająca.

Po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima powinna być podana dawka uzupełniająca

Dawki uzupełniające powinny być podane co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego oraz zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw Hib musi być podana.

Dodatkowo:

Przy braku szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu, konieczne jest podanie dawki uzupełniającej szczepionki przeciw wzv B. Można rozważyć szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą.

Po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego szczepionką Hexacima według WHO (EPI) i przy braku szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu, musi być podana dawka uzupełniająca szczepionki przeciw wzv B. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw poliomyelitis powinna być podana. Można rozważyć szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą.

W przypadku gdy szczepionka przeciw wzv B została podana po urodzeniu, po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego można podać jako dawkę uzupełniającą szczepionkę Hexacima lub pięciowalentną szczepionkę DTaP-IPV/Hib.

Można stosować szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą u osób, które uprzednio zostały zaszczepione inną sześciowalentną szczepionką lub pięciowalentną szczepionką DTaP-IPV/Hib wraz z monowalentną szczepionką przeciw wzv B.

Inne grupy dzieci i młodzieży:

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki Hexacima u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni. Nie ma dostępnych danych.

Nie ma dostępnych danych dotyczących starszych dzieci (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe (im.). Zalecany miejscem wstrzyknięcia jest najlepiej przednio-boczna powierzchnia uda i mięsień naramienny u dzieci w starszym wieku (możliwe od 15. miesiąca życia).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Reakcja anafilaktyczna po poprzednim podaniu szczepionki Hexacima.

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na śladowe pozostałości z procesu wytwarzania (glutaraldehyd, formaldehyd, neomycyna, streptomycyna i polimyksyna B), lub na jakąkolwiek szczepionkę przeciw krztuścowi, bądź na uprzednio podaną szczepionkę Hexacima lub szczepionkę zawierającą te same substancje czynne lub pomocnicze.

Szczepienie szczepionką Hexacima jest przeciwwskazane u osób, u których wystąpiła encefalopatia o nieznannej etiologii w ciągu 7 dni po wcześniejszym szczepieniu szczepionką zawierającą antygeny krztuśca (pełnokomórkową lub acelularną).

W takich przypadkach należy przerwać szczepienie przeciw krztuścowi i kontynuować schemat szczepienia szczepionkami przeciw błonicy i tężcowi, wzv B, poliomyelitis oraz Hib.

Szczepionka przeciw krztuścowi nie powinna być podana osobom z niekontrolowanymi zaburzeniami neurologicznymi lub niekontrolowaną padaczką do czasu ustalenia sposobu leczenia, ustabilizowania się stanu zdrowia oraz gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionka Hexacima nie chroni przed chorobami wywołanymi przez inne patogeny niż *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, wirus wzv B, wirus poliomyelitis lub *Haemophilus influenzae* typ b. Jednakże można się spodziewać, że szczepienie może chronić przed wirusowym zapaleniem wątroby typu D (wywoływanym przez czynnik delta), które nie występuje bez współistniejącej infekcji wzv B.

Szczepionka Hexacima nie chroni przed wirusowym zapaleniem wątroby typu A, C, E ani innymi rodzajami zapalenia wątroby.

Ze względu na długi okres inkubacji wzv B, w chwili podawania szczepionki istnieje możliwość wystąpienia nierozpoznanego zakażenia wzv B. W takim przypadku szczepionka może nie zapobiec zakażeniu wzv B.

Szczepionka Hexacima nie chroni przed chorobami zakaźnymi wywołanymi przez serotypy inne niż *Haemophilus influenzae* typ b ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia

Szczepienie powinno być przełożone u osób z umiarkowaną do ciężką ostrą chorobą gorączkową lub infekcją. Obecność łagodnej infekcji i (lub) niewysokiej gorączki nie powinno być powodem odroczenia szczepienia.

Przed podaniem szczepionki należy przeprowadzić wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem dotychczasowych szczepień i ewentualnych działań niepożądanych. Należy starannie rozważyć zastosowanie szczepionki Hexacima u osób, u których w przeszłości w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki zawierającej podobne składniki wystąpiła poważna lub ciężka reakcja.

Przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek produktu biologicznego osoba odpowiedzialna za jego podanie musi podjąć wszelkie znane środki ostrożności zapobiegające wystąpieniu reakcji alergicznej lub innej reakcji.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Jeśli jakikolwiek z niżej wymienionych objawów wystąpił w czasowym związku z otrzymaniem szczepionki zawierającej antygeny krztuśca, decyzja o podaniu kolejnych dawek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca powinna być podjęta ostrożnie:

- Gorączka $\geq 40^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 godzin niespowodowana inną zidentyfikowaną przyczyną;
- Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno-hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Długotrwały, nieutulony płacz trwający 3 godziny lub dłużej, który wystąpił w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Drgawki z lub bez gorączki, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu.

Mogą być pewne okoliczności, takie jak wysoka zapadalność na krztusiec, kiedy potencjalne korzyści przeważają możliwe ryzyko.

Występowanie w przeszłości drgawek z gorączką, drgawek w rodzinie lub zespołu nagłej śmierci niemowlęcia (SIDS) nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania szczepionki Hexacima. Dzieci zaszczepione, u których w wywiadzie stwierdzono drgawki gorączkowe, powinny być uważnie monitorowane, ponieważ takie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu 2 do 3 dni po szczepieniu.

Jeśli po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy wystąpiły zespół Guillain-Barré lub zapalenie nerwu barkowego, decyzja o podaniu jakiegokolwiek szczepionki zawierającej toksoid tężcowy powinna być oparta na uważnym rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka, np. czy szczepienie pierwotne zostało ukończone. Szczepienie jest zwykle uzasadnione u osób, u których szczepienie pierwotne jest niepełne (tj. podano mniej niż trzy dawki).

Leczenie immunosupresyjne lub niedobory odporności mogą zmniejszać immunogenność szczepionki. Zaleca się przełożenie szczepienia do zakończenia takiego leczenia lub choroby. Jednakże szczepienie osób z przewlekłym niedoborem odporności takim jak zakażenie wirusem HIV jest zalecane nawet jeśli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona.

Szczególne populacje

Nie ma danych na temat stosowania szczepionki u przedwcześnie urodzonych niemowląt. Jednakże w takim przypadku odpowiedź immunologiczna może być słabsza, a stopień ochrony klinicznej pozostaje nieznanym.

Nie badano zależności pomiędzy odpowiedzią immunologiczną na szczepionkę a polimorfizmem genetycznym.

U osób z przewlekłą niewydolnością nerek obserwowano osłabienie odpowiedzi na szczepionkę przeciw wzv B i należy rozważyć podanie dodatkowych dawek szczepionki przeciw wzv B w zależności od poziomu przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBsAg).

Ostrzeżenia dotyczące podawania

Nie wstrzykiwać donaczyniowo, śródskórnym ani podskórnym.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osób z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może wystąpić krwawienie po wstrzyknięciu domięśniowym.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Ponieważ polisacharydowy antygen otoczkowy Hib jest wydalany z moczem, w ciągu 1 do 2 tygodni po szczepieniu mogą być obserwowane dodatnie wyniki badania moczu. W tym czasie inne badania powinny zostać przeprowadzone w celu potwierdzenia zakażenia Hib.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane dotyczące jednoczesnego podania szczepionki Hexacima i szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na którykolwiek antygen.

Dane dotyczące jednoczesnego podania dawki uzupełniającej szczepionki Hexacima oraz szczepionki przeciw odrze, śwince i różyczce nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na którykolwiek antygen. Może istnieć klinicznie istotny wpływ na odpowiedź immunologiczną przy jednoczesnym podaniu szczepionki Hexacima i szczepionki przeciw ospie wietrznej i dlatego te szczepionki nie powinny być podawane w tym samym czasie.

Dane dotyczące jednoczesnego podania w szczepieniu pierwotnym szczepionki Hexacima i szczepionek przeciw rotawirusom nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na którykolwiek antygen.

Dane dotyczące jednoczesnego podania szczepionki Hexacima i szczepionki skoniugowanej przeciw meningokokom grupy C lub szczepionki skoniugowanej przeciw meningokokom grup A, C, W-135 i Y nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na którykolwiek antygen.

Gdy rozważane jest jednoczesne podanie z inną szczepionką, wstrzyknięcia powinny być wykonane w różne miejsca.

Szczepionki Hexacima nie wolno mieszać z żadnymi innymi szczepionkami ani lekami podawanymi pozajelitowo.

Nie zgłoszono żadnych istotnych interakcji z innymi terapiami lub produktami biologicznymi poza leczeniem immunosupresyjnym (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma zastosowania. Szczepionka ta nie jest przeznaczona dla kobiet w wieku rozrodczym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma zastosowania.

4.8 Działania niepożądane

a- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem osób, które otrzymały szczepionkę Hexacima najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały: ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Po podaniu pierwszej dawki obserwowano nieco większą spodziewaną reaktogenność niż po kolejnych dawkach szczepionki.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Hexacima u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie było oceniane w badaniach klinicznych.

b- Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt (utrata apetytu)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Płacz, senność
	Często	Nietypowy płacz (długotrwały płacz)
	Rzadko	Drgawki z lub bez gorączki *
	Bardzo rzadko	Reakcje hipotoniczne lub epizody hipotensyjno-hiporeaktywne (HHE)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty
	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia Drażliwość Gorączka ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Często	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Guzek w miejscu wstrzyknięcia Wysoka gorączka ($\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Rzadko	Rozległy obrzęk kończyny†

* Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

† Patrz część c.

c- Opis wybranych działań niepożądanych

Rozległy obrzęk kończyny: duże reakcje w miejscu wstrzyknięcia (>50 mm), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca podania poza jeden lub obydwa stawy były zgłaszane u dzieci. Te reakcje zaczynają się w ciągu 24 do 72 godzin po szczepieniu, mogą być związane z objawami takimi jak rumień, ucieplenie, tkliwość lub ból w miejscu podania i ustępują samoistnie w ciągu 3 do 5 dni. Ryzyko wystąpienia wydaje się być zależne od liczby poprzednich dawek szczepionki zawierającej bezkomórkowe składniki krztuścowe, z większym ryzykiem po czwartej lub piątej dawce.

d- Możliwe działania niepożądane (tj. działania niepożądane, które nie zostały zgłoszone bezpośrednio po szczepionce Hexacima, ale po podaniu innych szczepionek zawierających jeden lub więcej składników szczepionki Hexacima).

Zaburzenia układu nerwowego

- Zapalenie nerwu barkowego i zespół Guillain-Barré były zgłaszane po podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy.
- Neuropatia obwodowa (zapalenie wielonerwowo-wielokorzeniowe, porażenie nerwu twarzowego), zapalenie nerwu wzrokowego, demielinizacja ośrodkowego układu nerwowego (stwardnienie rozsiane) były zgłoszone po szczepieniu szczepionką zawierającą antygen wirusa wzv B.
- Encefalopatia/zapalenie mózgu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje obrzękowe jednej lub obu kończyn dolnych mogą wystąpić po podaniu szczepionek zawierających *Haemophilus influenzae* typ b. Ta reakcja występuje głównie po szczepieniu pierwotnym w ciągu pierwszych kilku godzin po szczepieniu. Objawy towarzyszące tej reakcji mogą obejmować: sinicę, zaczerwienienie, przejściową plamicę i silny płacz. Wszystkie działania niepożądane powinny ustąpić samoistnie i bez następstw w ciągu 24 godzin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone; kod ATC: J07CA09

Immunogenność szczepionki Hexacima u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie było oceniane w badaniach klinicznych.

W poniższej tabeli podsumowano wyniki uzyskane dla każdego komponentu:

Tabela 1. Wskaźniki Seroprotekcji/Serokonwersji* 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym 2 lub 3 dawkami szczepionki Hexacima.

Wartości progowe przeciwciał	Dwie dawki	Trzy dawki			
	3-5 Miesiąc życia	6-10-14 Tydzień życia	2-3-4 Miesiąc życia	2-4-6 Miesiąc życia	
	N=249**	N=123 do 220†	N=322††	N=934 do 1270‡	
	%	%	%	%	
Przeciwciała przeciw błonicy (≥ 0,01 j.m./ml)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Przeciwciała przeciw tężcowi (≥ 0,01 j.m./ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Przeciwciała anty-PT (Serokonwersja ††) (Odpowiedź na szczepienie§)	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Przeciwciała anty- FHA (Serokonwersja ††) (Odpowiedź na szczepienie§)	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu	/	99,0	/	99,7
	Bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu	97,2	95,7	96,8	98,8
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	90,8	100,0	99,4	99,9	
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	95,0	98,5	100,0	100,0	
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	96,7	100,0	99,7	99,9	
Przeciwciała anty-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0	

* Ogólnie przyjęte surowaty (PT, FHA) lub korelaty ochrony (inne komponenty).

N = Liczba osób badanych (zgodnie z zaplanowaną w protokole)

** 3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Argentyna, Meksyk, Peru) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

‡‡ Serokonwersja: minimalny 4-krotny wzrost w porównaniu do poziomu przed szczepieniem (przed 1. dawką)

§ Odpowiedź na szczepienie: Jeśli stężenie przeciwciał przed szczepieniem wynosi <8 EU/ml, wówczas stężenie przeciwciał po szczepieniu powinno wynosić ≥8 EU/ml. Stężenie przeciwciał po szczepieniu powinno być ≥ poziomowi przed szczepieniem.

Tabela 2. Wskaźniki Seroprotekcji/Serokonwersji*1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Hexacima.

Wartości progowe przeciwciał	Dawka uzupełniająca w 11-12 miesiącu życia po dwudawkowym szczepieniu pierwotnym	Dawka uzupełniająca w drugim roku życia po trzydawkowym szczepieniu pierwotnym			
	3-5 Miesiąc życia	6-10-14 Tydzień życia	2-3-4 Miesiąc życia	2-4-6 Miesiąc życia	
	N=249**	N=204†	N=178††	N=177 do 396‡	
	%	%	%	%	
Przeciwciała przeciw błonicy (≥ 0,1 j.m./ml)	100,0	100,0	100,0	97,2	
Przeciwciała przeciw tężcowi (≥ 0,1 j.m./ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Przeciwciała anty-PT (Serokonwersja ‡‡) (Odpowiedź na szczepienie§)	94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0	
Przeciwciała anty- FHA (Serokonwersja ‡‡) (Odpowiedź na szczepienie§)	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0	
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu	/	100,0	/	99,7
	Bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu	96,4	98,5	98,9	99,4
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	100,0	100,0	98,9	100,0	
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	100,0	100,0	100,0	100,0	
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	99,6	100,0	100,0	100,0	
Przeciwciała anty-PRP (≥ 1.0 µg/ml)	93,5	98,5	98,9	98,3	

* Ogólnie przyjęte surogaty (PT, FHA) lub korelaty ochrony (inne komponenty).

N = Liczba osób badanych (zgodnie z zaplanowaną w protokole)

**3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Meksyk) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

‡‡ Serokonwersja: minimalny 4-krotny wzrost w porównaniu do poziomu przed szczepieniem (przed 1. dawką)

§ Odpowiedź na szczepienie: Jeśli stężenie przeciwciał przed szczepieniem (przed 1.dawką) <8 EU/ml, wówczas stężenie przeciwciał po szczepieniu uzupełniającym powinno być ≥8 EU/ml. W przeciwnym razie, stężenie przeciwciał po szczepieniu uzupełniającym powinno być ≥ poziomowi sprzed immunizacji (przed 1.dawką)

Odpowiedzi immunologiczne w odniesieniu do Hib i antygenów krztuśca po 2 dawkach w 2. i 4. miesiącu życia.

Odpowiedzi immunologiczne na Hib (PRP) oraz antygeny krztuśca (PT oraz FHA) były oceniane po 2 dawkach w podgrupie osób otrzymujących szczepionkę Hexacima (N=148) w 2., 4., 6. miesiącu życia. Odpowiedzi immunologiczne na antygeny PRP, PT oraz FHA po jednym miesiącu od podania 2 dawek w 2 oraz 4 miesiącu życia były podobne do tych obserwowanych jeden miesiąc po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym podawanym w 3 oraz 5 miesiącu życia: poziom przeciwciał anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ obserwowano u 73,0% osób, odpowiedź anti-PT po szczepionce u 97,9% osób a odpowiedź anti-FHA u 98,6% osób.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej

Badania dotyczące długotrwałego utrzymywania się przeciwciał indukowanych przez szczepionkę po różnych schematach szczepień pierwotnych u niemowląt/małych dzieci oraz po podaniu (lub nie) szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu, wykazały utrzymywanie się przeciwciał powyżej poziomów uznanych za ochronne lub wartości progowych przeciwciał dla antygenów szczepionki (patrz Tabela 3).

Dodatkowo wykazano, że odporność wobec komponentu wzv B szczepionki utrzymuje się do ukończenia 9. roku życia po szczepieniu pierwotnym składającym się z jednej dawki szczepionki przeciw wzv B podanej po urodzeniu a następnie z 3-dawkowego cyklu szczepienia niemowląt w 2., 4. i 6. miesiącu życia bez dawki uzupełniającej u małych dzieci, gdzie 49,3% zaszczepionych dzieci miało poziom przeciwciał ≥ 10 $\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$ ze średnią geometryczną stężeniem na poziomie 13,3 (95% CI: 8,82 – 20,0) $\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$. Wykazano istnienie pamięci immunologicznej wobec wzv B poprzez obecność wtórnej odpowiedzi immunologicznej u 93% osób zaszczepionych przeciw wzv B w wieku 9 lat, które po szczepieniu uzyskały średnią geometryczną stężenie na poziomie 3692 (95% CI: 1886 – 7225) $\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$.

Tabela 3. Wskaźniki Seroprotekcji^a w wieku 4, 5 lat po podaniu szczepionki Hexacima

Wartości progowe przeciwciał	Szczepienie pierwotne w 6-10-14 tygodniu życia oraz dawka uzupełniająca w 15-18 miesiącu życia		Szczepienie pierwotne w 2-4-6 miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12-24 miesiącu życia
	Bez szczepienia przeciw wzw B po urodzeniu	Ze szczepieniem przeciw wzw B po urodzeniu	Ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Przeciwciała przeciw błonicy (≥ 0,01 j.m./ml) (≥ 0,1 j.m./ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Przeciwciała przeciw tężcowi (≥ 0,01 j.m./ml) (≥ 0,1 j.m./ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Przeciwciała anty-PT ^e (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2
Przeciwciała anty-FHA ^e (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	73,3	96,1	92,3
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	Nie ma zastosowania ^d	Nie ma zastosowania ^d	99,5
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	Nie ma zastosowania ^d	Nie ma zastosowania ^d	100
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 3 (≥ 8 (1/rozcieńczenie))	Nie ma zastosowania ^d	Nie ma zastosowania ^d	100
Przeciwciała anty-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Liczba osób badanych (zgodnie z zaplanowaną w protokole)

a: Ogólnie przyjęte surogaty (PT, FHA) lub korelaty ochrony (inne komponenty)

b: 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

c: 2, 3, 4 miesiąc życia ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kolumbia)

d: W związku z Narodowymi Dniami Szczepień OPV, wyniki dotyczące polio nie były analizowane.

e: 8 EU/ml odpowiada 4 LLOQ – ang: *Lower Limit Of Quantification* (dolna granica oznaczalności w teście immunoenzymatycznym ELISA).

Wartość LLOQ dla przeciwciał anty-PT oraz przeciwciał anty-FHA wynosi 2 EU/ml.

Skuteczność ochrony przed krztuścem

Skuteczność szczepionki z acelularnymi antygenami krztuścowymi (aP) zawartymi w szczepionce Hexacima wobec najcięższej postaci krztuśca definiowanej przez WHO (≥ 21 dni napadowego kaszlu) udokumentowano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą z udziałem niemowląt, które otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego szczepionki DTaP w kraju o wysokiej endemiczności (Senegal). Wyniki tego badania wskazują na konieczność podania dawki uzupełniającej małym dzieciom.

Długotrwałą zdolność acelularnych antygenów krztuśca (aP) zawartych w szczepionce Hexacima do zmniejszenia zachorowalności na krztusiec oraz do kontroli choroby u dzieci wykazano podczas 10-letniego narodowego programu monitorowania krztuśca w Szwecji z zastosowaniem pięciowalentnej szczepionki DTaP-IPV/Hib w schemacie 3, 5, 12 miesiąc życia. Wyniki długoterminowej obserwacji

wykazały znaczne zmniejszenie zachorowalności na krztusiec po drugiej dawce niezależnie od zastosowanej szczepionki.

Skuteczność ochrony przed inwazyjnym zakażeniem wywołanym przez Hib

Skuteczność skojarzonej szczepionki DTaP i Hib (pięcio- i sześciowalentnej, w tym szczepionki zawierającej antygen Hib stosowany w szczepionce Hexacima) przeciw inwazyjnemu zakażeniu wywoływanemu przez Hib wykazano w Niemczech podczas dużego (ponad 5-letni okres monitorowania) postmarketingowego badania obserwacyjnego. Skuteczność szczepionki wyniosła 96,7% po pełnym szczepieniu pierwotnym i 98,5% po dawce uzupełniającej (niezależnie od szczepienia pierwotnego).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz tolerancji w miejscu wstrzyknięcia nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W miejscu wstrzyknięcia obserwowano przewlekłe histologiczne zmiany zapalne, które mogą się wolno goić.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan

Potasu diwodorofosforan

Trometamol

Sacharoza

Aminokwasy niezbędne w tym L-fenylalanina

Sodu wodorotlenek, kwas octowy lub kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań.

Adsorbent: patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że składniki szczepionki są stabilne w temperaturze do 25°C przez 72 godziny. Z końcem tego okresu szczepionka Hexacima powinna być zużyta lub zniszczona. Dane te mają ułatwić postępowanie pracownikom ochrony zdrowia jedynie w przypadku czasowych wahań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szczepionka Hexacima w ampułko-strzykawce

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (halobutyl) i nasadką typu tip-cap (halobutyl), bez igły.

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (halobutyl) i nasadką typu tip-cap (halobutyl), z 1 osobną igłą.

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (halobutyl) i nasadką typu tip-cap (halobutyl), z 2 osobnymi igłami.

Opakowanie po 1 lub 10.

Szczepionka Hexacima w fiolce

0,5 ml zawiesiny w fiolce (szkło typu I) z korkiem (halobutyl).

Opakowanie po 10.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczepionka Hexacima w ampułko-strzykawce

Przed podaniem wstrząsnąć ampułko-strzykawkę do uzyskania jednorodnej, białawej, mętnej zawiesiny.

Zawiesina powinna zostać oceniona wzrokowo przed podaniem. W przypadku jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zaobserwowania zmiany w wyglądzie zawiesiny, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę.

W odniesieniu do strzykawek bez dołączonej igły, osobna igła musi być mocno przymocowana do strzykawki poprzez obrócenie jej o ćwierć obrotu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczepionka Hexacima w fiolce

Przed podaniem wstrząsnąć fiolką do uzyskania jednorodnej, białawej, mętnej zawiesiny.

Zawiesina powinna zostać oceniona wzrokowo przed podaniem. W przypadku jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zaobserwowania zmiany w wyglądzie zawiesiny, należy wyrzucić fiolkę.

Dawka 0,5 ml jest nabierana przy użyciu strzykawki do wstrzykiwań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, F-69007 Lyon, Francja

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (-N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Szczepionka Hexacima w ampułko-strzykawce

EU/1/13/828/002
EU/1/13/828/003
EU/1/13/828/004
EU/1/13/828/005
EU/1/13/828/006
EU/1/13/828/007

Szczepionka Hexacima w fiolce
EU/1/13/828/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>