

Інструкція
для медичного застосування лікарського засобу
(медичного імунобіологічного препарату)

ІНФАНРИКС ГЕКСА™ (INFANRIX HEXA™)

**Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку
(ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та захворювань,
збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b**

Склад:

діючі речовини: 1 доза (0,5 мл) відновленої вакцини містить:

- дифтерійного анатоксину адсорбованого (D) не менше 30 міжнародних одиниць (МО),
- правцевого анатоксину адсорбованого (T) не менше 40 МО,
- кашлюкового анатоксину адсорбованого (PT) 25 мкг,
- філаментозного гемаглютиніну адсорбованого (FHA) 25 мкг,
- пертактину адсорбованого (PRN) 8 мкг,
- р-ДНК поверхневого антигену вірусу гепатиту В адсорбованого (HBsAg) 10 мкг,
- інактивованого поліовірусу типу 1 (Mahoney) 40 D-антигенних одиниць (DU),
- інактивованого поліовірусу типу 2 (MEF-1) 8 DU,
- інактивованого поліовірусу типу 3 (Saukett) 32 DU,
- кон'югату капсульного полісахариду *Haemophilus influenzae* типу b (PRP) 10 мкг та правцевого анатоксину (TT) адсорбованого ~ 25 мкг;

допоміжні речовини: натрію хлорид – 4,5 мг, середовище 199 (M199) (включаючи амінокислоти) – 1,15 мг, вода для ін'єкцій – 0,5 мл, лактоза – 12,6 мг.

Ад'ювант: алюміній (у формі солей) – 0,82 мг:

- алюмінію гідроксид (Al(OH)₃) – 0,5 мг,

- алюмінію фосфат (AlPO_4) – 0,32 мг.

Калію хлорид, динатрію фосфат, калій фосфорнокислий однозаміщений, полісорбат 20 та 80, гліцин, формальдегід, неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат присутні як залишки виробничого процесу.

Лікарська форма. Суспензія (DTPa-HBV-IPV) для ін'єкцій та ліофілізат (Hib), що змішуються перед використанням.

Основні фізико-хімічні властивості: ІНФАНРИКС ГЕКСА™ – комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b.

ІНФАНРИКС ГЕКСА™ відповідає вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я до виробництва біологічних речовин, дифтерійних, правцевих, кашлюкових та комбінованих вакцин, вакцин для профілактики гепатиту В, отриманих за допомогою технології рекомбінантних ДНК, інактивованих вакцин для профілактики поліомієліту та кон'югованих Hib вакцин.

Фармакотерапевтична група. Бактеріальні та вірусні вакцини комбіновані.

Код АТХ J07C A09.

Імунологічні та біологічні властивості

Фармакодинаміка.

Імуногенність

Імуногенність вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ оцінювалася в клінічних дослідженнях у дітей з 6-тижневого віку. Вакцина оцінювалася в 2-дозових та 3-дозових схемах первинної вакцинації, включаючи схему Розширеної програми імунізації, а також як доза для бустерної вакцинації. Результати цих клінічних досліджень підсумовані в таблицях нижче.

Після схеми 3-дозової первинної вакцинації, у щонайменше 95,7% немовлят виникли серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, що входить до складу вакцини. Після бустерної вакцинації (після дози 4), у щонайменше 98,4% дітей виникли серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного вакцинного антигену.

Таблиця 1

Відсоток осіб з титрами антитіл $\geq$ межового значення аналізу, через один місяць після 3-дозової первинної та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™

Антитіло (межове значення)	Після дози 3				Після дози 4 (бустерна вакцинація на другому році життя після 3-дозового первинного курсу)
	2-3-4 місяці N=196 (2 дослід- ження)	2-4-6 місяці N=1693 (6 дослід- жень)	3-4-5 місяці N=1055 (6 дослід- жень)	6-10-14 тижні N=265 (1 дослід- ження)	N=2009 (12 досліджень)
	%	%	%	%	%
Протидифтерійне (0,1 МО/мл) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Протиправцеве (0,1 МО/мл) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Анти-РТ (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Анти-ФНА (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Анти-PRN (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Анти-HBs (10 мМО/мл) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Проти поліомієліту типу 1 (розведення 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Проти поліомієліту типу 2 (розведення 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Проти поліомієліту типу 3 (розведення 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Анти-PRP (0,15 мкг/мл) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7

N - кількість осіб;

* в підгрупі новонароджених, яким не вводили вакцину проти гепатиту В при народженні, 77,7% осіб мали титри анти-HBs ≥ 10 мМО/мл;

† межове значення, прийняте як показник захисту.

Після повної вакцинації згідно зі схемою 2-дозової первинної вакцинації та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™, у щонайменше 97,9% осіб виникли серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, що входить до складу вакцини.

Таблиця 2

Відсоток осіб з титрами антитіл $\geq$ межового значення аналізу, після схеми 2-дозової первинної та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™

Антитіло (межове значення)	Після дози 3 (вакцинація у віці 2-4-12 місяців) N=196 (1 дослідження)	Після дози 3 (вакцинація у віці 3-5-11 місяців) N=532 (3 дослідження)
	%	%
Протидифтерійне (0,1 МО/мл) †	100,0	100,0
Протиправцеве (0,1 МО/мл) †	100,0	100,0
Анти-РТ (5 Од ІТА/мл)	99,5	100,0
Анти-FHA (5 Од ІТА/мл)	100,0	100,0
Анти-PRN (5 Од ІТА/мл)	100,0	99,2
Анти-HBs (10 мМО/мл) †	99,8	98,9
Проти поліомієліту типу 1 (розведення 1/8) †	98,4	99,8
Проти поліомієліту типу 2 (розведення 1/8) †	98,4	99,4
Проти поліомієліту типу 3 (розведення 1/8) †	97,9	99,2
Анти-PRP (0,15 мкг/мл) †	100,0	99,6

N - кількість осіб;

† межове значення, прийняте як показник захисту.

Серологічні співвідношення захисту встановлені відносно дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та Hib-інфекції. Щодо кашлюку серологічний показник захисту відсутній. Однак, оскільки імунна відповідь на антигени кашлюку у вакцині ІНФАНРИКС ГЕКСА™ є еквівалентною такій у вакцині ІНФАНРИКС™, очікується, що захисна ефективність двох вакцин буде схожою.

Захисна ефективність щодо кашлюку

Захисна ефективність вакцини ІНФАНРИКС™ для профілактики типового кашлюку, як його визначає ВООЗ (³ 21 дня пароксизмального кашлю) була продемонстрована після первинної імунізації трьома дозами в клінічних дослідженнях, перелічених в таблиці 3

Таблиця 3

Клінічне дослідження	Країна	Графік імунізації	Ефективність вакцини	Фактори
Дослідження сімейних контактів (сліпе проспективне)	Німеччина	3, 4, 5 місяців	88,7%	Базуючись на даних, зібраних із вторинних контактів у сім'ях, в яких спостерігався індексний випадок типового кашлюку.

Дослідження ефективності (спонсороване Національним інститутом охорони здоров'я)	Італія	2, 4, 6 місяців	84%	При подальшому спостереженні за цією ж групою пацієнтів ефективність вакцини була підтверджена протягом 60 місяців після завершення первинної вакцинації без введення бустерної дози вакцини проти кашлюку.
--	--------	-----------------	-----	---

Імуногенність у немовлят та дітей раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М (вакциною проти кашлюку, дифтерії, правця зі зменшеним вмістом антигенів) протягом вагітності

Імуногенність вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ у немовлят та дітей раннього віку, народжених здоровими матерями, які були щеплені вакциною АаКДП-М на 27-36 тижнях вагітності, оцінювали у двох клінічних дослідженнях. ІНФАНРИКС ГЕКСА™ застосовували одночасно з 13-валентною кон'югованою пневмококовою вакциною немовлятам на 2, 4 та 6 місяці або на 2, 3 та 4 місяці згідно з тридозовою схемою первинної вакцинації (n = 241) або на 3 та 5 місяці або на 2 і 4 місяці згідно з дводозовою схемою первинної вакцинації (n = 27); і так само застосовували немовлятам/дітям віком від 11 до 18 місяців як бустерну дозу (n 229).

Імунологічні дані після первинної та бустерної вакцинації не показали клінічно значущого впливу від щеплення матері вакциною АаКДП-М на реакції немовлят та дітей раннього віку після щеплення вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™ та пневмококовою вакциною.

Більш низькі концентрації антитіл проти кашлюкових антигенів після первинної вакцинації (РТ, FHA та PRN) та після бустерної вакцинації (РТ, FHA) спостерігались у немовлят та дітей раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М протягом вагітності. Збільшення концентрації кашлюкових антитіл до початку бустерної вакцинації та через 1 місяць після бустерної вакцинації було в однаковому діапазоні для немовлят та дітей раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М або плацебо, демонструючи ефективність первинної вакцинації. За відсутності корелятивів захисту від кашлюку, клінічна значимість цих спостережень залишається не до кінця зрозумілою. Однак сучасні епідеміологічні дані про захворювання на кашлюк після імунізації матері вакциною АаКДП-М не свідчать про будь-яку клінічну значимість цього імунного втручання.

Імуногенність у передчасно народжених немовлят

Імуногенність вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ оцінювали в трьох клінічних дослідженнях після завершення 3-дозового курсу первинної вакцинації (2-4-6 місяців), які включали приблизно 300 передчасно народжених немовлят (гестаційний вік 24-36 тижнів). Імуногенність вакцини після проведення ревакцинації у віці 18-24 місяців, оцінювали приблизно у 200 передчасно народжених немовлят.

Через один місяць після завершення курсу первинної вакцинації щонайменше 98,7% осіб були серозахищені проти дифтерії, правця та вірусу поліомієліту типів 1 та 2; щонайменше 90,9% мали серопротективні рівні антитіл проти антигенів гепатиту В, PRP та вірусу поліомієліту типу 3 і всі особи були серопозитивними щодо антитіл проти FHA та PRN, тоді як 94,9% були серопозитивними щодо антитіл проти РТ.

Через один місяць після бустерної вакцинації щонайменше 98,4% осіб мали серопротективні або серопозитивні рівні антитіл проти кожного антигену, за винятком антитіл проти РТ (щонайменше 96,8%) та гепатиту В (щонайменше 88,7%). Реакція на бустерну вакцинацію щодо кратності збільшення рівнів концентрації антитіл (в 15-235 разів) вказує, що для передчасно народжених немовлят отримання первинного вакцинального комплексу було адекватним стосовно всіх антигенів вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™.

В проспективному дослідженні приблизно через 2,5-3 роки після бустерної вакцинації 85,3% дітей все ще мали серопротективний рівень антитіл проти гепатиту В та щонайменше 95,7% - мали серопротективні рівні антитіл проти трьох типів вірусу поліомієліту та PRP.

Тривалість імунної відповіді

Тривалість імунної відповіді після завершення 3-дозового курсу первинної вакцинації та введення бустерної дози вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ оцінювалася у дітей віком від 4 до 8 років. Захисний імунітет проти трьох типів вірусу поліомієліту та PRP спостерігався у щонайменше 91,0% дітей, а проти дифтерії та правця - у щонайменше 64,7% дітей. Щонайменше 25,4% (анти-РТ), 97,5% (анти-FHA) та 87,0% (анти-PRN) дітей були серопозитивними проти антигенів кашлюкового компоненту.

Щодо гепатиту В наявність серопротективних антитіл після 3-дозового курсу первинної вакцинації та бустерної вакцинації вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™ була продемонстрована у $\geq 85\%$ дітей віком 4-5 років, у $\geq 72\%$ дітей віком 7-8 років, у $\geq 60\%$ дітей віком 12-13 років та у 53,7% дітей віком 14-15 років. Крім того, після 2-дозового курсу первинної вакцинації та бустерної вакцинації серопротективний рівень антитіл проти HBV зберігався у $\geq 48\%$ дітей віком 11-12 років.

Імунологічна пам'ять щодо HBV була підтверджена у дітей віком 4-15 років. Ці діти отримали вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ в якості первинної вакцинації та бустерної вакцинації в період новонародженості, і після того, як вводилася додаткова доза моновалентної вакцини проти HBV, спостерігався імунний захист у щонайменше 93% осіб

Досвід післяреєстраційного застосування

Результати довгострокового спостереження в Швеції показують, що ацелюлярна вакцина для профілактики кашлюку є ефективною у немовлят при проведенні курсу первинної імунізації в 3 та 5 місяців і введенні бустерної дози у віці приблизно 12 місяців. Однак, існують дані, що доводять слабшання протикашлюкового захисту у дітей віком 7-8 років з графіком імунізації 3-5-12 місяців. Тому призначення другої бустерної дози вакцини може бути виправданим у дітей віком 5-7 років, яким щеплення раніше проводили за цим графіком.

Ефективність НіВ компонента вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ була встановлена та продовжує вивчатися у клінічному дослідженні в Німеччині під час періоду постмаркетингового фармаконагляду. Протягом 7 років періоду подальшого спостереження було встановлено, що ефективність НіВ компонентів двох гексавалентних вакцин, одною з яких була ІНФАНРИКС ГЕКСА™, становила 89,6% для щеплених, які отримали первинний вакцинальний комплекс та

100% для щеплених, які отримали первинний вакцинальний комплекс плюс бустерну дозу (незалежно від Hib вакцини, що використовувалася для первинної вакцинації).

ІНФАНРИКС ГЕКСА™ була основною Hib-вмісною вакциною в Італії, що доступна починаючи з 2006 року. Імунізацію проводять у віці 3, 5 та 11 місяців, охоплення вакцинацією перевищує 95%. В країні продовжується належний контроль за Hib-інфекцією: за період з 2006 по 2011 роки в Італії щорічно виявлялося не більше 3 підтверджених випадків гемофільної інфекції типу b серед дітей віком до 5 років.

Фармакокінетика.

Оцінка фармакокінетичних властивостей не є обов'язковою для вакцин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА™ показана для первинної та бустерної імунізації дітей з метою профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b.

Протипоказання.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ не призначають особам з підвищеною гіперчутливістю до основних компонентів або до будь-якої з допоміжних/залишкових речовин, в тому числі поліміксину, неоміцину та формальдегіду (див. розділ «Склад») та особам, що мали ознаки гіперчутливості після попереднього введення вакцин для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В, поліомієліту або захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b (Hib).

ІНФАНРИКС ГЕКСА™ протипоказана дітям у яких спостерігалася енцефалопатія невідомої етіології в межах 7 днів після попередньої вакцинації з кашлюкововмісною вакциною. За цих обставин вакцинацію проти кашлюку слід припинити і курс вакцинації слід продовжити вакцинами для профілактики дифтерії, правця, гепатиту В, інактивованою поліомієлітною вакциною та вакциною для профілактики захворювань, що викликаються збудником *Haemophilus influenzae* типу b.

Як і у випадку з іншими вакцинами, застосування вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ пацієнтам з гострим захворюванням, що супроводжується лихоманкою, слід відкласти. Наявність незначної інфекції не є протипоказанням.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ можна одночасно вводити з пневмококовими кон'югованими вакцинами, кон'югованою вакциною проти менінгококу С (MenC), кон'югованою вакциною

проти менінгококу А, С, W, Y (MenACWY), кон'югованою вакциною проти менінгококу В (MenB), вакцинами для профілактики ротавірусу, кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи. Дані не показують клінічно суттєвого впливу на реакцію антитіл на кожен з окремих антигенів.

Дані клінічних досліджень вказують, що при одночасному введенні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з пневмококовою кон'югованою вакциною частота фебрильних реакцій вища у порівнянні з частотою, яка виникає після введення лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™. Дані одного клінічного дослідження вказують, що при одночасному введенні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи частота фебрильних реакцій вища у порівнянні з частотою, яка виникає після введення лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™, така ж, як після застосування лише вакцини для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Впливу на імунну відповідь не було.

Через підвищений ризик виникнення лихоманки, болю в місці ін'єкції, втрати апетиту та дратівливості при одночасному застосуванні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з вакциною проти менінгококу В (MenB) та 7-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною бажано розглянути питання щодо окремих щеплень, коли це можливо.

Якщо ІНФАНРИКС ГЕКСА™ застосовується одночасно з іншими ін'єкційними вакцинами, ці препарати завжди потрібно вводити в різні ділянки тіла.

Як і для інших вакцин, можна очікувати, що у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, може не досягатися адекватна імунна відповідь.

Особливості застосування.

Вакцинації повинні передувати збір медичного анамнезу (особливо щодо попередньої вакцинації і можливих випадків побічних реакцій) і клінічне обстеження.

Як і для всіх вакцин, відповідь імунної системи може не досягти захисного рівня у всіх вакцинованих (див. розділ «Імунологічні та біологічні особливості»).

ІНФАНРИКС ГЕКСА™ не буде попереджувати захворювання, викликані іншими патогенними збудниками, окрім *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, вірусу гепатиту В, вірусу поліомієліту або *Haemophilus influenzae* типу b. Проте, можна очікувати, що при імунізації буде попереджатися гепатит D, оскільки гепатит D (який викликається дельта-вірусом) не виникає за відсутності інфікування гепатитом В.

Якщо відомо, що будь-який з нижчезазначених станів спостерігається у часовому зв'язку з отриманням кашлюковомісної вакцини, рішення про призначення наступної дози вакцини, що містить кашлюковий компонент, потрібно ретельно обмірковувати:

- температура $\geq 40,0$ °C в межах 48 годин після вакцинації, не пов'язана з іншими причинами;

- колапс або шокоподібний стан (гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод) в межах 48 годин після вакцинації;

- безперервний плач, що триває ³ 3 годин, в межах 48 годин після вакцинації;
- судом з лихоманкою або без неї, що спостерігаються в межах 3 днів після вакцинації.

За умов високої захворюваності на кашлюк потенційна користь переважає можливий ризик.

Дітям з прогресуючими неврологічними порушеннями, включаючи інфантильні спазми, неконтрольовану епілепсію або прогресуючу енцефалопатію, краще відкласти щеплення для профілактики кашлюку (вакциною з ацелюлярним або з цілюноклітинним кашлюковим компонентом) до покращання або стабілізації стану. Однак, рішення про застосування вакцини проти кашлюку слід приймати на індивідуальній основі після ретельної оцінки можливих ризиків та переваг.

Як і для всіх ін'єкційних вакцин, відповідна допомога та медичний нагляд завжди повинні бути легко доступними на випадок виникнення рідкісних анафілактичних реакцій після введення вакцини. Тому пацієнти повинні бути під наглядом не менше 30 хвилин після вакцинації.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ слід призначати з обережністю особам з тромбоцитопенією або порушеннями зсідання крові, оскільки при внутрішньом'язовому введенні у таких осіб можливі кровотечі.

Не вводити вакцину внутрішньосудинно або внутрішньошкірно.

Наявність в особистому анамнезі дитини фебрильних судом, наявність в родинному анамнезі судом або синдрому раптової смерті немовляти не є протипоказанням для вакцинації ІНФАНРИКС ГЕКСА™. Вакциновані з фебрильними судомами в анамнезі повинні знаходитись під наглядом, оскільки такі побічні прояви можуть виникати через 2-3 дні після вакцинації.

При одночасному введенні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з пневмококовою кон'югованою вакциною (ПКВ7, ПКВ10, ПКВ13) або з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи частота фебрильних реакцій вища у порівнянні з частотою, яка виникає після введення лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™. У більшості випадків ці реакції були помірного ступеню (лихоманка $\leq 39^{\circ}\text{C}$) та згодом минали (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Збільшена частота повідомлень про судом (з лихоманкою або без) та гіпотонічно-гіпореспонсивні епізоди (ГТЕ) спостерігалася при одночасному застосуванні вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ та ПКВ13 (див. розділ «Побічні реакції»).

Жарознижуюча терапія має бути розпочата відповідно до місцевих програм лікування.

Синкопе (непритомність) може виникнути під час або раніше будь-якої ін'єкційної вакцинації, як психогенна реакція на ін'єкцію голкою. Вакцинацію необхідно проводити тільки в положенні вакцинованого сидячи або лежачи та залишати його в тому ж положенні (сидячи або лежачи) протягом 15 хвилин після вакцинації для попередження ризику його травмування.

Особливі групи пацієнтів

Інфекція, викликана вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), не розглядається як протипоказання. Після вакцинації пацієнтів з пригніченим імунітетом може не розвинутисть достатня імунологічна відповідь.

Клінічні дані вказують, що вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ можна вводити передчасно народженим немовлятам, проте, як передбачається для цієї групи, спостерігалася більш слабка імунна відповідь на деякі антигени (див. розділи «Побічні реакції» та «Імунологічні та біологічні властивості»).

При призначенні первинної імунізації дуже передчасно народженим немовлятам (≤ 28 тижнів гестації) слід мати на увазі потенційний ризик розвитку у них апное та необхідність контролю за дихальною функцією протягом 48-72 годин після вакцинації, особливо у випадку, якщо немовля має в анамнезі недорозвиток дихальної системи. Оскільки користь вакцинації для цієї групи немовлят є високою, від вакцинації не слід відмовлятися або її затримувати.

Вплив на лабораторні аналізи

Оскільки антиген капсульного полісахариду Hib виділяється з сечею, можна спостерігати позитивний тест сечі протягом 2 тижнів після вакцинації. Необхідно провести інші тести, щоб підтвердити Hib-інфекцію в цей період.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (39 мг)/дозу калію, тобто практично вільний від калію.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА™ не призначена для використання у дорослих, дані про безпеку застосування вакцини в період вагітності або лактації відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не стосується даної групи.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

ІНФАНРИКС ГЕКСА™ призначена для глибокого внутрішньом'язового введення. Необхідно змінювати (чергувати) ділянку тіла для наступних ін'єкцій.

Дозування

Схема первинної вакцинації складається з двох або трьох доз (по 0,5 мл), які необхідно ввести

згідно з офіційними рекомендаціями (див. таблицю 4 та розділ «Імунологічні та біологічні властивості» для отримання інформації щодо схем вакцинації, оцінених в клінічних дослідженнях). Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ можна розглядати для бустерної вакцинації, якщо антигенний склад відповідає офіційним рекомендаціям країни, але рекомендовано введення як мінімум однієї дози Hib-кон'югованої вакцини.

Первинна вакцинація	Бустерна вакцинація	Загальні положення
Доношені новонароджені		
3 дози	Можна проводити бустерну вакцинацію.	- Повинен бути інтервал щонайменше в 1 місяць між дозами первинної вакцинації. - Бустерну дозу слід вводити щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації і бажано до 18-місячного віку.
2 дози	Обов'язково проводити бустерну вакцинацію.	- Повинен бути інтервал щонайменше в 1 місяць між дозами первинної вакцинації. - Бустерну дозу слід вводити щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації і бажано у період 11-13 місяців після народження.
Передчасно народжені немовлята (щонайменше 24 тижнів гестації)		
3 дози	Обов'язково проводити бустерну вакцинацію.	- Повинен бути інтервал щонайменше в 1 місяць між дозами первинної вакцинації. - Бустерну дозу слід вводити щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації і бажано до 18-місячного віку.

Введення вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™, відповідно до графіку Розширеної програми імунізації (у віці 6-ти, 10-ти, 14-ти тижнів), може бути використане тільки, якщо вакцинований при народженні отримав дозу вакцини для профілактики гепатиту В.

Якщо вакцинований при народженні отримав дозу вакцини для профілактики гепатиту В то, вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА™ може бути використана як заміна для додаткових доз вакцини для профілактики гепатиту В у віці від 6 тижнів. Якщо до цього віку необхідно введення другої дози вакцини для профілактики гепатиту В, в цьому випадку необхідно використовувати моновалентну вакцину для профілактики гепатиту В.

Слід дотримуватись встановлених уповноваженими органами кожної країни заходів щодо імунопрофілактики гепатиту В.

Щеплення дітей на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів МОЗ України щодо проведення профілактичних щеплень.

Інструкція з використання вакцини

Попередньо заповнений шприц, що містить суспензію DTPa-HBV-IPV необхідно добре струсити щоб отримати однорідну білу мутну суспензію. Суспензію DTPa-HBV-IPV та порошок Hib необхідно перевірити візуально на наявність будь-яких сторонніх часток і/або змін фізичних

властивостей. У випадку, якщо будь-що з перерахованого спостерігається, вакцину не використовувати.

Будь-який невикористаний продукт або відходні матеріали мають бути утилізовані згідно з вимогами чинних нормативно-правових актів в Україні.

Вакцину необхідно готувати шляхом додавання усього вмісту попередньо наповненого шприца, що містить DTPa-HBV-IPV суспензію, до флакону, що містить порошок Hib. Суміш необхідно добре струсити до повного розчинення порошку в суспензії.

Гарною клінічною практикою є введення вакцини лише тоді, коли вона досягне кімнатної температури. Крім того, при досягненні кімнатної температури флакону гарантується достатня еластичність гумової пробки флакону, що мінімізує потрапляння гумових часток у флакон. Щоб досягти цього, флакон необхідно залишити при кімнатній температурі (25 ± 3 °C) щонайменше на п'ять хвилин перед введенням суспензії зі шприца та розчинення вакцини.

Відновлена вакцина являє собою злегка більш мутну суспензію, ніж рідкий компонент окремо. Це є нормальним явищем.

Відновлену вакцину необхідно візуально перевірити на наявність будь-яких сторонніх часток і/або зміни фізичних властивостей. У випадку, якщо будь-що з перерахованого спостерігається, вакцину не використовувати.

Будь-який невикористаний продукт або відходні матеріали повинні бути утилізовані відповідно з вимогами чинних нормативно-правових актів в Україні.

Після відновлення вакцина має бути використана негайно. Однак, вакцина може зберігатись до 8 годин при кімнатній температурі (21 °C).

Набирати увесь вміст флакона.

1. Тримавши **циліндр** шприца в одній руці (не тримайтеся за поршень шприца), відкрутіть ковпачок шприца, обертаючи його проти годинникової стрілки.
2. Вставте голку в шприц, закрутіть її повністю до упору за годинниковою стрілкою (див. малюнок).
3. Зніміть захисний ковпачок голки, який може бути дещо щільно закріплений.
4. Відновіть вакцину, як описано вище.

Діти. Немає даних щодо безпеки та ефективності застосування ІНФАНРИКС ГЕКСА™ дітям від 3 років (додатково див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Даних недостатньо.

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень

Профіль безпеки, наведений нижче, базується на даних, отриманих при імунізації більш ніж 16 000 пацієнтів.

Як і у випадку з вакциною ДТРа та комбінованими вакцинами, що містять ДТРа, повідомлялось про збільшення частоти місцевої реакції та лихоманки після бустерної вакцинації ІНФАНРИКС ГЕКСА™ порівняно з первинним курсом.

Реакції, які спостерігались, визначались з наступною частотою:

дуже часто: $\geq 1/10$

часто: $\geq 1/100$ та $< 1/10$

нечасто: $\geq 1/1000$ та $< 1/100$

рідко: $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$

дуже рідко: $< 1/10000$

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Нечасто	Інфекції верхніх дихальних шляхів
	Рідко	Бронхіт
Порушення метаболізму та живлення	Дуже часто	Втрата апетиту
Порушення психіки	Дуже часто	Дратівливість, безперервний крик, неспокій
	Часто	Нервозність
Порушення функції нервової системи	Дуже часто	Сонливість
	Дуже рідко	Судоми (з та без лихоманки)***
Порушення дихання, функції органів грудної порожнини та середостіння	Нечасто	Кашель*
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Блювання, діарея
Порушення функції шкіри та підшкірних тканин	Рідко	Висипка
	Часто	Свербіж*
	Дуже рідко	Дерматит, кропив'янка*

Загальні порушення та патологічні реакції у місці ін'єкції	Дуже часто	Біль, почервоніння, місцева припухлість у місці ін'єкції (≤ 50 мм), лихоманка ≥ 38 °C.
	Часто	Місцева припухлість у місці ін'єкції (>50 мм)**, лихоманка $>39,5$ °C, патологічні реакції у місці ін'єкції, включаючи ущільнення.
	Нечасто	Дифузна припухлість кінцівки, куди зроблена ін'єкція, іноді з поширенням на прилеглі суглоби **, втомлюваність

* Спостерігали тільки при застосуванні інших вакцин ГлаксоСмітКляйн, що містять DTPa.

** У дітей, яким були введені первинні дози ацелюлярної вакцини для профілактики кашлюку, ймовірність виникнення реакцій припухлості після введення бустерної дози, більша у порівнянні із такою після отримання цільноклітинної вакцини для профілактики кашлюку. Ці реакції минають у середньому через 4 дні.

*** Аналіз показників повідомлень про післяреєстраційне застосування вказує на потенційно збільшений ризик судом (з лихоманкою або без неї) та гіпотонічно-гіпореспонсивних епізодів при застосуванні ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з пневмококовою полісахаридною кон'югованою адсорбованою 13-валентною вакциною (ПКВ13) у порівнянні із застосуванням лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™.

-

Дані післяреєстраційного нагляду

Про нижчезазначені побічні реакції, пов'язані з препаратом, повідомлялося під час післяреєстраційного спостереження.

Таблица 6

Клас системи органів	Побічні реакції
Порушення кровоносної та лімфатичної системи	Лімфаденопатія, тромбоцитопенія
Порушення імунітету	Алергічні реакції (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції)
Порушення функції нервової системи	Колапс або шокоподібний стан (гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод)***
Порушення дихальної системи	Апноє* (див. розділ «Особливості застосування» щодо апноє у передчасно народжених немовлят (≤ 28 тижнів гестації))
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Ангіоневротичний набряк*
Реакції у місці ін'єкції	Поширені реакції у вигляді припухлості, припухлості всієї кінцівки, в яку зроблено щеплення**, везикули у місці ін'єкції.

* Спостерігали тільки при застосуванні інших вакцин ГлаксоСмітКляйн, що містять DTPa.

** У дітей, яким були введені первинні дози ацелюлярної вакцини для профілактики кашлюку, ймовірність виникнення реакцій припухлості після введення бустерної дози, більша у порівнянні із такими, що отримали цільноклітинні вакцини для профілактики кашлюку. Ці реакції минають у середньому через 4 дні.

*** Аналіз показників повідомлень про післяреєстраційне застосування вказує на потенційно збільшений ризик судом (з лихоманкою або без неї) та гіпотонічно-гіпореспонсивних епізодів при застосуванні ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з пневмококовою полісахаридною кон'югованою адсорбованою 13-валентною вакциною (ПКВ13) у порівнянні із застосуванням лише вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™.

Клінічний досвід використання вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ одночасно з ПКВ7

У клінічних дослідженнях, в яких деякі з щеплених отримали ІНФАНРИКС ГЕКСА™ одночасно з пневмококовою полісахаридною кон'югованою 7-валентною вакциною (ПКВ 7) в якості ревакцинації (4-ї) дози обох вакцин, повідомлялося про лихоманку $\geq 38,0$ °C у 43,4% дітей, які отримували ПКВ 7 з ІНФАНРИКС ГЕКСА™ в порівнянні з 30,5% дітей, які були щеплені тільки ІНФАНРИКС ГЕКСА™. Лихоманка більше 39,5 °C спостерігалась у 2,6% і 1,5% дітей, які отримували ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з або без ПКВ 7 відповідно, (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Випадки лихоманки після одночасного введення двох вакцин під час введення первинного вакцинального комплексу були нижчими, ніж спостерігалось після проведення ревакцинації.

Клінічний досвід використання вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ одночасно з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи.

У клінічному дослідженні, в якому деякі з вакцинованих отримали бустерну дозу ІНФАНРИКС ГЕКСА™ одночасно з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, спостерігалась лихоманка $\geq 38,0$ °C у 76,6% дітей, в порівнянні з 48% серед дітей, вакцинованих лише вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™ та 74,7% серед дітей, вакцинованих лише вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи. Лихоманка вище 39,5 °C спостерігалась у 18% дітей, вакцинованих ІНФАНРИКС ГЕКСА™ одночасно з вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, в порівнянні з 3,3% серед дітей, вакцинованих лише вакциною ІНФАНРИКС ГЕКСА™ та 19,3% серед дітей, вакцинованих лише вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи (дивіться розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Безпека застосування вакцини у передчасно народжених дітей

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ вводили більше ніж 1000 передчасно народжених немовлят (гестаційного вік 24-36 тижнів) у дослідженнях при первинній вакцинації і більше ніж 200 передчасно народженим немовлятам в якості бустерної дози на другому році життя. У порівняльних дослідженнях спостерігалась аналогічна частота побічних реакцій у передчасно народжених та доношених новонароджених.

Безпека застосування вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ немовлятам та дітям раннього віку, матері яких були щеплені вакциною АаКДП-М (вакциною проти кашлюку, дифтерії, правця зі зменшеним вмістом антигенів) протягом вагітності

У двох клінічних дослідженнях вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ застосовували понад 500 пацієнтам, матері яких були щеплені вакциною з АаКДП компонентом (n = 341) або плацебо (n = 346) протягом третього триместру вагітності (див. розділ «Імунологічні та біологічні

властивості»).

Профіль безпеки вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ залишався незмінним незалежно від того який вплив мала або не мала вакцина з АаКДП компонентом після застосування протягом вагітності.

Клінічний досвід використання вакцини ІНФАНРИКС ГЕКСА™ з вакциною для профілактики гепатиту В

Повідомлялось, що протягом постмаркетингового фармаконагляду після введення вакцини для профілактики гепатиту В виробництва компанії ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз, у дітей віком < 2 років спостерігалися виникнення таких побічних реакцій, як: параліч, нейропатія, синдром Гієна-Барре, енцефалопатія, енцефаліт, менінгіт, алергічні реакції, схожі на сироваткову хворобу, неврит, гіпотензія, васкуліт, червоний плаский лишай, поліморфна еритема, артрит та м'язова слабкість. Причинно-наслідковий зв'язок між цими побічними реакціями та введенням вакцини не встановлений.

Звітність про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції у період після реєстрації лікарського засобу є важливим заходом. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою системи повідомлень про побічні реакції в Україні.

Термін придатності. 3 роки.

Дата закінчення терміну придатності вакцини зазначена на упаковці. Дата останнього можливого використання відповідає останньому дню вказаного місяця.

Умови зберігання.

Вакцину ІНФАНРИКС ГЕКСА™ необхідно зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. При транспортуванні слід дотримуватися рекомендованих умов зберігання.

ДТРа-НВВ-ІРВ суспензію та приготовлену для введення вакцину не можна заморожувати.

Не використовувати, якщо вакцина була заморожена.

Дані стабільності показують, що компоненти вакцини залишаються сталими при температурі до 25 °С протягом 72 годин. В кінці цього періоду вакцина ІНФАНРИКС ГЕКСА™ повинна бути використана або утилізована. Ці дані призначені для медичних працівників на випадок

тимчасових коливань температурних умов.

Після відновлення вакцина має бути використана негайно. Однак стабільність була продемонстрована протягом до 8 годин при кімнатній температурі (21 °C).

Несумісність. Через відсутність досліджень сумісності вакцину не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

Упаковка.

Суспензія для ін'єкцій (DTPa-HBV-IPV) у попередньо наповненому одноразовому шприці, що містить монодозу препарату (0,5 мл), у комплекті з двома голками та флакон з ліофілізатом (Hib) для 1 дози, що змішуються перед використанням. Шприц з голками закриті гумовими ковпачками.

Дві голки (одного розміру), шприц та флакон герметично запаковані у пластиковий контейнер.

По 1 або по 10 пластикових контейнерів у картонній коробці.

Флакони і шприци виготовлені з нейтрального скла типу I, яке відповідає вимогам Європейської фармакопеї.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія / GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія / Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Belgium.